

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6552061号
(P6552061)

(45) 発行日 令和1年7月31日 (2019.7.31)

(24) 登録日 令和1年7月12日 (2019.7.12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/64 (2006.01)
C O 7 D 417/04 (2006.01)
C O 7 D 417/10 (2006.01)
C O 7 D 405/04 (2006.01)
C O 7 D 277/30 (2006.01)

C O 7 D 233/64 I O I
 C O 7 D 417/04 C S P
 C O 7 D 417/10
 C O 7 D 405/04
 C O 7 D 277/30

請求項の数 11 (全 275 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-570862 (P2016-570862)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月9日 (2015.6.9)
 (65) 公表番号 特表2017-522277 (P2017-522277A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/034964
 (87) 国際公開番号 W02015/191630
 (87) 国際公開日 平成27年12月17日 (2015.12.17)
 審査請求日 平成30年6月7日 (2018.6.7)
 (31) 優先権主張番号 62/009,910
 (32) 優先日 平成26年6月10日 (2014.6.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511150953
 サンフォード・バーンハム メディカル
 リサーチ インスティテュート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラ
 ホヤ ノース トレー パインズ ロード
 10901
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 コスフォード, ニコラス デビッド, ピー
 ター
 アメリカ合衆国 92037 カリフォル
 ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パ
 インズ・ロード 10901

最終頁に続く

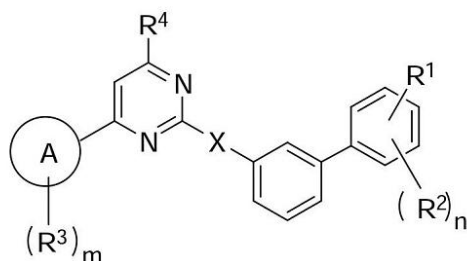
(54) 【発明の名称】 代謝型グルタミン酸受容体の負のアロステリックモジュレーター (NAMS) とその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化1】



式 (II)

式中：

環

【化2】

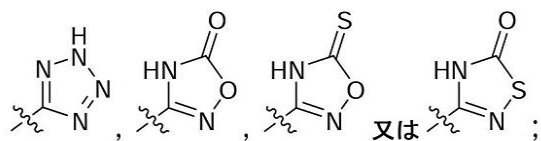


はアリール環またはヘテロアリール環であり、

Xは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ であり、

R^1 は $-CO_2H$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHOMe$ 、 $-C(O)NH SO_2Me$ 、 $-NHC(O)Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、

【化3】



10

であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

R^4 は、 H 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、あるいは置換または非置換のフェニルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

、

R^6 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

20

nは0、1、2、または3であり、および、

mは0、1、または2である、化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

環

【化4】



は、フラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チアゾリル、ピロリル、およびピリジニルから選択されたヘテロアリール環である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

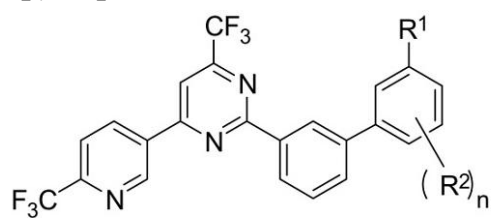
30

【請求項3】

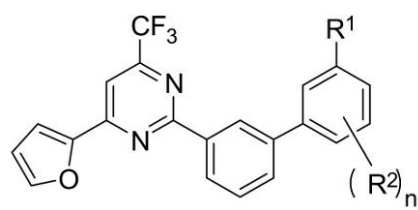
式(IIa)、式(IIb)、あるいは式(IIc)の構造を有し、

R^1 は $-CO_2H$ であり、Nは0であり、 R^2 はハロゲンまたは $-OCH_3$ である、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

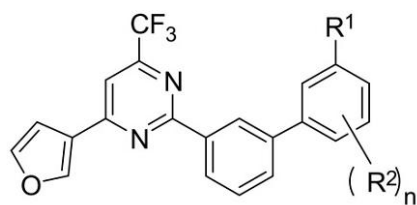
【化 5】



式 (IIa)



式 (IIb)



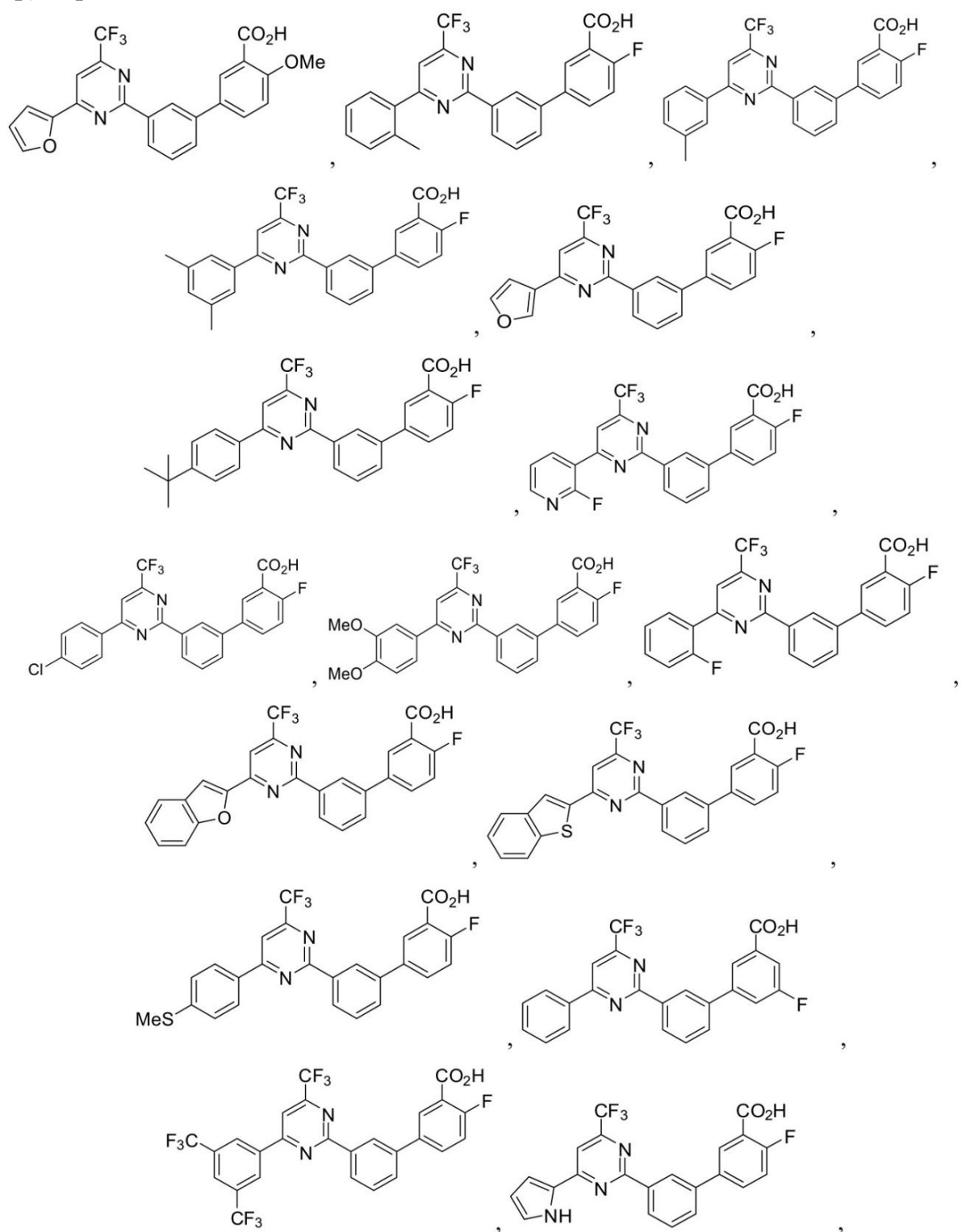
式 (IIc)

【請求項 4】

以下の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

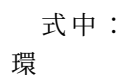
The image displays two rows of chemical structures, each representing a set of pyrazole derivatives. The first row shows 14 structures (1a-n) and the second row shows 15 structures (1o-r). Each structure is a pyrazole core substituted with a trifluoromethyl group (CF₃), a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The substituents on the pyrazole ring vary, including trifluoromethyl (CF₃), 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl, and 4-(trifluoromethyl)phenyl. The structures are arranged in two rows, with the first row containing 14 structures and the second row containing 15 structures.

【化 7】



[illegible]

式（Ⅰ）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって、
【化 9】



【化 1 0】

A

は、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、またはイソチアゾリルであるヘテロアリール環であり、
環

【化 1 1】

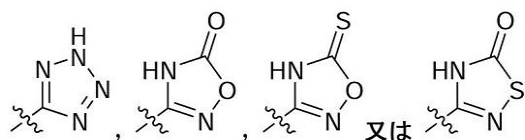
B

10

はアリール環またはヘテロアリール環であり、

R^1 は $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、

【化 1 2】



20

であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{OR}^5$ 、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ フルオロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{OR}^5$ 、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一体となって置換または非置換の $\text{C}_2 - \text{C}_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

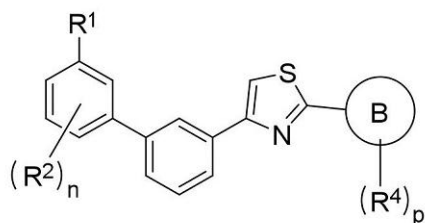
m は 0 または 1 であり、および、

p は 0、1、2、または 3 である、化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

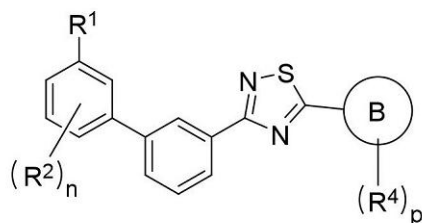
【請求項 6】

式 (I a)、式 (I b)、あるいは式 (I c) の構造を有し、

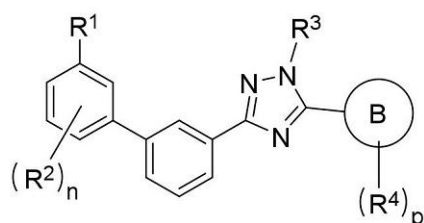
【化 1 3】



式 (Ia)



式 (Ib)



式 (Ic)

R^3 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換のフェニルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

環

【化 1 4】



はフェニル環であり、

R^1 は $-CO_2H$ であり、

R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であり、

R^4 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であり、

n は 0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である、請求項 5 または 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

環

【化 1 5】



はヘテロアリール環であり、

R^1 は $-CO_2H$ であり、

R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であり、

R^4 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であり、

n は 0 または 1 であり、

p は 0 または 1 である、請求項 5 または 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

以下の構造を有する、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

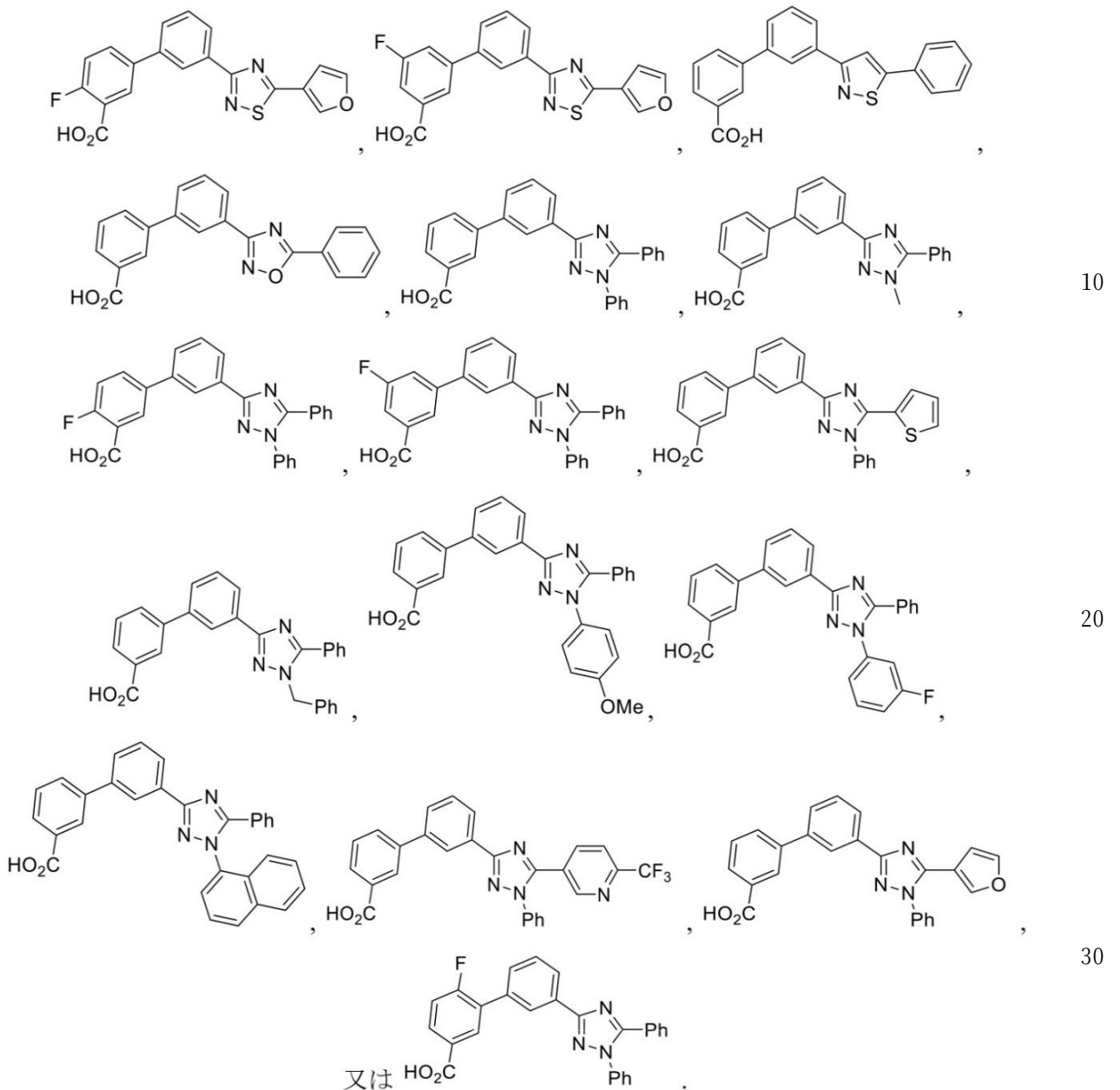
30

40

[illegible]

40

【化 17】



【請求項 10】

請求項 1－9 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

被検体における中枢神経系（CNS）疾患、癌、または疼痛の処置のための薬剤の製造における、請求項 1－9 のいずれかに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（優先権の主張）

本出願は、2014年6月10日に出願された米国仮出願第62／009，910号の利益を主張するものであり、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

（政府支援についての声明）

本発明は、国立精神衛生研究所（NIMH）によって与えられた承認 R01 MH08

7989の下で政府の支援を一部受けて作られた。政府は本発明において一定の権利を有している。

【背景技術】

【0003】

本明細書には、代謝型グルタミン酸サブタイプ2とー3 (mGlu2/3) (まとめてグループIIのmGlu) 受容体の負のアロステリックモジュレーター (NAM)、こうした化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物と薬物、および、代謝型グルタミン酸受容体が関与する疾病、疾患、または障害の処置でこうした化合物を使用する方法が記載されている。

【発明の概要】

【0004】

本明細書には、化合物と組成物、および、こうした化合物と組成物を、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2受容体 (mGlu2) と代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ3受容体 (mGlu3) (まとめてグループIIのmGlu) の負のアロステリックモジュレーターとして使用する方法、ならびにグループIIのmGluに関連するCNS疾患を処置する方法が記載されている。

【0005】

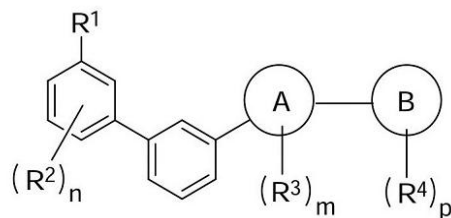
1つの態様において、本明細書には、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2受容体 (mGlu2) および/または代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ3受容体 (mGlu3) の活性の調節から利益を得ることになる哺乳動物の疾患または疾病を処置または予防する方法であって、必要としている哺乳動物に、mGlu2および/またはmGlu3のモジュレーターを投与する工程を含む方法が記載されている。いくつかの実施形態では、mGlu2とmGlu3のモジュレーターは小分子である。いくつかの実施形態では、mGlu2とmGlu3のモジュレーターは負のアロステリックモジュレーターである。いくつかの実施形態では、mGlu2とmGlu3の負のアロステリックモジュレーターは、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(III)、式(IIIa)、または式(IIIb)、式(IV)、式(IVa)、または式(IVb)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩である。

【0006】

1つの態様では、式(I)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0007】

【化1】



式 (I)

式中：

環

【0008】

【化2】



はヘテロアリール環であり、

環

【0009】

【化3】



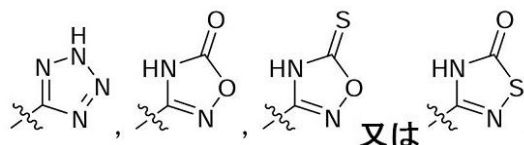
はアリール環またはヘテロアリール環であり、

R^1 は $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHOMe$ 、 $-C(O)NH SO_2 Me$ 、 $-NHC(O)Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、

【0010】

10

【化4】



であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

20

R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一体となって置換または非置換の C_2-C_8 ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

30

m は 0 または 1 であり、および、

p は 0、1、2、または 3 であり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

m は 0 または 1 であり、および、

p は 0、1、2、または 3 である。

【0011】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、

環

【0012】

【化5】

40



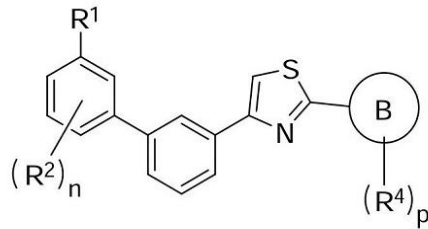
は、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、またはイソチアゾリルである。

【0013】

いくつかの実施形態では、式 (Ia) の構造を有する、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある。

【0014】

【化 6】



式 (Ia)

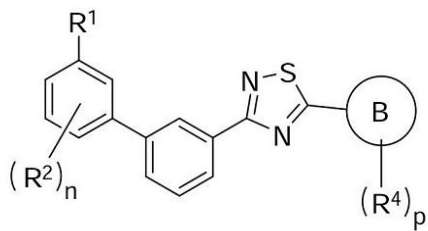
【0015】

10

いくつかの実施形態では、式 (I b) の構造を有する、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある。

【0016】

【化 7】



式 (Ib)

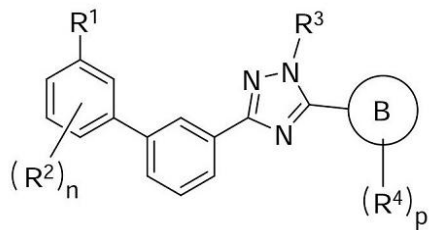
20

【0017】

いくつかの実施形態では、式 (I c) の構造を有する、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0018】

【化 8】



式 (Ic)

30

R³ は置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、あるいは置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R³ は非置換のフェニルである。

【0019】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、環

40

【0020】

【化 9】



はフェニル環である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0021】

【化 1 0】

B

はヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 0 2 2】

【化 1 1】

B

10

はフラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、またはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、p は 1 であり、 R^4 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、p は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 1 であり、 R^2 は F である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。

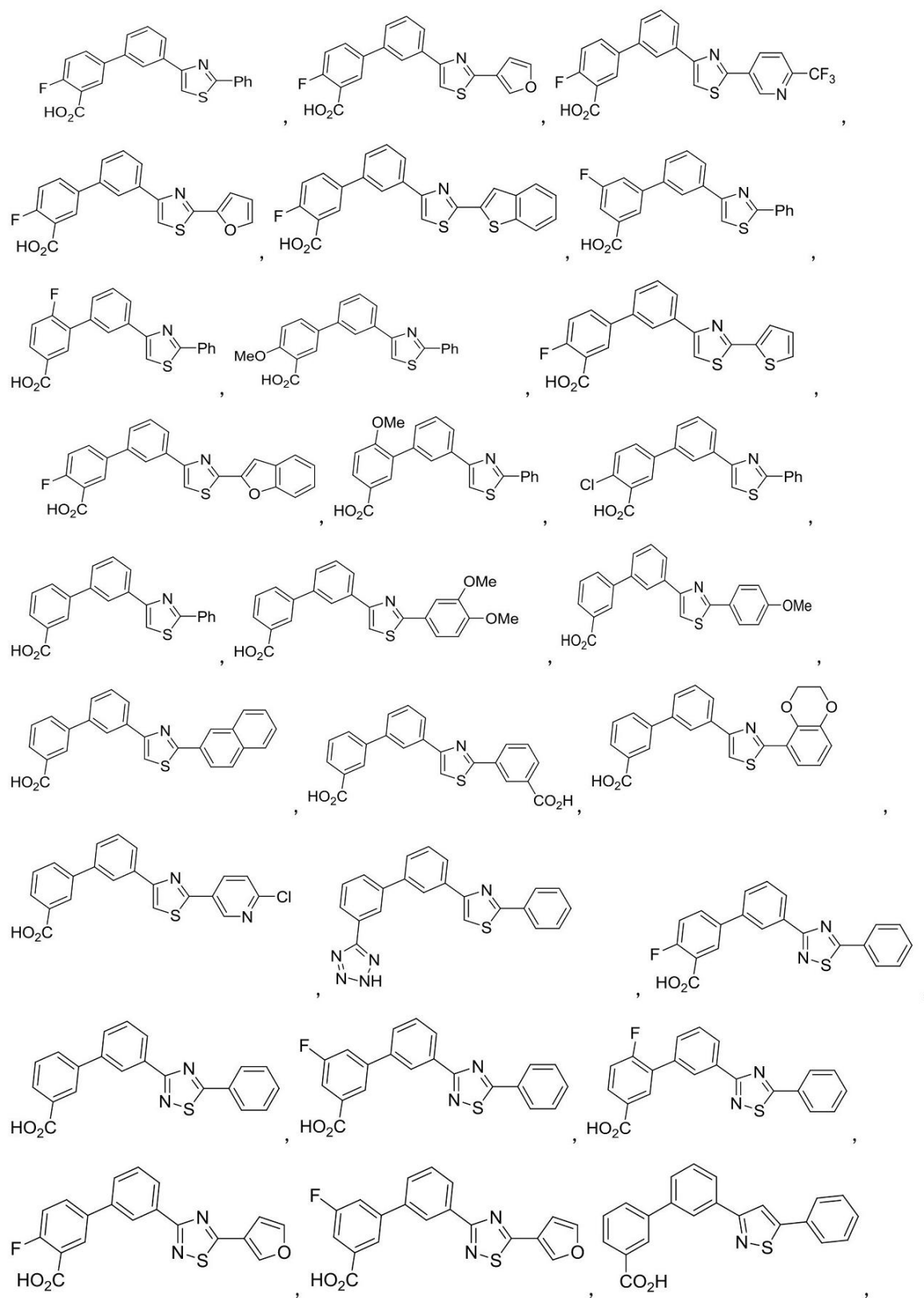
20

【0 0 2 3】

いくつかの実施形態では、以下の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある：

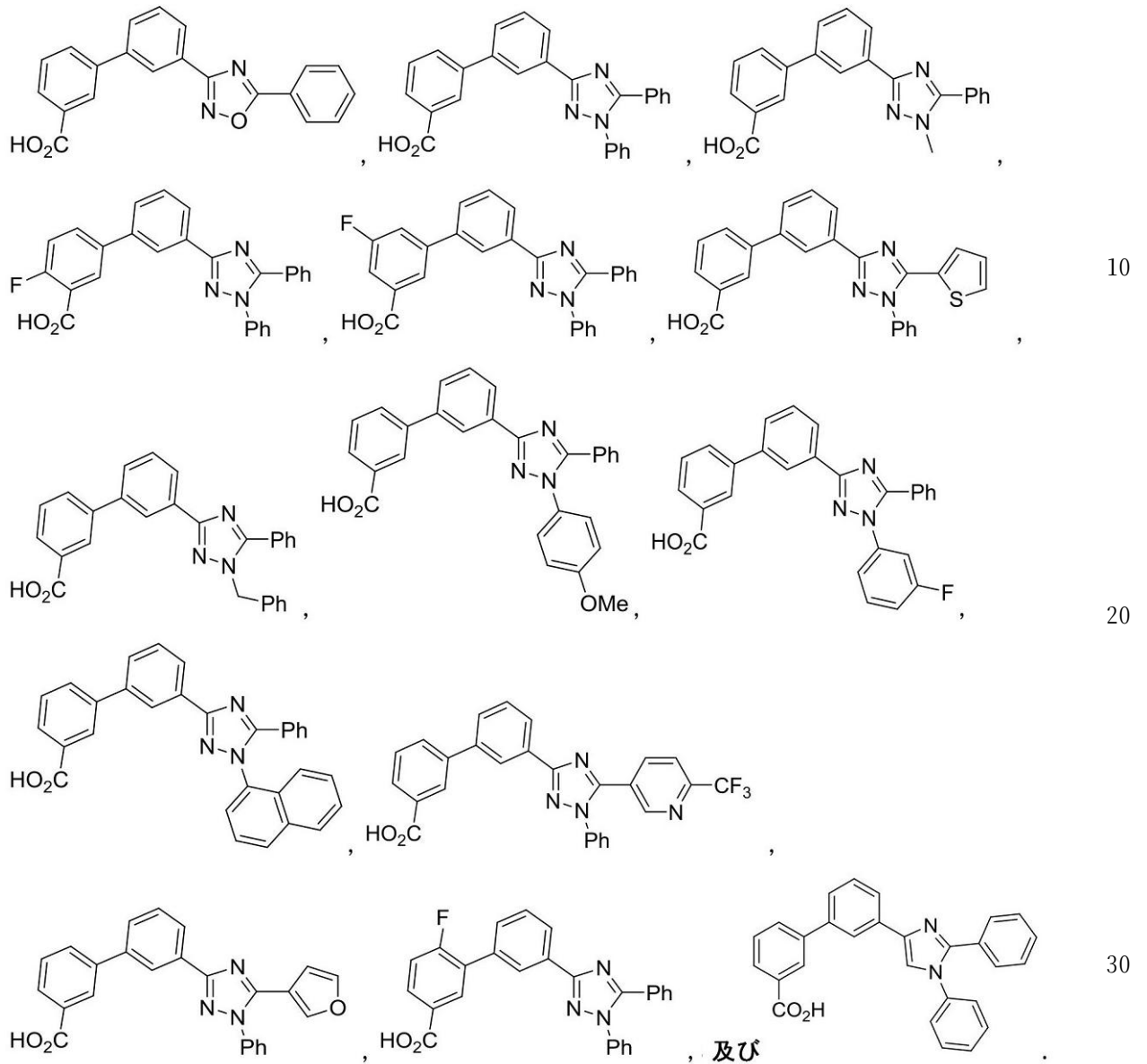
【0 0 2 4】

【化 1 2】



【0 0 2 5】

【化 1 3】

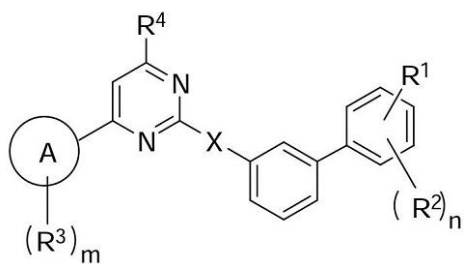


【0026】

別の態様では、式 (I I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0027】

【化 1 4】



式 (II)

式中：
環

【0028】

【化15】



はアリール環またはヘテロアリール環であり、

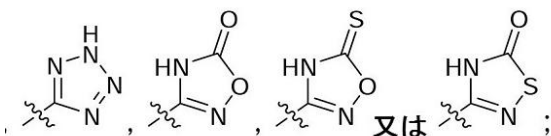
Xは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ であり、

R^1 は $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHOMe$ 、 $-C(O)NH SO_2 Me$ 、 $-NHC(O)Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、

【0029】

10

【化16】



であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

20

R^4 は、 H 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、あるいは置換または非置換のフェニルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

、

R^6 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

n は0、1、2、または3であり、および、

m は0、1、または2である。

【0030】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

30

【0031】

【化17】



は、フラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チアゾリル、ピロリル、およびピリジニルから選択されたヘテロアリール環である。

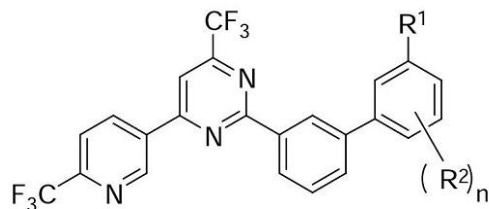
【0032】

いくつかの実施形態では、式(IIa)の構造を有する式(II)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある。

40

【0033】

【化 1 8】



式 (IIa)

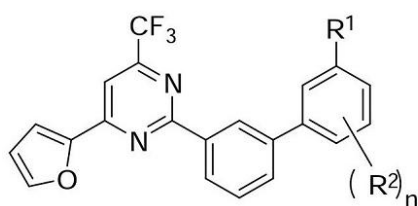
【0034】

10

いくつかの実施形態では、式 (IIb) の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある。

【0035】

【化 1 9】



式 (IIb)

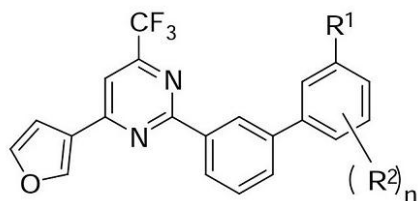
20

【0036】

いくつかの実施形態では、式 (IIc) の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある。

【0037】

【化 2 0】



式 (IIc)

30

【0038】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 1 であり、R² はハロゲンまたは -OCH₃ である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 1 であり、R² は F である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹ は -CO₂H である。

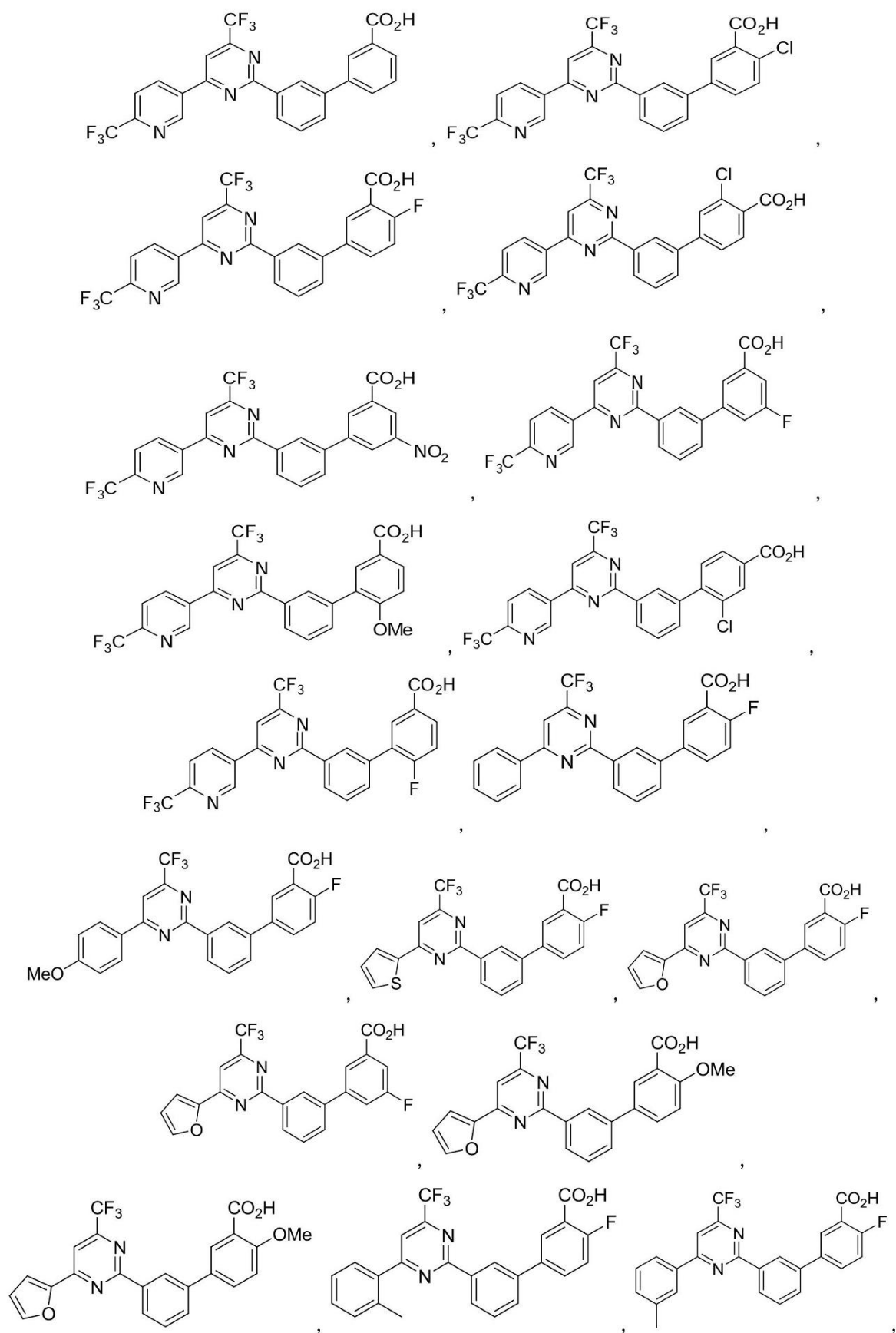
40

【0039】

いくつかの実施形態では、以下の構造を有する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある：

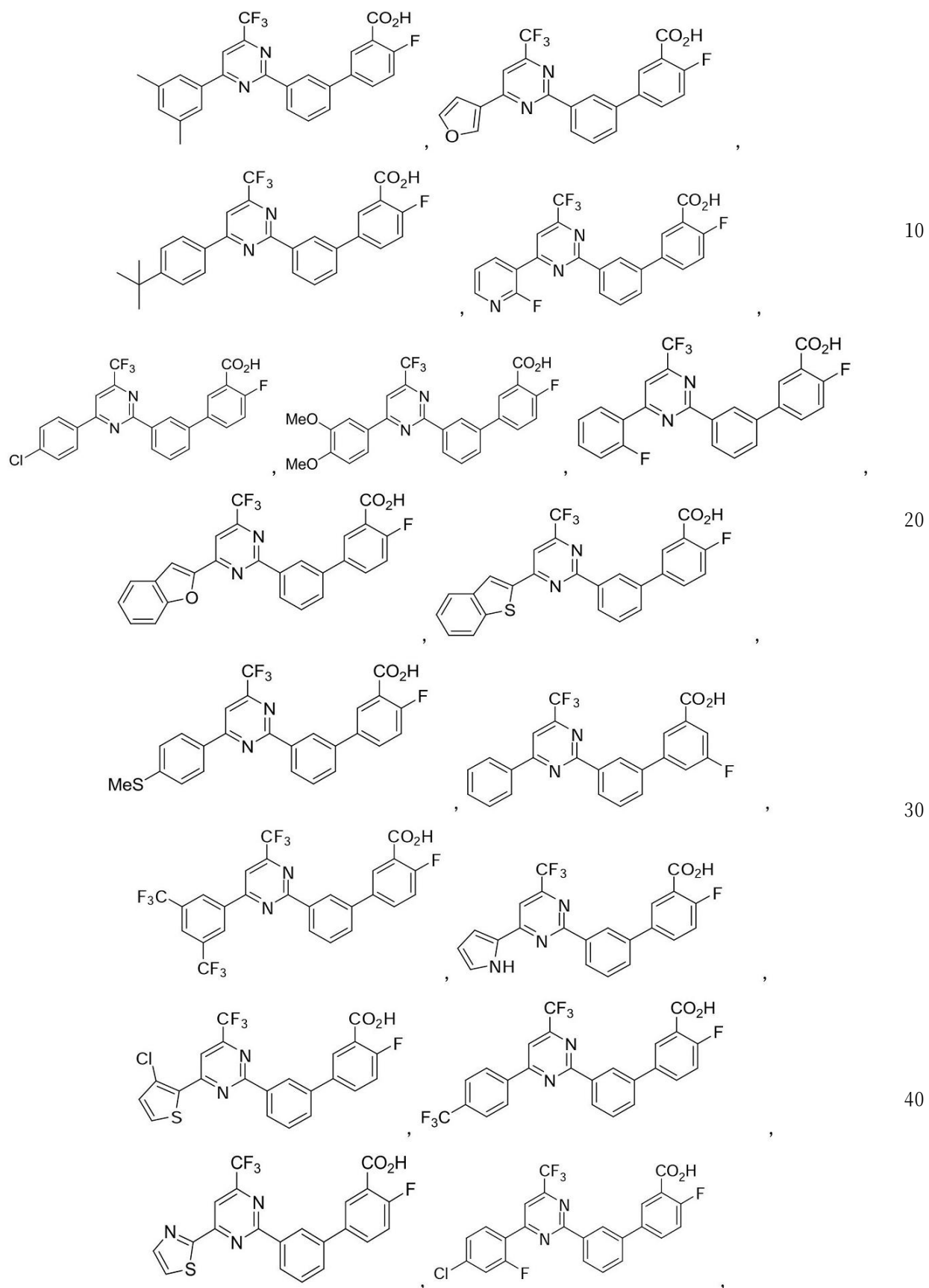
【0040】

【化 2 1】



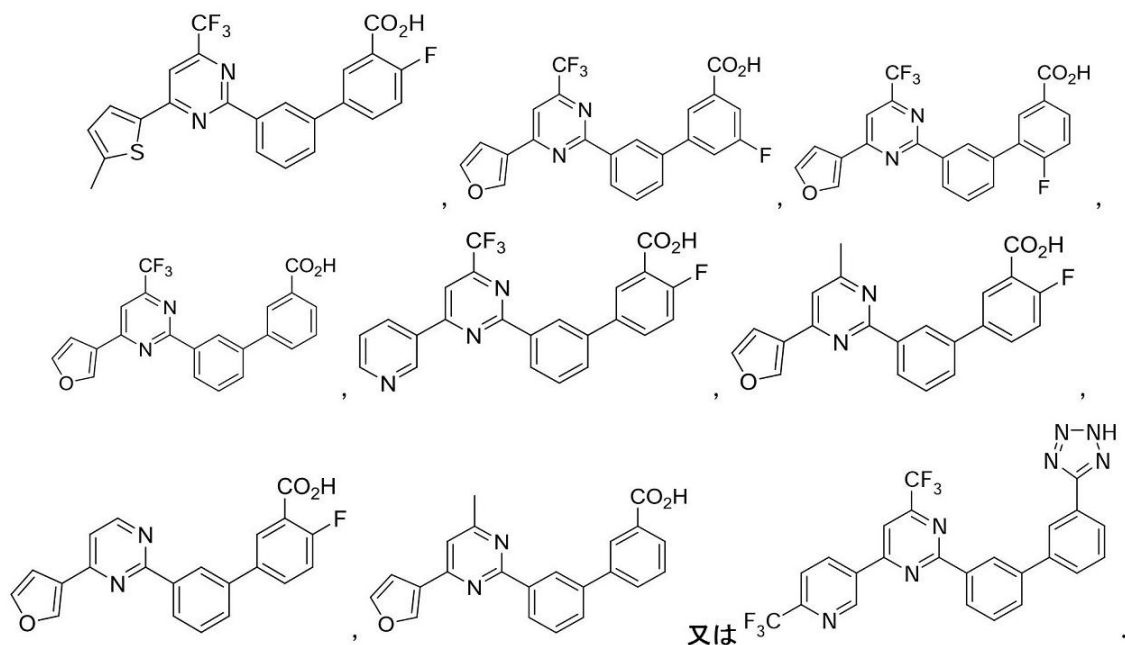
【0041】

【化 2 2】



【0042】

【化 2 3】



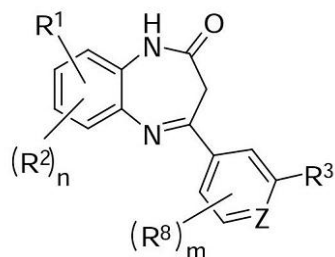
10

【0043】

別の態様では、式（III）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0044】

【化 2 4】



式 (III)

式中：

Z は $=N-$ であるか、または $=C(H)$ であり、

R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-CO_2R^6$ であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、あるいは $-X-R^4$ であり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり

20

30

40

50

、
 R^6 は水素あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、
 R^7 は水素あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、
 R^8 はそれぞれ独立して、ハロゲンあるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、
 R^9 と R^{10} は独立して、水素あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

、
 n は 0、1、2、または 3 であり、および、
 m は 0、1、または 2 である。

【0045】

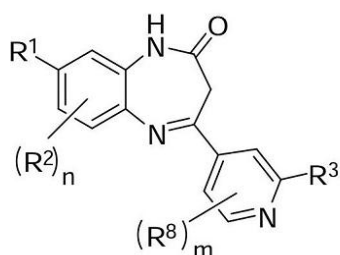
いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 Z は $=N-$ である。

【0046】

いくつかの実施形態では、式 (IIIa) の構造を有する式 (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0047】

【化25】



式 (IIIa)

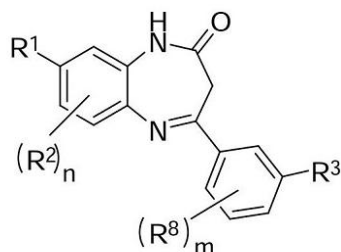
式中、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

【0048】

いくつかの実施形態では、式 (IIIb) の構造を有する式 (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0049】

【化26】



式 (IIIb)

式中、 R^3 は $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

【0050】

いくつかの実施形態では、式 (III)、(IIIa)、または (IIIb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンまたは $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (III)、(IIIa)、または (IIIb)

10

20

30

40

50

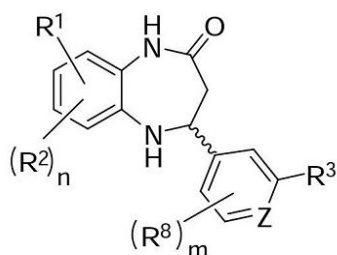
）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式（III）、（IIIa）、または（IIIb）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式（III）、（IIIa）、または（IIIb）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式（III）、（IIIa）、または（IIIb）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0である。

【0051】

別の態様では、式（IV）の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0052】

【化27】



式 (IV)

式中：

Z は $=N-$ であるか、または $=C(H)$ であり、

R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-CO_2R^6$ であり、

R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、あるいは $-X-R^4$ であり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^8 はハロゲンあるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 と R^{10} は独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

n は0、1、2、または3であり、および、

m は0、1、または2である。

【0053】

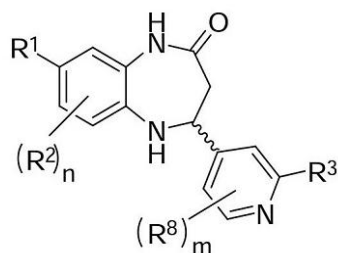
いくつかの実施形態では、式（IV）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 Z は $=N-$ である。

【0054】

いくつかの実施形態では、式 (IVa) の構造を有する式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0055】

【化28】



式 (IVa)

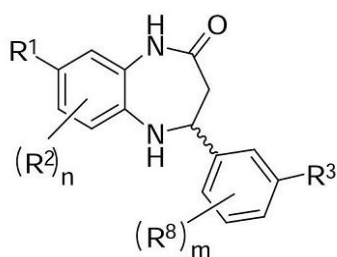
式中、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

【0056】

いくつかの実施形態では、式 (IVb) の構造を有する式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0057】

【化29】



式 (IVb)

式中、 R^3 は $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

【0058】

いくつかの実施形態では、式 (IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンまたは $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 である。

【0059】

いくつかの実施形態では、以下の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩がある：

【0060】

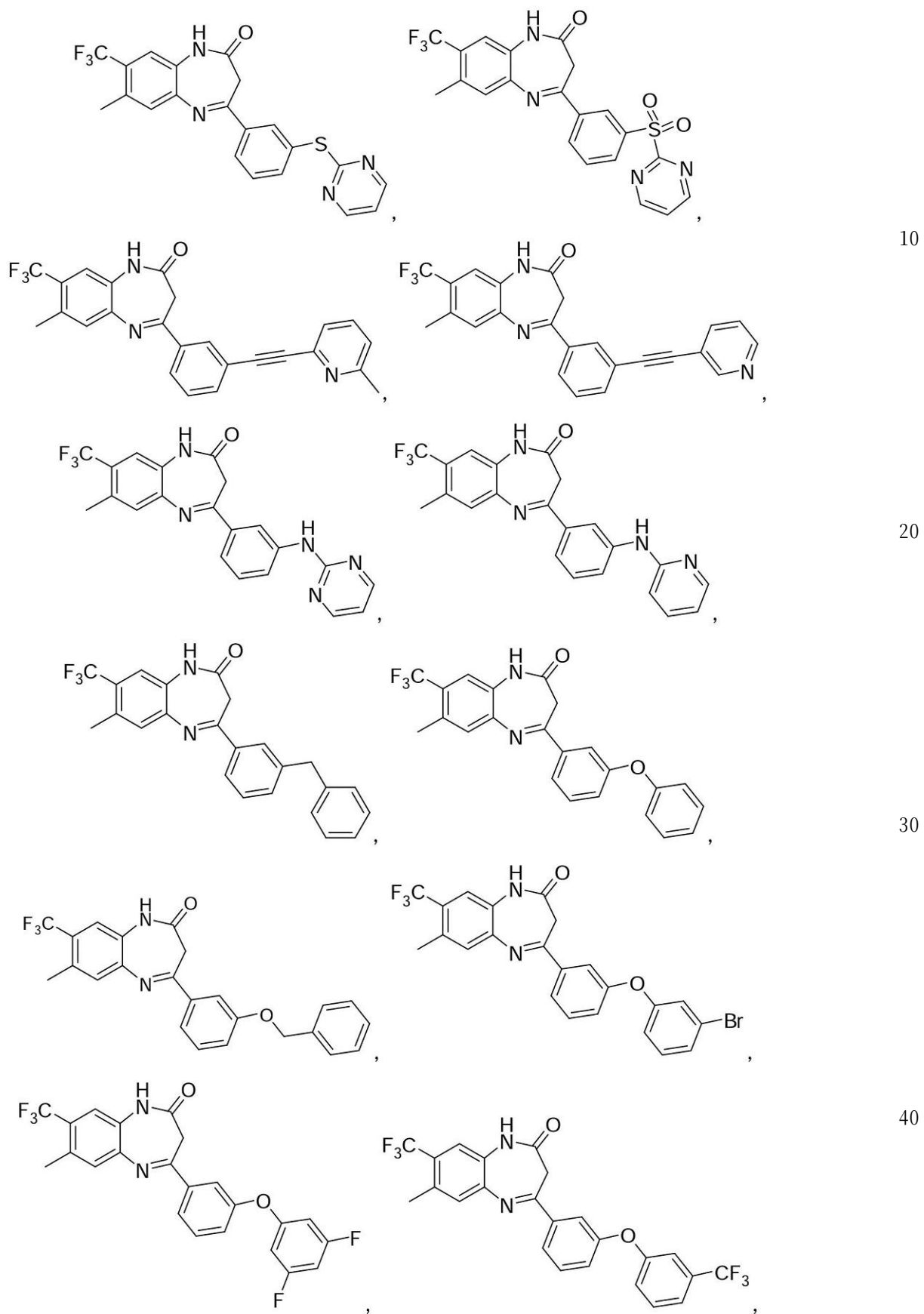
10

20

30

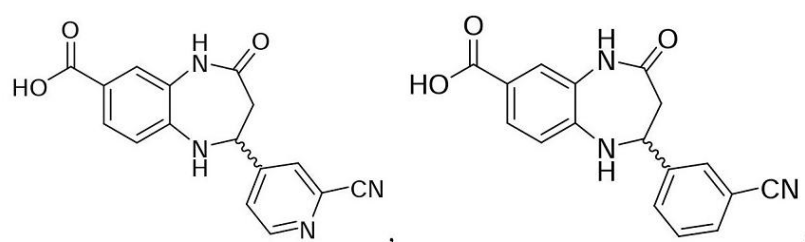
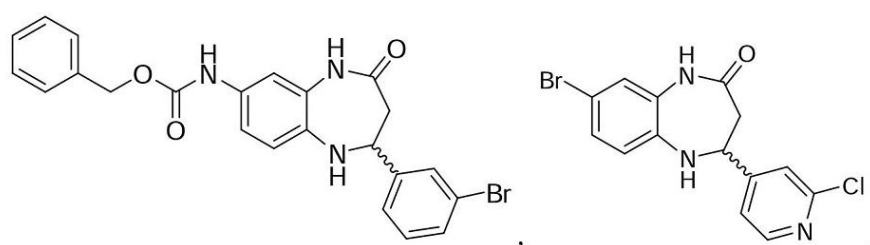
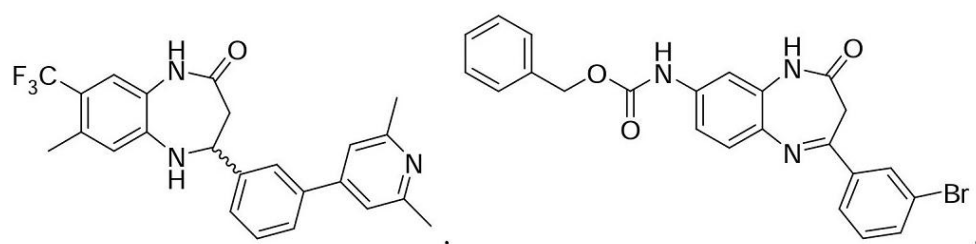
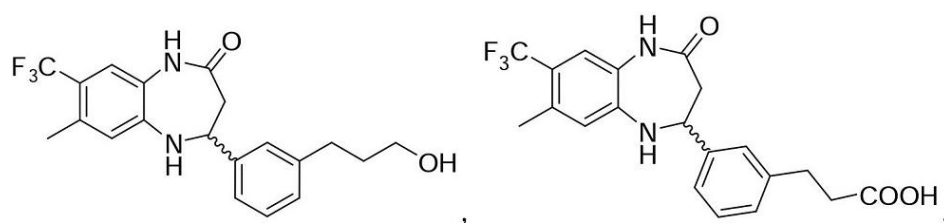
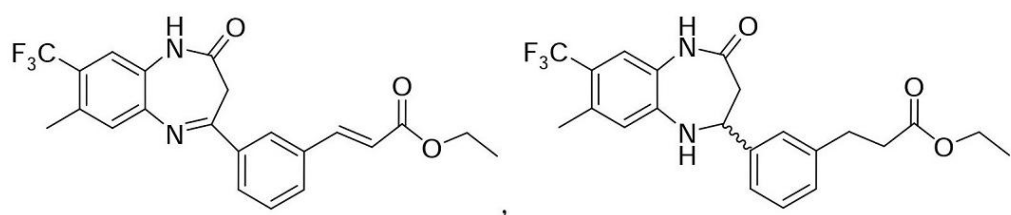
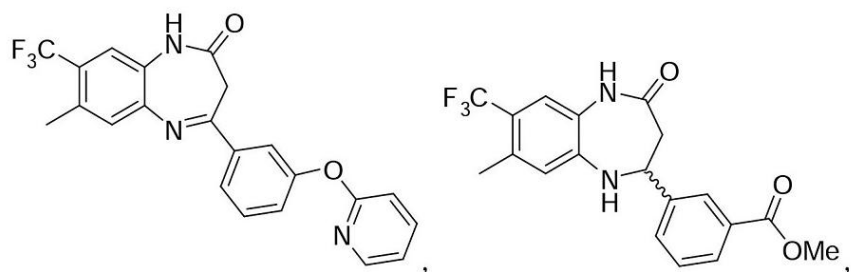
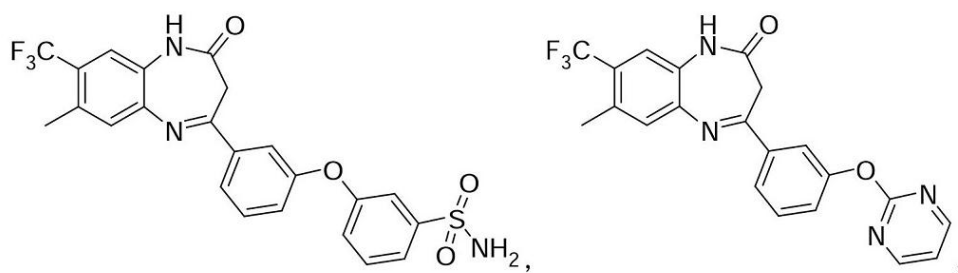
40

【化 3 0】



【0061】

【化 3 1】



【0062】

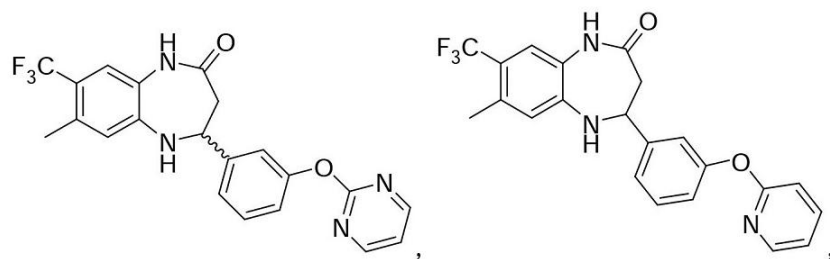
10

20

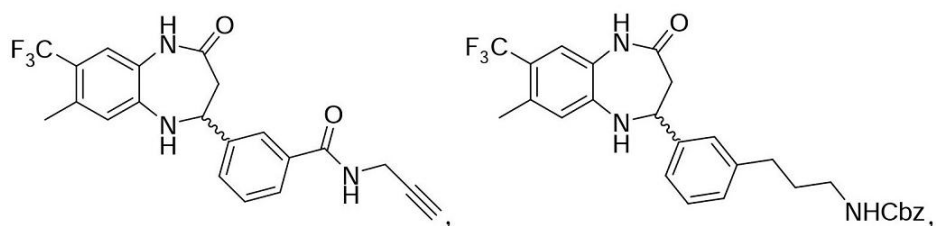
30

40

50



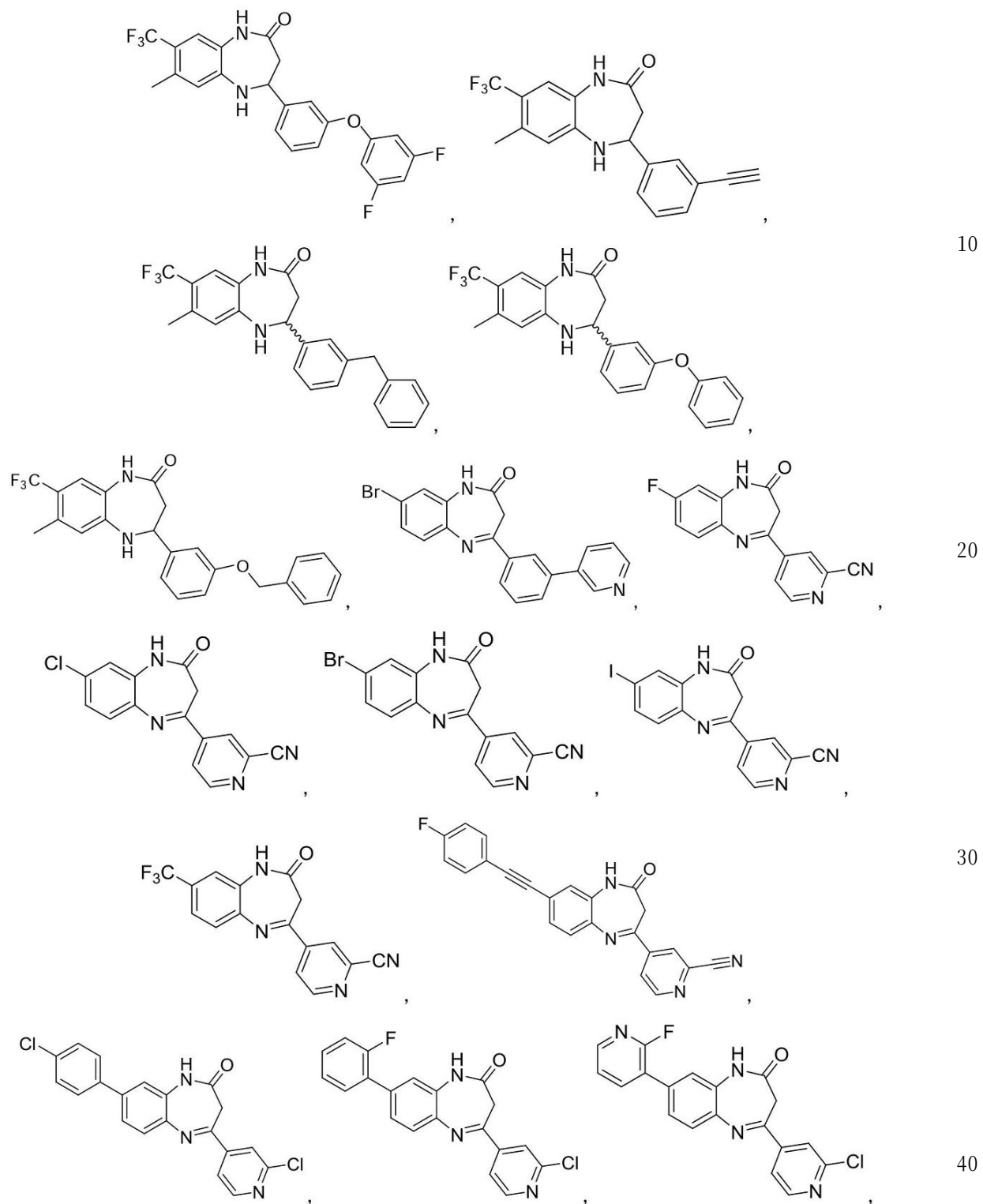
Chemical structures of two diastereomers of a 1,3-bis(4-aminophenyl)-4,5-dimethyl-2,6-difluorobenzimidazole derivative. The left structure shows the (1R,3R) isomer with a solid wedge bond, and the right structure shows the (1S,3S) isomer with a dashed wedge bond. Both structures feature a central benzimidazole ring substituted with two methyl groups and two fluorine atoms, and two 4-aminophenyl groups.



40

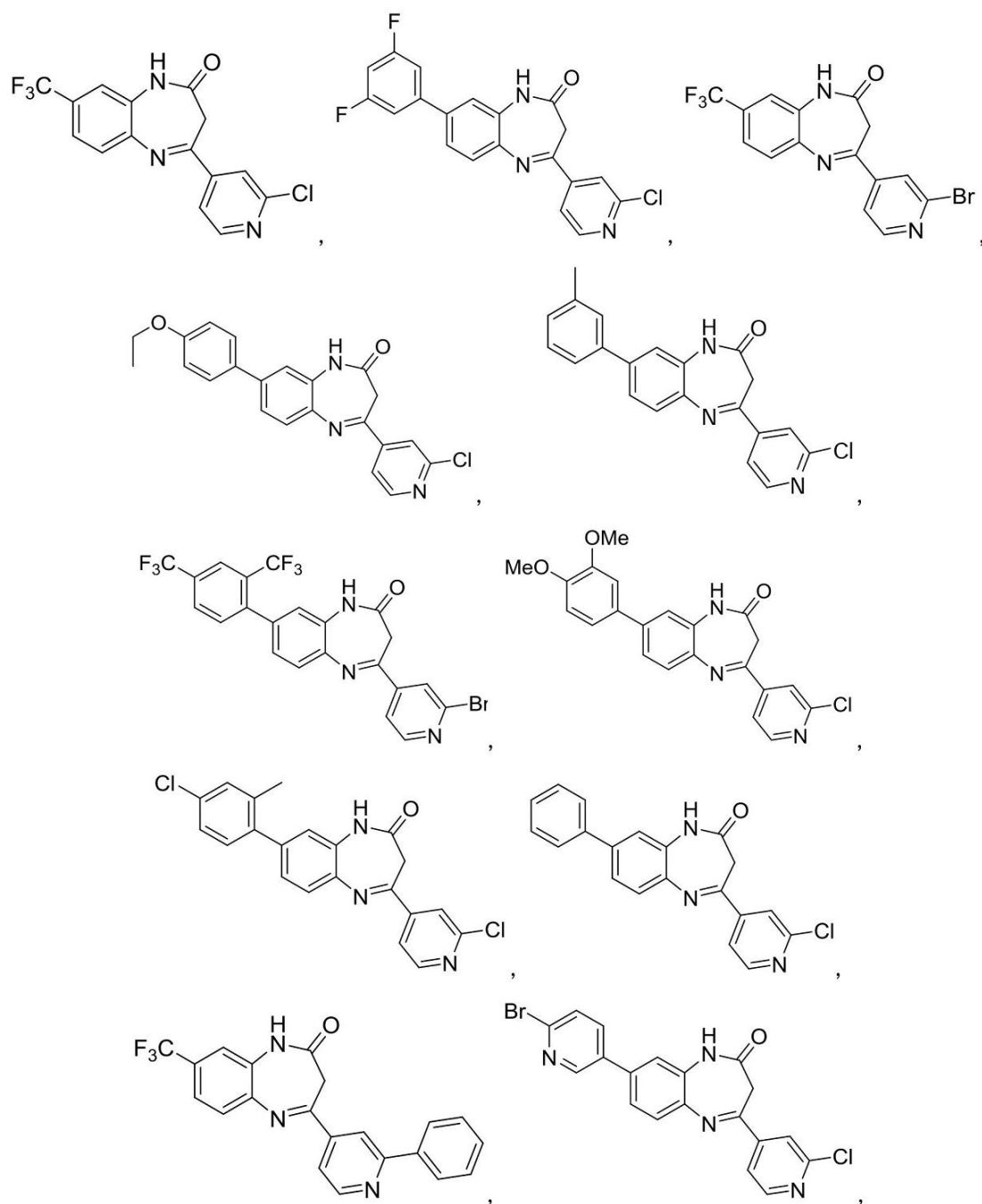
【 0 0 6 3 】

【化 3 3】



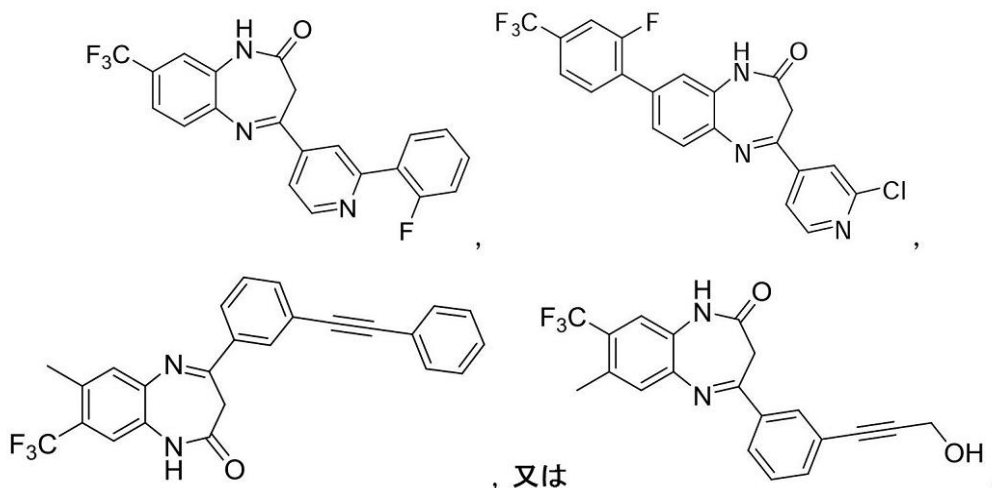
【0064】

【化 3 4】



【0065】

【化 3 5】



10

【0066】

様々な変数に関する上記または下記の群の任意の組み合わせが本明細書で企図されている。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0067】

20

1つの態様において、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0068】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、経皮投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために処方される。いくつかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態をしている。

30

【0069】

別の態様において、本明細書では、中枢神経系 (CNS) 疾患を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含み、それにより疾患を処置する。

40

【0070】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患は統合失調症である。

【0071】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患はうつ病である。

【0072】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患は治療抵抗性うつ病 (TRD) である。

【0073】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患は不安である。

【0074】

いくつかの実施形態では、CNS 疾患は不眠症である。

50

【0075】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は精神病である。

【0076】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は癲癇である。

【0077】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は外傷性脳損傷(TBI)である。

【0078】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は双極性障害である。

【0079】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は心的外傷後ストレス障害(PTSD)である。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は神経新生の減少に関連する。

【0081】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は嗜癖性障害である。

【0082】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は神経変性疾患である。

【0083】

いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、またはルー・ゲーリッグ病(筋萎縮性側索硬化症またはALS)である。

【0084】

20

別の態様において、本明細書では、癌を処置する方法であって、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含み、それによって癌を処置する。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は黒色腫である。

【0085】

別の態様において、本明細書では、疼痛を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含み、それによって疼痛を処置する。

30

【0086】

別の態様において、本明細書では、うつ病を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含む。別の態様において、本明細書では、本明細書では、治療抵抗性うつ病(TRD)を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含む。

40

【0087】

別の態様において、本明細書では、統合失調症を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含む。

【0088】

別の態様において、本明細書では、神経変性疾患を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、

50

または（I V b）の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含む。別の態様において、本明細書では、神経変性疾患を処置する方法が記載され、神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、またはルー・ゲーリック病（筋萎縮性側索硬化症またはALS）であり、該方法は、有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含む。

【0089】

別の態様において、本明細書では、物質乱用を処置する方法が記載され、該方法は、有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物を、必要としている被験体に投与する工程を含み、有効な量は被験体の物質の要求および／または消費を減少させるか、阻害するか、または除去するのに十分である。

10

【0090】

1つの態様において、本明細書では、必要としている被験体におけるmGlu2受容体の調節によって疾患または疾病を処置する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、疾患または疾病はCNS疾患である。

20

【0091】

別の態様において、本明細書では、必要としている被験体におけるmGlu3受容体の調節によって疾患または疾病を処置する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、疾患または疾病はCNS疾患である。

【0092】

1つの態様において、本明細書では、必要としている被験体におけるmGlu2／3受容体の二重調節によって疾患または疾病を処置する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、疾患または疾病はCNS疾患である。

30

【0093】

前述の態様のいずれかにおいて、以下のさらなる実施形態がある：（a）有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物が哺乳動物に全身投与され、および／または、（b）有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物が哺乳動物に経口投与され、および／または、（c）有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物が哺乳動物に静脈内投与され、および／または、（d）有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物が吸入によって投与され、および／または、（e）有効な量の式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）

40

50

)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物が経鼻投与によって投与され、あるいは、および／または、(f)有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物が哺乳動物へ注射によって投与され、および／または、(g)有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物が哺乳動物に局所投与され、および／または、(h)有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物が経眼投与によって投与され、および／または、(i)有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物が哺乳動物に直腸投与され、および／または、(j)有効な量が哺乳動物に非全身的にまたは局所的に投与される。

10

【0094】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物の単回の投与を含むさらなる実施形態があり、以下のさらなる実施形態を含む：(i)化合物が一度投与される、(ii)化合物が1日の間に哺乳動物に複数回投与される；(iii)断続的に、または、(iv)連続的に投与される。

20

【0095】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物の複数回の投与を含むさらなる実施形態があり、以下のさらなる実施形態を含み、(i)化合物は連続的または間欠的に投与され、単回投与でのように；(ii)複数回投与の間隔が6時間ごとである、(iii)化合物が8時間ごとに哺乳動物に投与される、(iv)化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v)化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間の長さは2日から1年と様々である。

30

【0096】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩の被験体への投与に関する前述の態様のいずれかにおいて、さらなる実施形態は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤を投与する工程を含む。様々な実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物と追加の薬剤は、同時を含む任意の順序で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物と追加の薬剤は、同じ医薬組成物または別々の医薬組成物で被験体に投与される。

40

【0097】

50

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、被験体はヒトである。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物と組成物は、ヒトに投与される。

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物と組成物は経口投与される。

【0100】

他の実施形態では、本明細書で提供される式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物は、mGlu2 受容体の調節のための薬物の製造において使用される。他の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物は、mGlu3 受容体の調節のための薬物の製造において使用される。他の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物は、mGlu2 / 3 受容体の二重調節のための薬物の製造において使用される。

10

【0101】

包装材料と、包装材料内の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩と、および、該化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能な N-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物が mGlu2 受容体の調節から利益を得ることになる疾患または疾病の処置に使用されることを示すラベルを含む製品が提供される。

20

【0102】

包装材料と、包装材料内の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩と、および、該化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能な N-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物が mGlu3 受容体の調節から利益を得ることになる疾患または疾病の処置に使用されることを示すラベルを含む製品が提供される。

30

【0103】

包装材料と、包装材料内の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、または (I V b) の化合物あるいは薬学的に許容可能な塩と、および、該化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能な N-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物が mGlu2 / 3 受容体の二重調節から利益を得ることになる疾患または疾病の処置に使用されることを示すラベルを含む製品が提供される。

40

【0104】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明白になる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図1】強制水泳試験 (Forced Swim Test) (FST) で不動性を減少させ水泳を増加させることにより、化合物 182 と 191 の抗うつ活性を示す。

50

【発明を実施するための形態】

【0106】

グルタミン酸塩は、中枢と末梢の神経系の主要な興奮性神経伝達物質であり、主としてイオンチャネル型 (iGlu s) と代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu s) を介してその影響力を行使する。mGlu s は7回膜貫通型Gタンパク質結合受容体 (GPCR) であり、mGluファミリーの8つの既知のメンバーは、配列相同性、シグナル伝達、および薬理学に基づいて3つのサブグループに分割される: mGlu1とmGlu5はグループIに属し、mGlu2とmGlu3はグループIIに属し、mGlu4、mGlu6、mGlu7、およびmGlu8はグループIIIに属する。

【0107】

大きな二葉の細胞外アミノ末端ドメインからなるmGlu sのオルソステリックな結合部位は、とりわけ各グループ内で高度に保存される。このため、こうした受容体についてサブタイプに特異的なリガンド (アゴニストとアンタゴニスト) を開発するのは困難であった。近年、受容体内で膜貫通型のheptahelicalドメインと結合することによりこれらの受容体の活性を調節する高選択的な化合物の開発が進歩してきた。こうしたアロステリックモジュレーターは、内因性のリガンドが受容体 (オルソステリックな部位) に結合しても、非活性または非オルソステリックな部位で受容体に結合し、それゆえ受容体機能を調節することができる化合物である。結果として、アロステリックモジュレーターは、受容体の機能に景況を与える密着させるためにリガンドと競争する必要がなく、様々なmGlu sを区別するとともに所望の受容体のみに影響を与えるために、より選択的な薬剤のような受容体モジュレーターの設計に対する異なるアプローチを可能とする。一例として、アロステリックモジュレーターの結合は、部位に対して低い親和性を有することもあり、リガンド受容体相互作用を素子しなければならない最も一般的なアンタゴニストとは異なり、依然として効果的なこともある。さらに、アロステリック部位の調節により、内因性のリガンドと関連する受容体の自然過程が継続する。アロステリックモジュレーターの1つのタイプは、モジュレーターが受容体を介して内因性のリガンドによって送られた信号を減少させるように作用する、負のアロステリックモジュレーター (NAM) である。別のタイプのモジュレーターは、受容体の固有のアゴニズムを示さないがアゴニストを媒介とした受容体の活性を促進または強化する、正のアロステリックモジュレーター (PAM) である。いくつかの例では、モジュレーターは、天然のリガンドの効果なく、単独で、受容体活性を引き起こすという点で、アロステリックなアゴニストとして分類されることがある。

【0108】

GPCRは2つの異なるドメイン; オルソステリックな結合部位でグルタミン酸と結合する大きな細胞外ドメインと、1つ以上のアロステリックな結合部位で様々なリガンドと結合することが分かっているヘプタヘリカル (heptahelical) な膜貫通型ドメインを含んでいる。近年の実験の発見によれば、GPCRはホモ二量体、ヘテロ二量体、および、場合によっては、他の無関係なGPCRと同様にそれ自体のクラスのメンバーを含むヘテロ多量体を形成し、その輸送、シグナル伝達、および薬理学に影響を与えることが分かっている (Milligan Drug Discov Today 2006, 11 (11-12): 541-549)。GPCR単量体はGタンパク質を活性化するのに十分であるが、二量化は活性な立体構造の安定化とGタンパク質活性化の増強をもたらすと信じられている。mGlu sが構成的な二量体として存在し、2つのサブユニットはジスルフィド架橋によって結合していることは明白に立証されている (Roman et al. J Biol Chem 1996, 271 (45): 28612-28616)。近年の研究によれば、単量体または二量体の複合体の活性化または阻害は、隣接する単量体の活性または機能の変化を促すことが分かった。一例として、幻覚剤の効果に必要なGi/oタンパク質調節は、5HT2A/mGlu2二量体複合体の形成によって増強され、mGlu2単量体の活性化は幻覚剤に特有のシグナル伝達を抑え、対照的に、mGlu2/3アゴニストの親和性は幻覚剤のある状態で減少したことが分かっ

10

20

30

40

50

た (Gonzalez-Maeso et al. Nature 2008, 452 (7183) : 93-97)。

【0109】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はmGlu2/3受容体NAMである。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物はCNS疾患を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、CNS疾患はうつ病である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は治療抵抗性うつ病である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は精神病である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は不安である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は統合失調症である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は不安である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は不眠症である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は癲癇である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は外傷性脳損傷(TBI)である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は双極性障害である。いくつかの実施形態では、CNS疾患は心的外傷後ストレス障害(PTSD)。いくつかの実施形態では、CNS疾患は神経新生の減少に関連する。別の実施形態では、CNS疾患は嗜癮性障害である。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、嗜癮性障害は、ニコチン中毒、アルコール中毒、アヘン中毒、アンフェタミン中毒、メタンフェタミン中毒、またはコカイン中毒である。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、嗜癮性障害はニコチン中毒である。いくつかの実施形態では、嗜癮性障害はコカイン中毒である。

【0113】

別の態様では、本開示は、式Iを有する有効な量の化合物を必要としている被験体に投与することにより、物質乱用を処置するための方法を提供し、有効な量は被験体の物質の要求および/または消費を減少させるか、阻害するか、または除去するのに十分である。

【0114】

別の態様では、本開示は、物質乱用を処置するための方法を提供し、物質は、ニコチン、アルコール、アヘン、アンフェタミン、メタンフェタミン、またはコカインである。

30

【0115】

別の態様において、本開示は、嗜癮性障害を処置する方法を提供する、a)第1の期間中に、有効な量の式Iを有する化合物を必要としている被験体に投与する工程であって、第1の期間が、被験体がある環境中にいることが予想されるか、あるいはその環境の存在下で刺激に晒され、被験体が嗜癮性の物質を用いている期間である、工程、および、b)第2の期間に式Iを有する有効な量の化合物を投与する工程であって、第2の期間が被験体が禁断症状に苦しんでいる期間である。

【0116】

いくつかの実施形態では、CNS疾患は神経変性疾患である。

【0117】

いくつかの実施形態では、神経変性疾患はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患はパーキンソン病である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患はハンチントン病である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患はルー・ゲーリック病(筋萎縮性側索硬化症またはALS)である。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は癌を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、癌は神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、癌は黒色腫である。

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は疼痛を処置するために使用さ

50

れる。

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は神経保護を提供する。

【0121】

(不安)

不安は、前後に行きつ戻りつしたり、身体の不調を訴えたり、および反芻したりするなどの神経質な行動がしばしば伴う内面に混乱をきたした不快な状態である。不安は差し迫った死の感覚のような予期される出来事に対する主観的に不快な恐怖感である。不安は恐怖、心配、および不愉快の感情であり、通常は一般化され、脅迫的なものであると主観的にのみ見なされている状況への過剰反応として焦点を当てられてはいない。不安にはしばしば筋肉の張り、落ち着きのなさ、疲労、および集中力の問題が伴う。不安は適切な場合もあるが、個人が何度も経験すると、不安障害を患うこともある。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は不安症状を処置するために使用されるmGlu2/3受容体NAMである。方法は必要としている被験体に有効な量の少なくとも1つのmGlu2/3受容体NAMを投与する工程を含み、それによって不安症状を処置する。

【0123】

(ニコチン中毒)

ニコチン依存症は薬物ニコチンによって引き起こされたタバコ製品への中毒である。ニコチン依存症は、たとえそれが害を引き起こしていても、その物質を使用することをやめることができないことを意味する。ニコチンは、一時的に心地よいヒトの脳における身体的な効果と精神状態に影響を与える効果を生む。こうした効果は、タバコを使用する欲求を募らせ、依存へと導く。同時に、喫煙を止めると短気と不安を含む禁断症状を引き起こす。

20

【0124】

特定の態様では、有効な量の少なくとも1つの負のアロステリックモジュレーターはニコチン摂取を減少させるために投与される。例えば、1つの態様において、mGlu2および/またはmGlu3の有効な量の負のアロステリックモジュレーターは、ニコチン摂取を減少させるために投与可能である。本開示のある態様では、被験体が禁断症状を経験している間に、mGlu2および/またはmGlu3の負のアロステリックモジュレーターは投与される。本開示の別の態様では、mGlu2および/またはmGlu3の負のアロステリックモジュレーターは被験体が盛んに嗜癖性の物質を使用している期間に投与される。

30

【0125】

(コカイン中毒)

コカイン中毒は依然としてアメリカ合衆国の大きな公衆衛生問題である。コカイン乱用の継続の一因となる複数の動機の源があり、以下を含む：コカインのプラスの補強効果；および、コカイン禁断症状のマイナスな感情的側面の緩和。コカイン投与にかつて関連付けられていた条件刺激も条件付きの「渴望」を誘発することがあり、これは、長期間絶っていた後でもコカインを求める行動へと再度駆り立てる。最近の研究によれば、薬物乱用の様々な側面の基礎にあるニューロンメカニズムが異なることがあり、薬物依存の特定の態様について様々な処置の使用を必要とすることが示されている。現在に至るまで、コカイン依存用の安全で効果的な薬理的治療はまだ確認されていない。したがって、コカイン中毒のための新規な薬物として使用可能な新しい化学成分を設計することが依然として必要とされている。

40

【0126】

度重なるコカイン曝露がグループIIの代謝型グルタミン酸受容体(mGlu2とmGlu3の受容体)の機能を変えることがあることが分かっており、このことは、コカイン依存の発症におけるこうしたmGluサブタイプの潜在的な役割を指摘している。mGlu

50

u 2 / 3 受容体の負のモジュレーターは、コカインへのアクセスを拡張したラット（コカイン依存の推定上のモデル）中の自己投与されたコカインの補強効果を減少させることがあるが、コカインへのアクセスが制限されたラットでは効果がない。負の mGlu 2 / 3 受容体モジュレーターは、コカイン自己投与の特徴的な条件刺激により誘発された（cue-induced）再発を減ずることがある。加えて、mGlu 2 / 3 受容体負のモジュレーターは、初期のコカイン禁断に関連した報酬欠乏（reward deficit）を覆すことがある。

【0127】

コカイン中毒は慢性的な再発性障害であり、依然としてアメリカ合衆国における主要な公衆衛生問題である。コカイン乱用の症例の数は過去十年間に着実に上昇している。現在に至るまで、コカイン依存のための安全で効果的な薬理学的治療はまだ確認されておらず、このことがコカイン中毒のための将来の新規な薬物になり得る新規な化学物質を設計する必要性を際立たせる。近年の証拠によれば、mGlu s がコカインの乱用に関連する効果に著しい役割を果たすことが示唆されている。例えば、コカインの連続投与は mGlu s の機能を変えるだけでなく、側坐核でのシステイン／グルタミン酸塩交換によるその制御も変えることが示されている。こうした調査結果は、mGlu 2 / 3 がコカイン依存の進行に関与することもあり、コカインの乱用と依存の様々な側面に対する創薬の潜在的な標的を表し得ることを示唆している。コカイン乱用の維持の一因である複数の動機の源がある。これらは、コカインのプラスの補強効果と、コカイン離脱症状のマイナスの感情的側面の緩和を含んでいる。さらに、コカイン投与にかつて関連付けられた条件刺激は、条件付きの「渴望」を誘発することがあり、これは、長期間絶っていた後でもコカインを求める行動へと再度駆り立てる。近年の研究では、薬物の自己投与の基礎となるニューロンのメカニズムが、禁断中の再発しやすさを媒介するものとは異なり、初期の休薬のマイナスの効果を媒介するものとも異なることが示唆されている。したがって、コカインのプラスの補強効果、初期の離脱症状のマイナスの感情的症状、および薬物摂取から長期間禁断後にコカインを求める挙動の条件刺激により誘発された再発を評価する動物モデルを用いて、コカイン依存の様々な側面の一因となる神経化学メカニズムを同時に調査することが重要である。優れた脳透過性を備えた高選択的な mGlu 2 / 3 受容体モジュレーターの発見と前臨床的な試験は、コカイン依存の様々な側面に対する新規な治療的処置の発見に著しく貢献することがあり得る。

【0128】

静注薬物の自己投与手順は、ヒトの薬物摂取の信頼できて強健なモデルを提供する。動物におけるこの手順は、制御された研究所環境で研究されるようなヒトの薬物乱用の有効なモデルを提供する。乱用薬物の自己投与は、薬物の報酬効果の操作上の尺度を提供すると考えられている。興奮性のグルタミン酸作動性の伝達の増加は、依存性薬物のプラスの補強特性に貢献する可能性が高い。神経化学的研究によれば、コカインの全身投与は、すべての主要な乱用薬物の報酬効果を媒介する脳の回路である拡張扁桃体の不可欠な構成要素である脳の構造：腹側被蓋野（VTA）と側坐核におけるグルタミン酸塩レベルを増大させることが示唆されている。mGlu 2 / 3 受容体の負のモジュレーターの投与は、mGlu 2 / 3 アゴニストの効果に似て辺縁系の構造でグルタミン酸塩神経伝達を減少させることにより、コカインへのアクセスを拡張したラットにおいてコカインの自己投与を減少させることがある。対照的に、mGlu 2 / 3 受容体の負のモジュレーターは、コカインの自己投与にまったく効果がない可能性が高く、あるいは用量反応曲線を左に移動させ、コカインの補強効果を高める。

【0129】

薬物中毒の処置のための別の課題は再発に対する慢性的な脆弱性である。ヒトにおいて薬物渴望を引き起こし、薬物を摂取する行動に再び陥らせる因子の1つは、かつて薬物摂取に関連付けられた環境刺激である。こうした薬物に関連する刺激は、2つのカテゴリーに分類することができる：薬物の報酬効果に関連付けられる別の薬物刺激（例えば麻薬道具）と、薬物アベイラビリティを予測する特徴的な文脈上の薬物刺激（例えば特定の環境

刺激または特定の環境)。動物では、別々の、弁別的な、および文脈上の刺激は、薬物を求める行動を再発させることがあり、再発手順に由来する変数によって測定されることがある。最近のデータは、コカインを求める再発は、ラット中の側坐核グルタミン酸塩レベルの持続的な増加をもたらすN-アセチルシステインの全身注入によって弱まったことを示した。ヒトにおける予備的な結果は、N-アセチルシステインが中毒になっているヒトのコカイン渴望を減じたことを示唆している。さらに、コカイン注入とかつて対になっていた環境刺激への暴露は、側坐核中のグルタミン酸塩を増加させた。再発を阻害する薬物治療剤としてのmGlu2/3アゴニストの潜在的な使用は、再発の様々なげっ歯類モデルを使用して最近示された。いくつかの実施形態では、mGlu2/3アゴニストは、特徴的なコカインに関連する刺激によって、またはコカイン準備刺激によって引き起こされたコカインを求める行動を弱める。加えて、mGlu2/3アゴニストは、ヘロインを求める行動、アルコールを求める行動、ニコチンを求める行動、同様に、禁じられた食物を求める行動の刺激により誘発される再発を阻害することが示されている。刺激により誘発された食物反応の減少は、mGlu2/3アゴニストの投与が自然の強化因子の動機をさらに減少させたことを示唆する。さらに、刺激反応により再発する感度が数週または数か月 にわたって徐々に増加すると仮定された。したがって、コカイン自己投与からの長期間の禁断中のmGlu2/3受容体の負のモジュレーターの投与は減少するが、一方で、mGlu2/3受容体の負のモジュレーターは、コカインのアベイラビリティに関連する弁別刺激によって誘発されるコカインを求める行動に対してなんの効果もない。

10

【0130】

20

さらなる薬物乱用を備えた初期の休薬の負の感情的な状態の回避と緩和は、強制的な薬物使用の進行と初期の禁断中に再発の重大な一因である動機づけの重大な源であると仮定される。感情的な離脱症状による再発に対する感受性は、離脱症状の初期の増加を反映する数日間の休止内にピークを迎える。したがって、コカインの初期の離脱症状の側面を覆す薬理学的治療は、薬物の投与の最初の停止の直後の薬物乱用に再発の一因である動機づけの重要な源を取り除くことになる。コカインを含む乱用薬物への長期間暴露した後の急な禁断は、頭蓋内の自己刺激(ICSS)閾値中の有意な増加に反映される負の感情的な状態をもたらす。ICSS閾値は脳の報酬機能の操作上の尺度を提供すると考えられている；したがって、ICSS閾値の増加は脳の報酬機能の欠乏を反映する。この閾値の増加は、最も基礎にある可能性の高い、または少なくともコカインの陶酔感を引き起こす効果に関する脳の報酬機能の増加を反映するコカイン投与の後に観察されたICSS閾値の低下とは正反対である。コカイン摂取に関連した脳の報酬機能のこの増加は、コカインの自己投与行動の確立と維持にとって必要不可欠であると考えられている。離脱症状に誘発される報酬欠乏または報酬促進の一因となるメカニズムは不明瞭なままである。グループI IのmGlu5は、慢性の薬物曝露に応じて生じ、回避的な行動の禁断症状の一因となるシナプスの適応に関与している。コカイン離脱症状の初期段階におけるグルタミン酸塩伝達の役割は詳細には研究されていない。しかしながら、ニコチン依存症の発見と様々な乱用薬物からの離脱症状の重複するメカニズムの仮説に基づいて、グルタミン酸作動性の神経伝達の減少はコカイン依存性の被験体のコカイン離脱症状を部分的に和らげることも仮定され得る。

30

40

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、コカイン中毒を処置するために使用されるmGlu2/3受容体NAMである。

【0132】

(統合失調症)

統合失調症は世界の人口のおよそ1%を悩ます壊滅的な精神病である。統合失調症患者で観察された中核症状は、陽性症状(思考障害、妄想、幻覚、およびパラノイア)、陰性症状(社会的引きこもり、快感消失、無感情、および会話不足)、ならびに認知、注意、学習、短期記憶と長期記憶、および実行機能の欠乏などの認知障害を含んでいる。統合失調症における認知欠損は、病気に関連した主要な障害の1つであり、長期的な障害と処

50

置の結果の信頼できる予測因子であると考えられている。現在入手可能な統合失調症治療薬は、陽性症状を有効に処置するが、陰性症状と認知障害に対しては適度な効果を提供する。さらに、最新の統合失調症治療薬の処置に無反応な患者もおり、こうした治療薬の中には運動機能の障害、体重増加、および性機能不全を含む有害な副作用に関連付けられるものもある。したがって、複数の症状群で有効性において主要な改善をもたらすとともに、副作用のより少ない、統合失調症のための新しい処置戦略が必要とされている。

【0133】

統合失調症の根本的な病態生理学は依然として知られていないが、収集された証拠は、正常な情動、感覚的な処理、および認知に重要な神経回路を調整する複数の神経伝達物質系の破壊を指している。とりわけ、初期の臨床所見は、フェンシクリジン（PCP）を含むイオンチャネル型グルタミン酸受容体のN-メチル-D-アスパラギン酸塩（NMDA）サブタイプのアンタゴニストによって生成されるグルタミン酸作動性の伝達の変化が、統合失調症患者で観察されるものに似ているヒトの精神病状態をもたらすことを実証した。こうした研究は、NMDA受容体機能を増大させる薬剤が、その疾患のすべての主要な症状群（陽性、陰性、認知）の処置のための治療法として可能性があることを示唆する。近年の研究によれば、NMDA受容体機能の減少は、グルタミン酸作動性シナプスとGABA作動性シナプスの両方を含むとともに前頭皮質のグルタミン酸作動性シナプスでの伝達の下流の増加を含む皮質回路と皮質下回路を介して、伝達の複雑な変化を引き起こすことが示されている。重要なことには、こうした回路の変化は統合失調症患者で生じる脳回路活性の変動と共通する特徴を共有することがある。1つの仮説は、これらの症状に
10
20
30
40
関与するNMDA受容体が、重要な皮質領域と周辺領域のGABA作動性介在ニューロンとグルタミン酸作動性投射ニューロンと同様に、中脳領域のGABA作動性投射ニューロン上のグルタミン酸作動性シナプスに存在することがあるかもしれないというものである。例えば、正常条件下では、側坐核などの皮質下の領域のGABA作動性投射ニューロンに局在化したNMDA受容体の活性化は、前頭皮質（PFC）中の錐体ニューロンに突き出る興奮性のグルタミン酸作動性視床皮質ニューロン上で抑制制御を提供する。中脳の抑制的なGABA作動性ニューロン上でのこうしたNMDA受容体の機能低下または遮断は、PFC中の錐体ニューロンに対するグルタミン酸作動性の視床皮質の入力の脱抑制をもたらす。この脱抑制により、グルタミン酸作動性の視床ニューロンの活性がその後増大されるとともに、PFC中の視床皮質シナプスのグルタミン酸受容体のDL-α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール（methylisoxasole）-4-プロピオナート（AMPA）サブタイプによって媒介される活性が増大される。このモデルに基づいて、GABA作動性ニューロンに位置する代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5（mGlu5）の活性化などのNMDA受容体機能を増強する操作は、統合失調症の処置に対する新規なアプローチとしての可能性がある。代替的なアプローチは、これらのシナプスにシナプス前性に（presynaptically）位置する代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2と3（mGlu2とmGlu3）の活性化によって、PFC中の視床皮質のシナプスなどの重要なシナプスで興奮性のグルタミン酸作動性の伝達を減少させることであり得る。統合失調症に関連する回路変化の他の生存可能なモデルは存在するが、この仮説は統合失調症に関連し得るmGlu受容体のリガンドの効果を考慮するために、その内部に1つの可能なフレームワークを提供する。

【0134】

多くの前臨床研究と臨床研究は、mGlu2とmGlu3のアゴニストが統合失調症の処置に対する新規なアプローチとしての可能性を有するという強力な証拠を提供する。動物研究と一致して、臨床研究は、グループIIのmGlu受容体の高選択的なアゴニストが統合失調症の患者の陽性と陰性の症状に関する評点を改善する際に、堅固な有効性を有していることを明らかにする。現在市販されている統合失調症治療薬とは異なり、現在に至るまで、臨床研究でmGlu2/3アゴニストについては主要な有害事象は報告されていない。しかしながら、さらなる臨床研究は、統合失調症患者における長期投薬後にこれらの化合物の安全性を完全に確立するとともに、こうした患者の認知障害に対する潜在的
50

な有効性を評価することが要求される。まとめると、こうした発見は重要なブレイクスルーを表しており、統合失調症の処置に対する基本的に新規なアプローチとしてのグループ I I の m G l u 受容体アクチベーターの導入を最終的には導き得るものである。上に言及されるように、動物研究は精神異常発現薬が P F C のグルタミン酸作動性のシナプスの活性を増加させることを明らかにしており、P F C と周辺の構造におけるグルタミン酸塩神経伝達の運動亢進は統合失調症の病態生理学において決定的な役割を果たすと仮定されている。興味深いことに、P F C のグルタミン酸作動性の伝達に対する精神異常発現薬の効果は、グループ I I の m G l u 受容体アゴニストによって遮断される。グループ I I の m G l u 受容体アゴニストのこの作用がこれらの化合物の抗精神病作用に機械論的に関するかどうかはまだ明らかではないが、こうした作用は、N M D A 受容体アンタゴニストの精神異常作用性効果と統合失調症患者で観察された症状の範囲に関与し得る皮質下の回路と皮質の回路の破壊の最新モデルに完全に一致する。グループ I I の m G l u 受容体アゴニストの開発の進歩にもかかわらず、こうした受容体のオルソステリックなアゴニストが広範な臨床的用途の市場に出るかどうかはまだ明らかではない。グループ I I の m G l u 受容体アゴニストの長期的な投与は、抗精神病の有効性を予測するために使用されてきた少なくとも 1 つのげっ歯類モデルで強い耐性を誘発する。こうしたオルソステリックなアゴニストはさらに m G l u 2 と m G l u 3 の両方を活性化し、これらのグループ I I の m G l u 受容体のサブタイプのどれが臨床的有效性にとってもっとも重要であるかについての洞察を提供しない。とはいえ、最近の発見によれば、m G l u 2 / 3 受容体アゴニストの抗精神病に類似する効果は m G l u 2 - ノックアウトマウスではないが、m G l u 3 - ノックアウトマウスではあるということが実証している。したがって、m G l u 2 / 3 の負のアロステリックモジュレーターは、オルソステリックなアゴニストに対してより大きな選択性と他の潜在的な利点をもたらし得る代替的なアプローチであり得る。

10

20

【0135】

いくつかの実施形態では、グループ I I の m G l u 受容体アゴニストは統合失調症の処置に役立つ。いくつかの実施形態では、選択的な m G l u 2 / 3 N A M は、現在入手可能な薬物に関連する副作用を持っていない、こうした病気の処置に対する新規なアプローチを表す。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、統合失調症を処置するために使用される m G l u 2 / 3 受容体 N A M である。該方法は、有効な量の少なくとも 1 つの m G l u 2 / 3 受容体 N A M を、必要としている被験体に投与する工程を含み、それにより統合失調症を処置する。

30

【0137】

(アルツハイマー病)

アルツハイマー病 (A l z h e i m e r d i s e a s e、または単に A l z h e i m e r ' s) としても知られているアルツハイマー病 (A D) は、痴呆の事例の 60 % から 70 % を占める。アルツハイマー病、通常ゆっくりと始まり、経時的に悪くなる慢性的な神経変性疾患である。最も一般的な初期症状は、最近の出来事を思い出すことができないこと (短期記憶喪失) である。疾患が進行するにつれて、症状は以下を含むことがある：言語の問題、失見当識 (すぐに道に迷うことを含む)、気分動揺、やる気の喪失、自分の世話をできないこと、および行動の問題。状態が悪化すると、家族や社会からひきこもることが多くなる。徐々に、身体の機能が失われ、最終的には死ぬ。進行の速度は変わる場合があるが、診断後の平均寿命は 3 ~ 9 年である。

40

【0138】

大脳皮質、海馬、線条体、扁桃、前頭皮質、および側坐核を含む様々な脳領域が、高いレベルの m G l u 2 と m G l u 3 の受容体結合を示す。この分散パターンは、アルツハイマー病のような神経精神障害の病状における m G l u 2 / 3 受容体サブタイプのある役割を示唆している。

【0139】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルツハイマー病を処置するために使用されるmGlu2/3受容体NAMである。該方法は、有効な量の少なくとも1つのmGlu2/3受容体NAMを、必要としている被験体に投与する工程を含み、それにより、アルツハイマー病を処置する。

【0140】

(ハンチントン病)

ハンチントン病(HD)は、筋肉の協調に影響を与えるとともに精神的退化と行動上の症状を導く神経変性の遺伝病である。この病気の症状は、個人と同じ家族の影響を受けたメンバーとの間で変動することがあるが、通常、予想されるように進行する。最も初期の症状はしばしば気分または認知に関する微妙な問題である。一般的な協調運動障害と不安定歩行がしばしば生じる。疾患が進行するにつれて、ぎくしゃくしたガクガク動く身体動作がより顕著になり、知能と行動上の症状の衰退を伴う。協調運動が困難になるまで、身体的な能力は徐々に悪化する。知能は一般に痴呆へ退化する。肺炎、心臓病、および転倒・転落による肉体的な怪我のような合併症は、平均寿命を、症状が始まる時点から20年程度にまで縮める。身体症状は乳児期から老年までのいかなる時代でも始まる可能性があるが、通常は35~44歳に始まる。

10

【0141】

機能障害性の皮質の入力または異常なグルタミン酸塩摂取による線条体への興奮毒性損傷は、ハンチントン病(HD)病原論の一因となることもある。4週目に開始するmGlu2/3アゴニストLY379268(20mg/kg)の最大耐用量(MTD)による毎日の皮下注射は、R6/2マウス(ハンチントン病の最も一般に使用される動物モデル)で表現型を劇的に改善することが分かっている(Reiner et al. Brain Research 1473 (2012) 161-172)。例えば、移動距離、速度、低頻度な休止、および、直線を移動する能力における運動機能の正規化、ならびに、10週目の15-20%の線条体ニューロンの喪失の救済が観察された。

20

【0142】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ハンチントン病を処置するために使用されるmGlu2/3受容体NAMである。該方法は、有効な量の少なくとも1つのmGlu2/3受容体NAMを、必要としている被験体に投与する工程を含み、それにより、ハンチントン病を処置する。

30

【0143】

(ルー・ゲーリッグ病(ALS))

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、急激な進行性の運動ニューロン変性を特徴とする衰弱性障害であり、脱力、筋萎縮、および痙直を引き起こす。リルゾールはある程度までであるがALS患者の生存を改善するただ一つの薬物である。したがって、ALSの進行を遅らせる処置が緊急に必要とされている。家族性発症のALS(FALS)は、SOD1(1型スーパーオキシドジスムターゼ)を含む複数の遺伝子の突然変異によって引き起こされる。SOD1突然変異は、FALSのわずか20%と散発性のALSの約2%を占めるだけであり、SOD1突然変異体マウスはヒトALSの複数の特徴を繰り返し、ALSのモデルとして広く使用されている。このモデルの妥当性は、SOD1凝集体が散発性のALS、またはSOD1以外の遺伝子の突然変異によって引き起こされたALSを抱える人々の脊髄で検知されるという証拠によって裏付けられる。SOD1のミスフォールディングが運動ニューロンに損傷を与えるメカニズムは一部しか解明されておらず、グルタミン酸塩の興奮毒性、ミトコンドリアの機能不全、軸索輸送の破壊、および星状細胞と小膠細胞の異常を含んでいる。ALSにおける興奮毒性の潜在的なメカニズムの1つは、シナプスからグルタミン酸塩を取り除くグルタミン酸塩輸送体(GLT-1)の発現の減少である。

40

【0144】

グリア由来の神経栄養因子(GDNF)の増強は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の確立している治療標的である。オルソステリックなアゴニスト(LY379268)による

50

グループ I I の代謝型グルタミン酸 (mGlu) 受容体の活性化は、野生型のマウスと mGlu2 ノックアウトマウスから培養された脊髄星状細胞において GDNF レベルを増強したが、mGlu3 ノックアウトマウスからの星状細胞では増強は生じなかった。LY379268 は、脊髄細胞の混合培養において、Sternberger の単クローン導入抗体-32 (SMI-32) + 運動ニューロンを興奮毒性の死から守り、その作用は抗 GDNF 抗体によって抑制された。LY379268 (0.5、1、または 5 mg/kg、腹腔内) の急性の全身注入により、野生型と mGlu2 ノックアウトマウスの脊髄 GDNF レベルを増強したが、mGlu3 ノックアウトマウスでは増強は生じなかった。薬物が皮下の浸透圧ミニポンプ (0.5-5 mg/日) によって 28 日間連続的に送達されたとき、いかなる耐性も LY379268 の GDNF 増強効果には発展しなかった。LY379268 の連続注入はさらに、脊髄においてグルタミン酸塩輸送体 GLT-1 の発現を増強した。1 日当たり 1 または 5 mg/kg の LY379268 の連続的な処置は、SOD1G93A マウスにおいて神経学的な障害に対して有益な効果があった。処置の 40 日目に、LY379268 は、SMI-32 + 細胞の立体解析学的な計数によって評価されるように、GDNF と GLT-1 の脊髄レベルを増強し、脊髄の運動ニューロンを救済した。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は ALS を処置するために使用される mGlu2/3 受容体 NAM である。該方法は、有効な量の少なくとも 1 つの mGlu2/3 受容体 NAM を、必要としている被験体に投与する工程を含み、それにより ALS を処置する。

20

【0146】

(パーキンソン病)

パーキンソン病 (PD) は、運動活性の開始と制御に必要な不可欠な皮質下の核の集合体である基底核の正常な機能化の妨害に由来する慢性的な運動障害である。この病気の根本的な病状は、無動症または運動緩慢、振戦、硬直、および姿勢の不安定性を含む一連の運動障害として顕在化するドーパミン作用性の黒質線条体管の進行性の変性である。PD の最新の治療法は、本質的にはドーパミン補充に基づき、ドーパミンの前駆体であるレボドパ (L-DOPA) とドーパミン受容体アゴニストを含む。これらの薬剤は、初期の段階でこの病気の症状を処置するのに効果的であるが、有効性の「オン・オフ」変動などの副作用を衰弱させる際に、その病気が進行するにつれて効果的ではなく、制御不能なジスキネジア (筋不随意運動) が結果として生じる。より重要なことには、ドーパミン作用性の処置は疾患の進行を止めない。こうした理由のため、調査者の中には、PD の対症かつ神経保護戦略として非ドーパミン作用性の介在に注目し始めたものもいる。

30

【0147】

研究は、グループ I I の mGlu 受容体がラットの無動症を緩和するのにある役割を果たすことを示している。機能的な研究 (Murray et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 73 (2002) 455-466) では、LY379268 の脳室内投与 (1、5、10、20 nmol/2 µl) は、レセルピン (5 mg/kg、腹腔内) で処置されたラットにおいて自発運動活性の用量依存的な増加を引き起こした。対照的に、LY379268 (0.1、1、および 10 mg/kg、腹腔内) の全身投与は、レセルピンにより誘発される無動症を覆さず、6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA; 4 mg を黒質 (SN) へ注入) によって黒質線条体管の片側に損傷を与えてから 1 か月後に回旋行動を引き起こすことができなかった。これらの結果は、mGlu が PD の処置に対して非ドーパミン作用性のアプローチを提示し得ることを示唆する。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、パーキンソン病を処置するために使用される mGlu2/3 受容体 NAM である。該方法は、有効な量の少なくとも 1 つの mGlu2/3 受容体 NAM を、必要としている被験体に投与する工程を含み、そ

50

れによりパーキンソン病を処置する。

【0149】

(うつ病)

大うつ病性障害(MDD)は、公衆衛生に深刻な影響を及ぼす世界中で最も一般的な精神病の1つである。MDDは北米で最も一般的な病因であり、世界保健機関によって定められるように、世界でも4番目に多い原因である。選択的なセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、および三環系抗うつ薬(TCA)のようなMDDの既存の処置は、抗うつ効果を達成するのに通常数週間から数か月かかるという点で深刻な限界がある。死亡率や罹患率が顕著であるのはこの潜伏期である。これらの効果的な処置の有効性が広範であるにもかかわらず、MDDの患者の30-70%がこうした治療に十分に応答することができないと見積もられている。治療抵抗性うつ病(TRD)は深刻な身体障害性の疾患であり、TRDに苛まされる患者は処置の選択肢が非常に限られている。MDDの病因、神経生物学、および処置においてグルタミン酸作動性の系が重要な役割を果たすという証拠が集まりつつある。SSRIの長期投与は標準的な抗うつ薬の作用としてグルタミン酸塩神経伝達に参与する複数のグルタミン酸受容体サブユニットの制御を引き起こすことが示されている。MDDを制御する可能性を示した、グルタミン酸作動性の系の多くの調節部位がある。代謝型グルタミン酸受容体の制御は過去数年にわたって重要な研究の焦点であった。mGlu2/3のアンタゴニストは、うつ病の複数の動物モデルで用量依存的な抗うつ活性を有することが示されている(つまり、強制的な水泳試験、novelty suppressed feeding試験、およびマウスの尾懸垂試験)。さらに、こうした化合物は長期的に投与されると、SSRIで観察された神経原性効果に似て海馬の神経新生を刺激する。mGlu2/3アンタゴニストは、AMPA受容体刺激がセロトニン放出の原因となることを示すAMPA受容体拮抗薬NBQXによって減衰される内側前頭皮質中のセロトニンの細胞外のレベルを増加させることが示されている。げっ歯類では、mGlu2/3アンタゴニストの抗うつ活性は早く、急性投与後24時間にわたって保持される。この活性はAMPA受容体拮抗薬NBQXまたはmTOR阻害剤ラパマイシンによる阻害された。この発見は、下位用量の麻酔後2時間に抗うつ効果を有する、N-メチル-D-アスパラギン酸塩(NMDA)アンタゴニストであるケタミンを示す最近の人体研究に非常に近いしており、その効果は最大で2週間続く。げっ歯類では、この効果を増殖させることもでき、NBQXとラパマイシンによって阻害することもできる。

【0150】

(癌)

グレードIV神経膠腫(神経膠芽腫、GBM)は、中枢神経系(CNS)中のすべての悪性腫瘍の45%以内を占める大人で最も高頻度の悪性脳腫瘍である。GBMは星状細胞から発生し、通常極めて悪性で、事例の90%で原発腫瘍として自然に生じる。国立保健研究所は、100,000件当たり約4件の罹患率のまれな疾患としてGBMを分類している。米国では約10万人の患者がおり、毎年10,000の新しい症例が診断されている。GBMと診断された患者の予後は非常に悪く、12-15か月の平均生存期間で、患者のわずか10%しか5年生存せず、および毎年およそ12,000人のGBM患者が死んでいる。標準的な治療アプローチは、腫瘍の外科的切除と、その後のDNAアルキル化薬であるテモゾロミド(TMZ)と組み合わせた放射線療法を含む。TMZは耐容性良好であるが、無病生存率を改善するにあたって有効性が限られている。ベバシズマブ(Avastin)、血管新生を阻害する血管内皮増殖因子(VEGF)に対するヒト化モノクローン抗体、および同様にDNAアルキル化薬であるカルマスチンを含むいくつかの追加の処置がある。不運にも、多くの症例では、処置の7か月以内に腫瘍が再度生じ、その後の患者の生存期間は1年未満である。したがって、GBMの新しく効果的な処置に対する満たされていない大きなニーズがある。従って、モノクローナル抗体、ワクチン剤、および遺伝子治療を含む、病院で現在研究されている多くの新しいアプローチがある。mGlu2/3受容体阻害剤がGBM患者に追加の処置の選択肢となり得るということを示唆

する証拠が近年、出てきている。

【0151】

さらに、mGlu3の阻害が黒色腫のような他のタイプの癌を処置するのに有用であり得ることを示すデータがある。mGlu3受容体の突然変異が黒色腫中で確認されている。黒色腫で確認されるmGlu3突然変異は機能獲得型であり、維持装置から独立した増殖と移動を増加させる。したがって、mGlu2/3アンタゴニストまたはNAMを使用して黒色腫を処置するための論理的根拠を示唆することは合理的である。

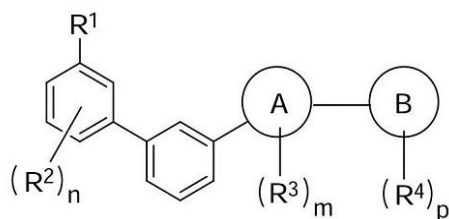
【0152】

(化合物)

1つの態様では、式(I)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0153】

【化36】



式 (I)

式中：

環

【0154】

【化37】



はヘテロアリール環であり、
環

【0155】

【化38】

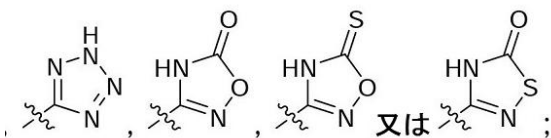


はアリール環またはヘテロアリール環であり、

R^1 は $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHOMe$ 、 $-C(O)NH SO_2 Me$ 、 $-NHC(O)Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、

【0156】

【化39】



であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R^3 はそれぞれ独立して、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは

は置換または非置換のアリールであり、

R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

あるいは、2つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一体となって置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

m は 0 または 1 であり、および、

p は 0、1、2、または 3 であり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

m は 0 または 1 であり、および、

p は 0、1、2、または 3 である。

【0157】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、環

【0158】

【化40】



は 5 員または 6 員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0159】

【化41】



は 6 員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0160】

【化42】



は 5 員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0161】

【化43】



は、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、またはイソチアゾリルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0162】

10

20

30

40

【化 4 4】

A

はチアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 1 6 3】

【化 4 5】

A

10

はオキサジアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 1 6 4】

【化 4 6】

A

はチアジアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

20

【0 1 6 5】

【化 4 7】

A

はトリアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、環

【0 1 6 6】

【化 4 8】

A

30

はイミダゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 1 6 7】

【化 4 9】

A

はイソチアゾリルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは0である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1である。

40

【0 1 6 8】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 1 6 9】

【化 5 0】

B

50

はアリール環を含む。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0170】

【化51】



はフェニル環である。

【0171】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

10

【0172】

【化52】



はヘテロアリール環である。ベンゾチオフェニルいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0173】

【化53】

20



はフラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、またはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0174】

【化54】



30

はフラニルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0175】

【化55】



はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0176】

【化56】

40



はベンゾフラニルである。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0177】

【化 5 7】

B

はベンゾチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 1 7 8】

【化 5 8】

B

10

はピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 であり、 R^4 はハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 であり、 R^4 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 であり、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 であり、 R^4 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は 1 であり、 R^4 は $-OCH_3$ である。

20

【0 1 7 9】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

30

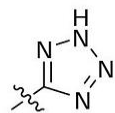
【0 1 8 0】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-C(O)NHOH$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-C(O)NHOMe$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-C(O)NH SO_2 Me$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-NHC(O)Me$ である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、

40

【0 1 8 1】

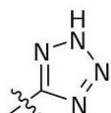
【化 5 9】



である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は

【0 1 8 2】

【化 6 0】

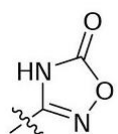


10

である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は

【0 1 8 3】

【化 6 1】

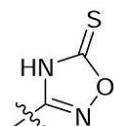


20

である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は

【0 1 8 4】

【化 6 2】

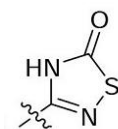


30

である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は

【0 1 8 5】

【化 6 3】



である。

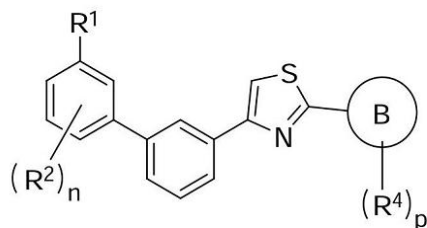
【0 1 8 6】

40

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は式（I a）の構造を有する：

【0 1 8 7】

【化 6 4】



式 (Ia)

【0188】

10

いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0189】

【化 6 5】



はアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0190】

20

【化 6 6】



はフェニル環である。

【0191】

いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0192】

【化 6 7】

30



はヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0193】

【化 6 8】



40

はフラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、またはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0194】

【化 6 9】



はフラニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

50

【0195】

【化70】

B

はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0196】

【化71】

B

はベンゾフラニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0197】

【化72】

B

はベンゾチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0198】

【化73】

B

はピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは0である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴は、ハロゲン、
-OR⁵、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴はハロゲン、-CF₃、または-OCH₃である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴は-CF₃である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴は-OCH₃である。

【0199】

いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは0である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は、ハロゲン、-OR⁵、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²はハロゲン、-CF₃、または-OCH₃である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は-CF₃である。いくつかの実施形態では、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は-

10

20

30

40

50

OC₃H₃である。

【0200】

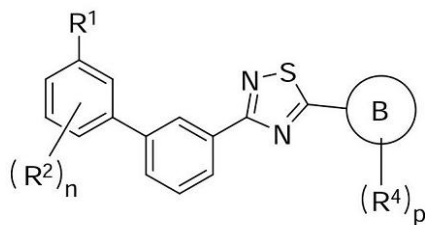
いくつかの実施形態では、式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-CO₂Hである。

【0201】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(Ib)の構造を有する：

【0202】

【化74】



式(Ib)

【0203】

いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0204】

【化75】



はアリール環である。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0205】

【化76】



はフェニル環である。

【0206】

いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0207】

【化77】



はヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0208】

【化78】



はフラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、またはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

10

20

30

40

50

【0209】

【化79】

B

はフラニルである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0210】

【化80】

B

はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0211】

【化81】

B

はベンゾフラニルである。

いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0212】

【化82】

B

はベンゾチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0213】

【化83】

B

はピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは0である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴は、ハロゲン、
-OR⁵、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フル
オロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に
許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴はハロゲン、-CF₃、または-OCH₃であ
る。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があ
り、pは1であり、R⁴はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化
合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1であり、R⁴は-CF₃である。いく
つかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、p
は1であり、R⁴は-OCH₃である。

【0214】

いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、
nは0である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはその薬学的に許
容可能な塩があり、nは1である。いくつかの実施形態では、式 (I b) の化合物またはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0215】

10

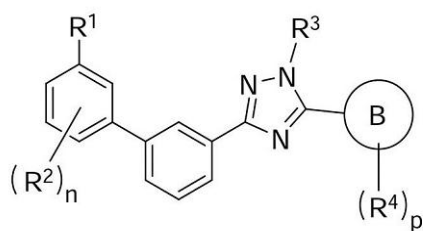
いくつかの実施形態では、式(Ib)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。

【0216】

いくつかの実施形態では、式(Ic)の構造を有する式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

【0217】

【化84】



20

式(Ic)

R^3 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^3 は非置換のフェニルである。

【0218】

30

いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0219】

【化85】



はアリール環である。いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0220】

40

【化86】



はフェニル環である。

【0221】

いくつかの実施形態では、式(Ic)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0222】

【化 8 7】

B

はヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 2 3】

【化 8 8】

B

10

はフラニル、チオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、またはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 2 4】

【化 8 9】

B

はフラニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

20

【0 2 2 5】

【化 9 0】

B

はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 2 6】

【化 9 1】

30

B

はベンゾフラニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 2 7】

【化 9 2】

B

40

はベンゾチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 2 8】

【化 9 3】

B

はピリジニルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは0である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、pは1である。いくつかの実施形態では、式（I c

50

）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は1であり、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は1であり、 R^4 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は1であり、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は1であり、 R^4 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 p は1であり、 R^4 は $-OCH_3$ である。

【0229】

10

いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

20

【0230】

いくつかの実施形態では、式（I c）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。

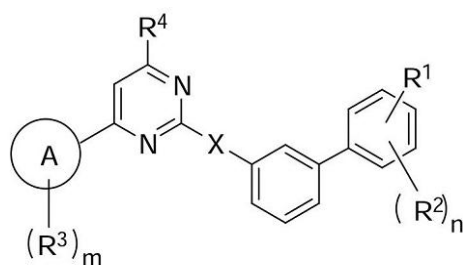
【0231】

別の態様では、式（I I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0232】

【化94】

30



式 (II)

40

式中：

環

【0233】

【化95】



はアリール環またはヘテロアリール環であり、

X は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ であり、

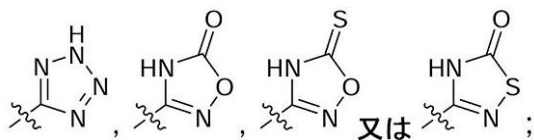
R^1 は $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHOMe$ 、 $-C(O)$

50

$\text{NH SO}_2 \text{Me}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、

【0234】

【化96】



であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{OR}^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ フルオロアルキルであり、

10

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、あるいは置換または非置換のアリールであり、

R^4 は、 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、あるいは置換または非置換のフェニルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、

、

R^6 は水素あるいは置換または非置換の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

および、 m は 0、1、または 2 である。

【0235】

20

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0236】

【化97】



はアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0237】

30

【化98】



はフェニル環である。

【0238】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0239】

【化99】

40



はヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0240】

【化100】



50

はフラニル、チオフェニル、チアゾリル、ピロリル、あるいはピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 4 1】

【化 1 0 1】

A

はフラニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 4 2】

【化 1 0 2】

10

A

はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 4 3】

【化 1 0 3】

A

20

はチアゾリルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 4 4】

【化 1 0 4】

A

はピロリルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、環

【0 2 4 5】

【化 1 0 5】

30

A

はピリジニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは0である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は、ハロゲン、
-OR⁵、-SR⁵、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、あるいは置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は、ハロゲン、-OCH₃、
-CF₃、または非置換のC₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は-OCH₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は-CF₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は非置換のC₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R³は-C

40

50

H₃である。

【0246】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは単結合、-O-、-S-、または-N(H)-である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは単結合である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは-O-である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは-S-である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは-N(H)-である。

【0247】

10

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R⁴は、H、-CF₃、-CH₃、あるいは置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R⁴はHである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R⁴は-CF₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R⁴は-CH₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、Xは非置換のフェニルである。

【0248】

20

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは0である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は、ハロゲン、-OR⁵、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²はハロゲン、-CF₃、または-OCH₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は-CF₃である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、nは1であり、R²は-OCH₃である。

30

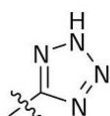
【0249】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-CO₂Hである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-CNである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-C(O)NHOHである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-C(O)NHOMeである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-C(O)NH₂Meである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は-NHC(O)Meである。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、R¹は、

40

【0250】

【化106】

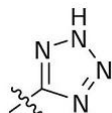


50

である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、

【0251】

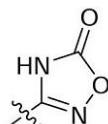
【化107】



である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、

【0252】

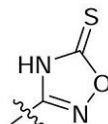
【化108】



である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、

【0253】

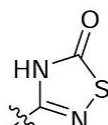
【化109】



である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、

【0254】

【化110】



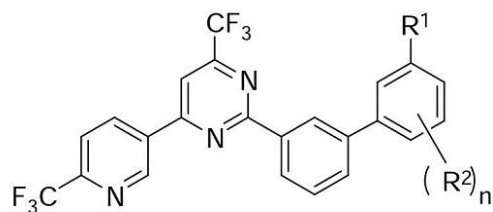
である。

【0255】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は式 (I I a) の構造を有する：

【0256】

【化111】



式 (IIa)

【0257】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置

10

20

30

40

50

換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0258】

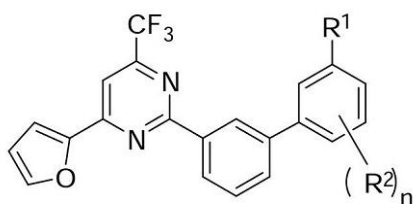
いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0259】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は式 (I I b) の構造を有する：

【0260】

【化112】



式 (IIb)

【0261】

いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学

的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0262】

いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

10

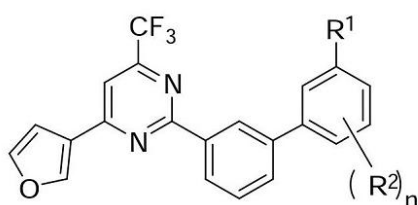
【0263】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は式 (I I c) の構造を有する：

【0264】

20

【化113】



式 (IIc)

【0265】

30

いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

40

【0266】

いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施

50

形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CO_2H$ であり、 n は 1 であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

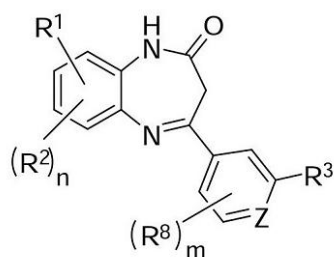
【0267】

10

別の態様では、式 (I I I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0268】

【化114】



20

式 (III)

式中：

Z は $=N-$ であるか、または $=C(H)$ であり、

R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-CO_2R^6$ であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

30

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、あるいは $-X-R^4$ であり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり

40

R^6 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^8 はそれぞれ独立して、ハロゲンあるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 と R^{10} は独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

n は 0、1、2、または 3 であり、および、

m は 0、1、または 2 である。

【0269】

50

【 0 2 7 0 】

【 0 2 7 1 】

50

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、

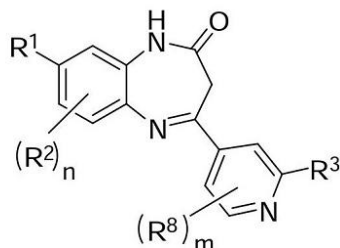
、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

【0274】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は式(IIIa)の構造を有し、

【0275】

【化115】



式(IIIa)

式中、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

【0276】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0である。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は1であり、 R^8 はハロゲンである。

【0277】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m

10

20

30

40

50

は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピラジンである。

【0278】

いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-OCH_3$ である。

【0279】

いくつかの実施形態では、式(I I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が

10

20

30

40

50

あり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1である。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

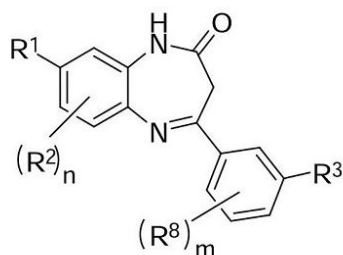
10

【0280】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物は式 (I I I b) の構造を有し、

【0281】

【化116】



20

式 (IIIb)

式中、 R^3 は、 $-CN$ 、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは非置換のヘテロアリールである。

30

【0282】

いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は1であり、 R^8 はハロゲンである。

【0283】

いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式 (I I I

40

50

50

【0284】

いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-OCH_3$ である。

10

【0285】

いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I I I b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

20

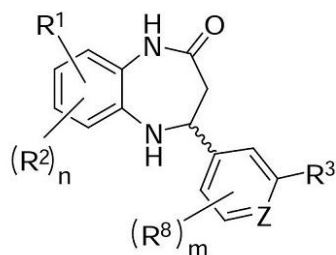
【0286】

別の態様では、式 (I V) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載され、

【0287】

【化117】

30



式 (IV)

40

式中：

Z は $=N-$ であるか、または $=C(H)-$ であり、

R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-CO_2R^6$ であり、

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 NO_2 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、

50

非置換のヘテロアリール、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、あるいは $-X-R^4$ であり、

X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^7)-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 は水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^8 はそれぞれ独立して、ハロゲンあるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R^9 と R^{10} は独立して、水素あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

n は0、1、2、または3であり、および、

m は0、1、または2である。

【0288】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 Z は $=N-$ である。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 Z は $=C-(H)$ である。

【0289】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0である。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は1であり、 R^8 はハロゲンである。

【0290】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換のアリール、非置換のヘテロアリール、あるいは $-X-R^4$ である。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は置換または非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-O-$ であり、

10

20

30

40

50

および、 R^4 は非置換のピラジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピラジンである。

【0291】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許

10

20

30

40

50

容可能な塩があり、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-OCH_3$ である。

【0292】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

10

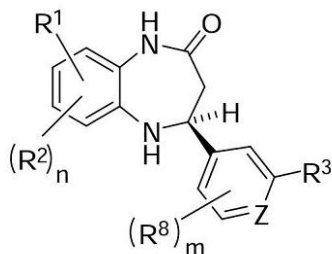
【0293】

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

20

【0294】

【化118】



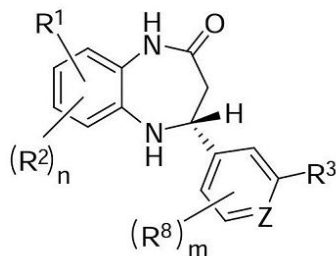
30

【0295】

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

【0296】

【化119】



40

【0297】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物は式 (I V a) の構造を有し、

【0298】

O=C1NC2=C(C=C(C=C2)R1)NC(C3=CC=CC(=N3)R4)C5=CC=C(C=C5)R4

式 (IVa)

式中、 R^3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、非置換のヘテロアリール、または $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。

いくつかの実施形態では、式 (IV a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは0である。いくつかの実施形態では、式 (IV a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、mは1であり、R⁸ はハロゲンである。

いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-CNである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-O-であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-O-であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-O-であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-O-であり、および、 R^4 是非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-O-であり、および、 R^4 是非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-N(H)-であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-N(H)-であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-N(H)-であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-N(H)-であり、および、 R^4 は置換または非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式（I V a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は-X- R^4 であり、Xは-N(H)-であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

H) ーであり、および、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-N(H)-$ であり、および、 R^4 は非置換のピラジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は 0 であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピラジンである。

【0301】

いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-OCH_3$ である。

【0302】

いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 0 である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であ

る。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は 1 であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

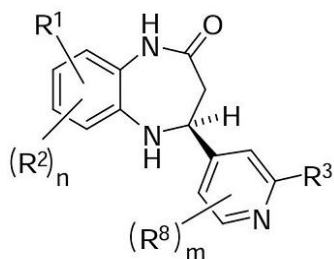
【0303】

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

【0304】

10

【化121】



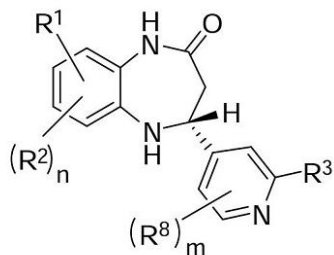
20

【0305】

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式 (I V a) の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

【0306】

【化122】



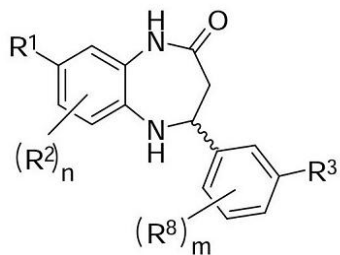
30

【0307】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物は式 (I V b) の構造を有し、

【0308】

【化123】



40

式 (IVb)

式中、 R^3 は、 $-CN$ 、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-X-R^4$ であり、および、 R^4 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは非置換のヘテロアリールである。

【0309】

50

【 0 3 1 0 】

50

物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S-$ であり、および、 R^4 は非置換のピラジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は置換または非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-S(O)_2-$ であり、 R^4 は非置換のピリミジンである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 m は0であり、 R^3 は $-X-R^4$ であり、 X は $-C\equiv C-$ であり、 R^4 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。

10

【0311】

20

いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲン、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 R^1 は $-OCH_3$ である。

【0312】

30

いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は0である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は、ハロゲン、 $-OR^5$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩があり、 n は1であり、 R^2 は $-OCH_3$ である。

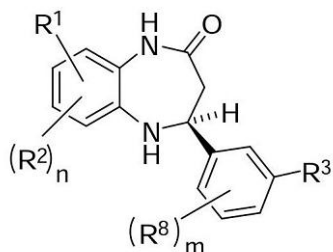
40

【0313】

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式 (I V b) の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

【0314】

【化 1 2 4】



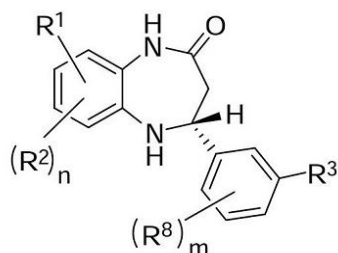
【0 3 1 5】

10

前述の実施形態のいくつかの実施形態では、式（I V b）の化合物は以下の構造を有する単一のエナンチオマーである。

【0 3 1 6】

【化 1 2 5】



20

【0 3 1 7】

（化合物のさらなる形態）

1つの態様において、式（I）、（I a）、（I b）、（I c）、（I I）、（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、または（I V b）の化合物は1つ以上の立体中心を備え、それぞれの立体中心はRまたはS配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態と、同様にその適切な混合物とを含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのc i s、t r a n s、s y n、a n t i、e n t g e g e n（E）、およびz u s a m m e n（Z）の異性体と、これらの適切な混合物を含む。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一対のジアステレオマー異性体化合物／塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離／分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成と再結晶化による分離とによって、またはクロマトグラフィーによって、あるいはこれらの任意の組み合わせによって行われる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. 1つの態様では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

30

40

【0 3 1 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与すること簡単なので、多くの場合、有用である。プロドラッグは例えば経口投与によって生物が利用可能なこともあるが、親薬物はそのようなものではない。プロドラッグはさらに、親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されて

50

いる。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載される化合物であり、該化合物は、水溶解度が移動度に有害である細胞膜での伝達を促すためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、水溶解度が有益である細胞の内部に入ると、活性な実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが活性部分を暴露するために代謝される酸性基に結合した短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であってもよい。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

10

【0319】

1つの態様では、プロドラッグは、薬物の代謝性安定性または輸送特性を変えるため、副作用または毒性を消すため、薬物の風味を改善するため、あるいは薬物の他の特徴または特性を変えるために設計される。薬物動態学、薬力学的プロセス、およびインビボでの薬物代謝についての知識によって、薬学的に活性な化合物がいったん知れわたると、化合物のプロドラッグの設計は可能である。（例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Seriesを参照）。

20

【0320】

症例によっては、本明細書に記載される化合物のいくつかは別の誘導体または活性化化合物のプロドラッグであり得る。

30

【0321】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の芳香族環部分の部位は、様々な代謝反応に弱い。したがって、芳香族環構造の適切な置換基の取り込みはこの代謝経路を減らすか、最小限に抑えるか、または取り除く。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香族環の感受性を低下させるか取り除くための適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲンまたはアルキル基である。

【0322】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体で（例えば、放射性同位元素で）、または、限定されないが、発色団または蛍光性の部分、生物発光標識、あるいは化学発光標識を含む他の別の手段によって標識される。

40

【0323】

本明細書に記載される化合物は同位体標識される標識化合物を含み、該化合物は、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り換えられるということがなければ、本明細書で提示される様々な式と構造で詳述されたものと同一である。本化合物に組み入れることが可能なアイソトープの例としては、例えば²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素のアイソトープが挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合

50

物、例えば、 ^3H と ^{14}C などの放射性同位元素が組み入れられる化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位元素を用いる置換は、例えば、インビボでの半減期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

【0324】

追加またはさらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、生命体へ投与により代謝させられて代謝産物を生成し、該代謝産物を用いて、所望の治療効果を含む所望の効果を生み出す。

【0325】

本明細書で使用されるような「薬学的に許容可能な」とは担体または希釈剤などの材料を指し、該材料は、化合物の生物学的活性または特性を抑制し、比較的無毒であり、つまり、該材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または、それが含まれる組成物の成分のいずれかと有害に相互作用することもなく、個体に投与され得る。

【0326】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは化合物の形成を指し、該化合物は、それが投与される生命体に対して著しい刺激を引き起こさず、化合物の生物学的活性または特性を抑制しない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を酸と反応させることにより得られる。薬学的に許容可能な塩は、塩を形成するために、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物を塩基と反応させることによって得られる。

【0327】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成されることもあれば、および／または、使用されることもある。製薬的に許容可能な塩のタイプとしては、限定されないが、以下を含む。(1)化合物の遊離塩基形態を、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの薬学的に許容可能な無機酸；あるいは、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸に反応させることにより、形成された酸付加塩、(2)親化合物中にある酸性の陽子が金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えば、マグネシウムまたはカルシウム)、アルミニウムイオンと取り替えられるときに形成される塩類。いくつかの症例では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と配位結合することもある。他の症例では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成することがある。酸性の陽子を含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基としては、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。

【0328】

薬学的に許容可能な塩への言及は、溶媒付加形態（特に溶媒和物）を含むことが理解されよう。溶媒和物は化学量論または非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成されることがある。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製または形成可能である。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【0329】

（化合物の合成）

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の合成は、化学の文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、または、これらの任意の組み合わせによって達成される。さらに、本明細書に示された溶媒、温度および他の反応条件は変わるかもしれない。

【0330】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質と試薬は合成されるか、あるいは、Sigma-Aldrich、Fisher Scientific（Fisher Chemicals）、および、Acros Organicsなどの商用供給源から得られる。

【0331】

さらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物と様々な置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載される技術や材料、および、例えば以下の文献に記載される当該技術分野に認識されているものを用いて合成される；Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（こうした文献はすべて本開示のために参照により組み込まれる）。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は反応に由来するものであってもよく、反応は、本明細書で提供されるような式で見られる様々な部分を導入するために適切な試薬や条件を駆使して修飾されることもある。案内役として次の合成法が利用されることもある。

【0332】

記載された反応では、反応性官能基（例えば、最終生産物で望ましいヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、カルボキシ基）が反応へ望ましくない関与をしないように、これらを保護することが必要なことがある。保護基の生成と除去に適用可能な技術の詳細な記載は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994,（本開示のために参照により本明細書に組み込まれる）

10

20

30

40

50

に記載されている。

【0333】

1つの態様では、化合物は実施例の段落に記載されるように合成される。

【0334】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、以下の全身反応手順によって合成されることがある。

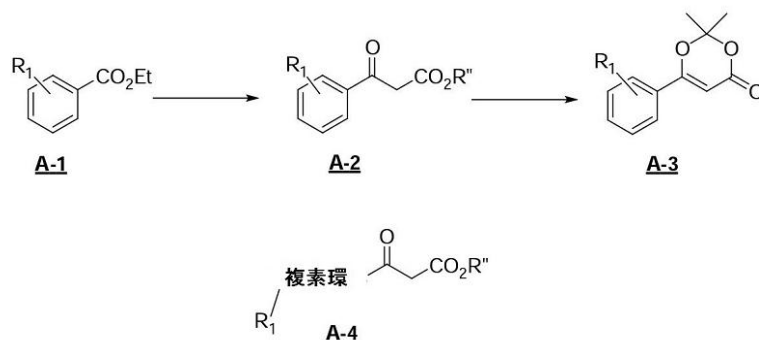
【0335】

模式図Aで示されるように、いくつかの実施形態では、一般的な構造A-2（7-メチル-4-（3-フェノキシフェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン）のβ-ケトエステルは、適切に置換された安息香酸塩（エチルまたはメチルエステル）A-1（4-（3-ベンジルフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オンから調製される[Woltering et al Bioorg Med Chem Letts., 2008, 18:1091-1095（と本明細書に引用される文献）を参照]。したがって、THFのような有機溶媒において低温でLDAのような強塩基を用いた酢酸エチル（または同様のエステル、例えば、tert-ブチルエステル）の処置により対応するアニオンが得られ、これはA-1による縮合によりβ-ケトエステルA-2を生成する。その後、β-ケトエステルはアセトン中のTFAA/TFAとの反応によってジオキシシ-4-オンA-3に転換される。同様の方法で、適切な複素環エステルから始めて、構造A-4のβ-ケトエステルが調製される。アリールまたはヘテロアリール環上の置換基「R₁」は、標準的な化学的処置を使用して形質転換され、構造A-2とA-3の代替的な化合物が得られる。

【0336】

【化126】

模式図A



【0337】

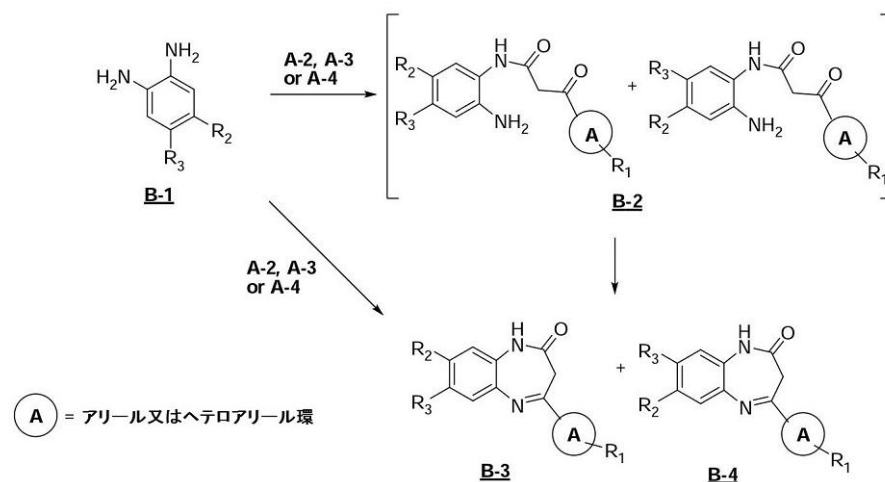
いくつかの実施形態では、ジアミンB-1は、トルエンなどの無極性の溶媒中でEt₃Nなどの有機塩基のある状態でB-2と反応させ、その後、加熱することによって、アミドB-2を得た（模式図Bを参照）。代替的に、B-1をA-3またはA-4と反応させることで、B-2を得た。アミドB-2は、キシレンのような高沸点溶媒中で加熱により環化されることで、分離可能な混合物としてベンゾジアゼピンB-3と位置異性体B-4を得た。代替的に、ジアミン2-1が還流で酢酸のある状態においてA-2で処置されることにより、分離可能な混合物としてB-3とB-4を直接生成する。アリール環上の置換基「R₁」または、ベンゾジアゼピン環上の置換基「R₂」あるいは「R₃」を、標準的な化学的処置を使用して変形することにより、構造2-3と2-4の代替的な化合物が得られる。こうした形質転換は、例えば、（a）のちにさらに修飾されるアニリンを生成するために、例えば、R₁またはR₂またはR₃=ニトロ基の場合には、還元；（b）R₁またはR₂またはR₃=BrまたはIの場合には、Pd-媒介性のクロスカップリング反応；（c）R₁またはR₂またはR₃がアセチレンを含む場合には「クリックケミスト

リー」；などを含む。

【0338】

【化127】

模式図B



10

【0339】

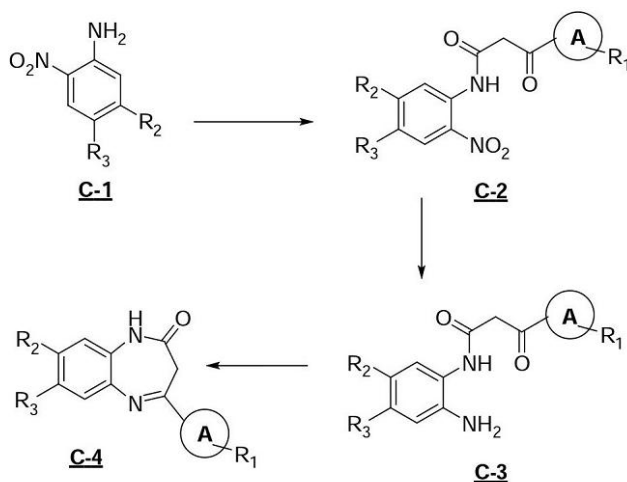
いくつかの実施形態では、特に置換されたベンゾジアゼピン・コアは、一般的な構造C-1の置換されたニトロアニリンを使用することで導入される（模式図Cを参照）。したがって、ニトロアニリンC-1は上に記載されているようにC-2に変形されることがある。標準手順を使用するニトロ基の還元によりアニリンC-3が生成され、これを模式図2に記載されるように環化することで所望のベンゾジアゼピンC-4を生成することができる。

20

【0340】

【化128】

模式図C



30

40

【0341】

いくつかの実施形態では、一般的な構造D-1（模式図D）の位置異性体で置換されたニトロアニリンはC-4の出発物質として使用される。化合物D-1を、Boc無水物を用いて標準条件下で処置することで、Boc保護されたアニリンD-2を得る。その後、上に記載されているようなニトロ基の還元によりD-3が得られる。上に記載されているようなD-4へのD-3の形質転換の後に、酸性条件を用いるBoc基の脱保護により、C-3を得る。D-2、D-3、D-4、およびC-3のR₂とR₃の置換基は、Wol

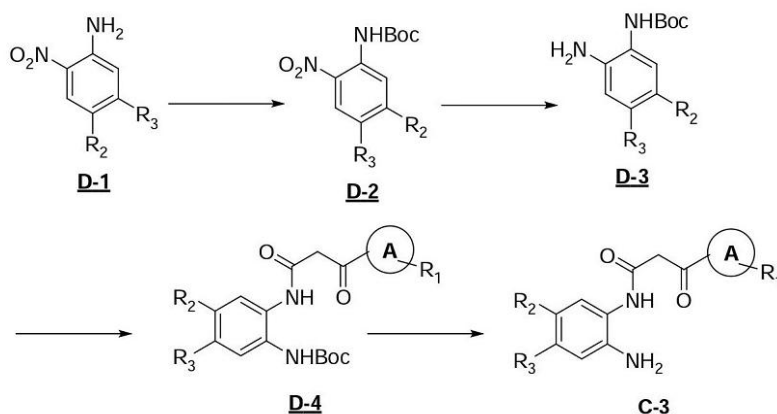
50

tering et al Bioorg Med Chem Letts., 2007, 17, p 6811-6815に記載されるように、標準的な化学反応を駆使してさらに修飾される。

【0342】

【化129】

模式図D



10

【0343】

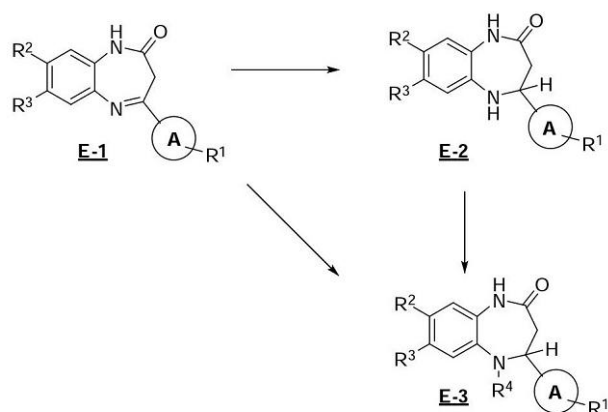
20

いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピンE-1（模式図E）のN=C二重結合の水素化は、水素と、エタノールのような有機溶媒中の炭素上の10% Pdのような触媒のある状態で、E-1の還元により達成される。還元は、エタノールのようなプロトン性溶媒中のNaBH₄またはNaBH₃CNなどのホウ化水素ベースの還元剤を使用して実行されることもある。代替的に、HSiCl₃などの還元剤は、ジクロロメタンなどの有機溶媒中の有機ルイス塩基の存在下で使用される。キラルルイス塩基が触媒として使用されるとき、1つのエナンチオマーを優勢的に生成するために、還元はエナンチオ選択的な方法で進むことがある（Chen et al., J. Org. Chem., 2011, 76, p 9109-9115）。同様に、E-1のエナンチオ選択的な還元は、キラルルイス酸触媒とジヒドロピリジンによって促進される不斉水素化を使用して達成されてもよい（Rueping et al., Adv. Synth. Catal., 2010, 352, p 2629-2634）。AcClやピリジンのようなアシル化剤の存在下で、反応は、E-3のようなNアシル化誘導体を生成する。E-2のアミン機能は標準的な手順を使用して還元的アミノ化反応を経ることで、アミンがアルキル化されたE-3を生成することがある。

30

【0344】

【化 1 3 0】

模式図 E

10

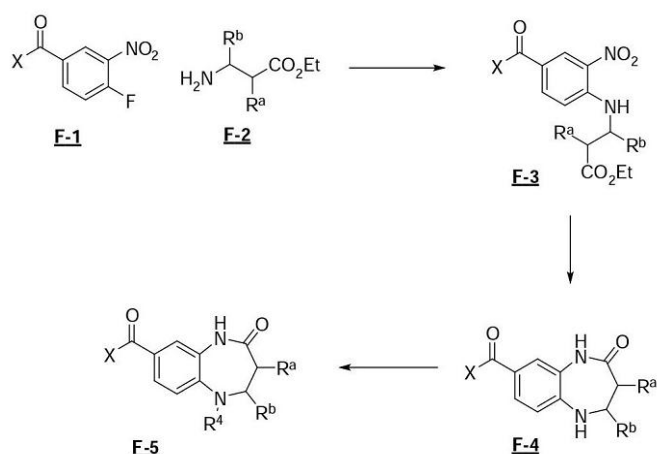
【0 3 4 5】

いくつかの実施形態では、ジヒドロベンゾジアゼピン化合物は模式図 F で示されるように調製される (Lee et al., J. Org. Chem., 1999, 64, 3060-3065 and Zhao et al., J. Comb. Chem., 2007, 9, 1164-1176 を参照)。フルオロ・ニトロ・ベンゾイル誘導体 F-1 は、β-アミノ酸エステル F-2 と結合して F-3 を生成する。ニトロ基の還元と、その後のエステル加水分解と分子内のアミド結合形成により、F-4 が得られる。F-4 のベンゾイル基 X は標準的な手順を使用してさらに修飾される。その後、ベンゾイル基 X の形質転換により結合したアミンのさらなる誘導体化によって、一般的な構造 F-5 の標的化合物が得られる。

20

【0 3 4 6】

【化 1 3 1】

模式図 F

30

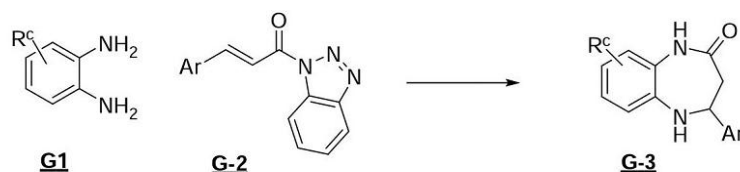
40

【0 3 4 7】

いくつかの実施形態では、一般的な構造 G-3 のジヒドロベンゾジアゼピンは模式図 G で示される反応配列に従って調製される (Wang et al., Synlett, 2005, 20, 3042-3046 を参照)。したがって、1, 4-付加とその後の閉環を介した N-シンナモイルベンゾトリアゾル G-2 との G-1 などのジアミンの反応により、一般的な構造 G-3 の所望の化合物が得られる。

【0 3 4 8】

【化 1 3 2】

模式図 G

【0 3 4 9】

10

ジヒドロベンゾジアゼピンのラセミ混合物は分割され、従来技術で周知の方法を用いて反対のエナンチオマーを実質的に含まないエナンチオマーが提供されてもよい。例えば、ラセミ化合物はキラル相のHPLCを使用して分離されてもよく、あるいは、代替的にキラルの酸または塩基のある状態で結晶化によるジアステレオマー塩の形成によって分離されてもよい。

【0 3 5 0】

(定義)

以下の記載では、様々な実施形態についての完全な理解を与えるために、特定の具体的な詳細が説明されている。しかしながら、当業者は、これらの詳細がなくとも本発明を実行し得ることが理解されよう。他の例では、実施形態の記載を不必要に分かりにくくしないようにするために、周知の構造を詳細に示したり記載したりしていない。文脈が特別に必要としない限り、以下の明細書と請求項の全体にわたって、「含む (comprise)」という単語およびその変更形態 (例えば、「含む (comprises)」または「含むこと (comprising)」) は、開かれた包括的な意味で、すなわち、「限定されないが、～を含む」という意味で解釈されるものとする。さらに、本明細書で提供される見出しは、便宜上のものであり、主題の本発明の範囲や意味を解釈するものではない。

20

【0 3 5 1】

本明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「1つ (「a」、「an」、および「the」) は、別段明示されない限り、複数の指示物を含む。用語「または」は、その内容がそれ以外のものを明確に指示していない限り、「および/または」を含む意味で一般に用いられていることにも留意されたい。

30

【0 3 5 2】

本明細書で使用されるような以下の用語は、別段の定めのない限り、以下の意味を有する。

【0 3 5 3】

「オキシ」は=O置換基を指す。

【0 3 5 4】

「チオキシ」は=S置換基を指す。

【0 3 5 5】

40

「アルキル」は、1～20の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りに結合する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。例えば、最大で10の炭素原子を含むアルキルはC₁—C₁₀アルキルと呼ばれ、同様に、最大で6つの炭素原子を含むアルキルはC₁—C₆アルキルである。他の数の炭素原子を含むアルキル (と本明細書で定義される他の部分) は同様に表される。アルキル基としては、限定されないが、C₁—C₁₀アルキル、C₁—C₉アルキル、C₁—C₈アルキル、C₁—C₇アルキル、C₁—C₆アルキル、C₁—C₅アルキル、C₁—C₄アルキル、C₁—C₃アルキル、C₁—C₂アルキル、C₂—C₈アルキル、C₃—C₈アルキル、およびC₄—C₈アルキルが挙げられる。代表的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル (i-プロピル)、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチ

50

ル、1, 1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、1-エチルプロピルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキルはメチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、アルキルは $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。特に明細書で別段の定めのない限り、アルキル基は、下記に述べられるように、随意に置換されてもよい。「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に結合する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-\text{CH}_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキレンは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

10

【0356】

「アルコキシ」は、Rが定義されるようなアルキルラジカルである式ORのラジカルを指す。特に明細書で別段の定めのない限り、アルコキシ基は、下記に述べられるように、随意に置換されてもよい。代表的なアルコキシ基としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルコキシはメトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはエトキシである。

【0357】

「ヘテロアルキレン」とは、アルキルの1つ以上の炭素原子が、O、N、またはSの原子と取り替えられる、上記のようなアルキルラジカルを指す。「ヘテロアルキレン」または「ヘテロアルキレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に結合する、直鎖または分枝鎖の二価ヘテロアルキル鎖を指す。本明細書で特段の定めのない限り、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンの基は以下に記載されるように随意に置換されてもよい。代表的なヘテロアルキル基としては、限定されないが、 $-\text{OCH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、または、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ が挙げられる。代表的なヘテロアルキレン基としては、限定されないが、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ が挙げられる。

20

【0358】

「アルキルアミノ」は、Rがそれぞれ独立して上に定義されるようなアルキルラジカルである、式 $-\text{NHR}$ または $-\text{NRR}$ のラジカルを指す。本明細書で特段の定めのない限り、アルキルアミノ基は、以下に記載されるように随意に置換されることもある。

30

【0359】

用語「芳香族」とは、 $4n+2\pi$ 電子（*n*は整数）を含む、非局在化した π -電子系を有する平面の環を指す。芳香族は随意に置換することができる。用語「芳香族」はアリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール群（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含んでいる。

【0360】

「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。アリール基は随意に置換可能である。アリール基の例は、フェニル、及びナフタレニルを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまりアリーレン基）であり得る。特に明細書で別段の定めのない限り、用語「アリール」または接頭辞「ar」（「アラキル」中のように）は、随意に置換されたアリールラジカルを含むことを意味している。

40

【0361】

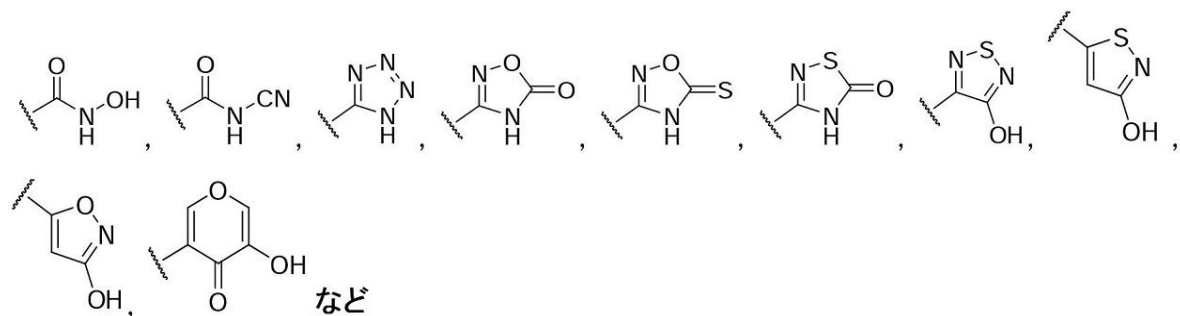
「カルボキシ」は $-\text{CO}_2\text{H}$ を指す。いくつかの実施形態では、カルボキシ部分は、「カルボン酸バイオ等配電子体（*bioisostere*）」と取り替えられることもあり、これは、カルボン酸部分として類似した物理的および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸バイオ等配電子体はカルボン酸基と同様の生物学的特性を有している。カルボン酸部分を含む化合物は、カルボン酸部分をカルボン酸バイオ等配電子体と交換することができ、カルボン酸を含む化合物と比較して、同様の物理的および

50

／または生物学的特性を有し得る。例えば、一実施形態では、カルボン酸バイオ等配電子体は、カルボン酸基とほぼ同じ程度まで生理的な pH でイオン化することになる。カルボン酸の生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【0362】

【化133】



10

【0363】

「シクロアルキル」とは、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（つまり、骨格原子）の各々は炭素原子である。シクロアルキルは飽和されるか、または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキルは芳香族環で縮合されることがある（その場合にはシクロアルキルは非芳香族環炭素原子によって結合する）。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、3～10の炭素原子、3～8の炭素原子、3～6の炭素原子、または3～5の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられる。単環式のシクロアルキルラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、および、シクロオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、単環式のシクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、単環式のシクロアルキルはシクロペンチルである。多環式のラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカニル、および3, 4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンを含む。特に明細書で別途定められていない限り、シクロアルキル基は随意に置換されてもよい。

20

【0364】

「縮合した」とは、既存の環構造に縮合される本明細書に記載される任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環状構造の任意の炭素原子は、窒素原子と取り替えられてもよい。

30

【0365】

「ハロ」または「ハロゲン」はブromo、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。

【0366】

「ハロアルキル」とは、上記のような1つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどによって置換される、上で定義されるようなアルキルラジカルを指す。特に明細書で別段の定めのない限り、ハロアルキル基は随意に置換されてもよい。

40

【0367】

「ハロアルコキシ」とは、上で定義されるような1つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 2-ジフルオロエトキシ、3-ブromo-2-フルオロプロポキシ、1, 2-ジブromoエトキシなどによって置換される、上に定義されるようなアルコキシ・ラジカルを指す。本明細書で特段の定めのない限り、ハロアルコキシ基は随意に置換されてもよい。

【0368】

50

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」または「複素環」は、窒素、酸素、および硫黄から成る群から選択される2～13の炭素原子および1～6のヘテロ原子を含む、安定した3員環から14員環の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書で他に具体的に明記のない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、または二環式の環系であり得、これは、縮合した（アリール環またはヘテロアリール環と縮合したときに、ヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子を介して結合される）または架橋された環系を含み得る。ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素または硫黄の原子は、随意に酸化されてもよい。窒素原子は、随意に四級化されてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的または完全に飽和される。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例は、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニルを含む。用語、ヘテロシクロアルキルはまた、限定されないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含む、炭水化物のすべての環形を含む。他に特に明記のない限り、ヘテロシクロアルキルは、環に2～10の炭素を有している。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に2～8の炭素を有している。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環に2～8の炭素および1または2のN原子を有している。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照するときに、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数が、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（つまり、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。他に明確に明細書で言及されていない限り、ヘテロシクロアルキル基は随意に置換され得る。

【0369】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリールは、単環式または二環式である。単環式ヘテロアリールの実例となる例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。単環式ヘテロアリールの実例となる例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。二環式ヘテロアリールの実例となる例は、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、またはフラニルである。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に0～4のN原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に1～4のN原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に0～4のN原子、0～1のO原子、および0～1のS原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、環に1～4のN原子、0～1のO原子、および0～1のS原子を含有している。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、C₁～C₉ヘテロアリールである。幾つかの実施形態では、単環式ヘテロアリールは、C₁～C₅ヘテロアリールである。幾つかの実施形態で

は、単環式ヘテロアリールは、5員環または6員環のヘテロアリールである。幾つかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、 C_6-C_9 ヘテロアリールである。

【0370】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、参照基が、モノー及びジ置換されたアミノ基（例えば $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ ）を含む、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、 $-CN$ 、アルキン、 C_1-C_6 アルキルアルキン、ハロゲン、アシル、アシルオキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、ニトロ、およびアミノから個々に及び独立して選択される、1つ以上の追加の基、並びにそれらの保護された誘導体と置換され得ることを意味する。幾つかの実施形態では、随意の置換基は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2$ アルキルから独立して選択される。幾つかの実施形態では、随意の置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ から独立して選択される。幾つかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つ又は2つと置換される。幾つかの実施形態では、脂肪族炭素原子（芳香族炭素原子以外の、非環式または環式の、飽和または不飽和の炭素原子）上の随意の置換基は、オキソ（ $=O$ ）を含む。

10

【0371】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、1人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含するように意図され、同じ又は異なる投与経路あるいは同じ又は異なる投与時間で薬剤が投与される処置レジメンを含むように意図されている。

20

【0372】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度緩和する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果、疾患の徴候、症状、または原因が減少及び／又は軽減され得るか、あるいは生物系の他の望ましい変更がもたらされ得る。例えば、治療上の使用のための「有効な量」は、疾患症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して判定され得る。

30

【0373】

用語「医薬組成物 (pharmaceutical combination)」は、本明細書で使用されるように、1より多くの有効成分の混合または組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、有効成分の固定した組み合わせ及び非固定の組み合わせの両方を含む。用語「固定した組み合わせ」は、有効成分、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物および助剤が、両方とも、単一の实体(entity)または投薬の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「非固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物および助剤が、具体的な介入する時間制限なしで、同時に、同時発生的に、または連続して別々の实体として患者に投与されることを意味し、ここで、そのような投与は、患者の身体に2つの化合物の有効レベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

40

【0374】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、ヒトを含む。一実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0375】

50

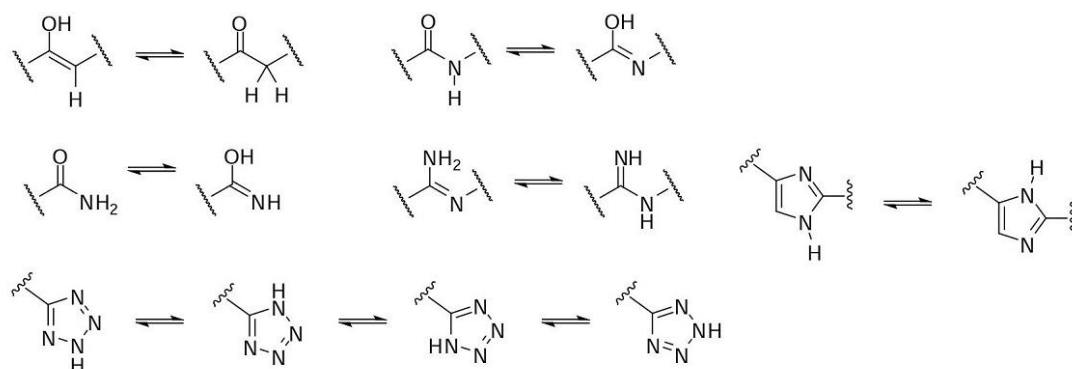
用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、本明細書で使用されるように、予防的に及び／又は治療的に、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和、軽減、または改善すること、追加の症状を予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を妨げること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。

【0376】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で示される化合物は、互変異性体として存在し得る。互変異性体は、単結合および隣接した二重結合の切り替え (switch) が伴った、水素原子の移動によって相互転換できる化合物である。互変異性化が可能である結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書で開示される化合物のすべての互変異性型が熟考される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを含む、幾つかの因子に依存する。互変異性の相互転換の幾つかの例は、以下を含む：

【0377】

【化134】



【0378】

<投与および医薬組成物>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へと製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化化合物の処理を促進する、1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の様式で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) において見ることができ、これらは、そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

【0379】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物と、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、抗発泡剤、抗酸化剤、

10

20

30

40

50

保存剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、他の化学成分（つまり、薬学的に許容可能な非活性成分）との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。

【0380】

本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内の注入、鞘内、直接の心室内、腹腔内、リンパ管内、鼻腔内の注入）、鼻腔内、頬側、局所、または経皮の投与経路を含む、複数の投与経路による様々な方法で被験体に投与可能である。本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、水性液体分散液、自己乳化分散液、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル剤、固体剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、および即時放出製剤と制御放出製剤の組み合わせを含む。

10

【0381】

幾つかの実施形態では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物は、経口で投与される。

【0382】

幾つかの実施形態では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物は、局所に投与される。そのような実施形態では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物は、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、シャンプー、スクラブ（scrubs）、擦り（rubs）、塗布（smears）、薬用スティック、薬用包帯、バーム、クリーム剤、または軟膏剤などの、様々な局所に投与可能な組成物へと製剤される。一態様では、式（I）の化合物は、皮膚へと局所に投与される。

20

【0383】

別の態様では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物は、吸入によって投与される。

30

【0384】

別の態様では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物鼻腔内投与のために製剤される。そのような製剤は、鼻内噴霧、鼻内ミストなどを含む。

【0385】

別の態様では、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の化合物は、点眼剤として製剤される。

【0386】

前述の態様のいずれかにおいて、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、または（IVb）の有効な量の化合物が、（a）哺乳動物に全身に投与される；及び／又は（b）哺乳動物に経口で投与される；及び／又は（c）哺乳動物に静脈内投与される；及び／又は（d）哺乳動物に吸入によって投与される；及び／又は（e）哺乳動物に経鼻投与によって投与される；及び／又は（f）哺乳動物に注射によって投与される；及び／又は（g）哺乳動物に局所に投与される；及び／又は（h）眼投与によって投与される；及び／又は（i）哺乳動物に直腸に投与される；及び／又は（j）哺乳動物に非全身に又は局所に投与される、さらなる実施形態がある。

40

【0387】

50

前述の態様のいずれかにおいて、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態があり、該実施形態は、(i) 化合物が 1 回投与される；(ii) 化合物が 1 日間にわたって哺乳動物に複数回投与される；(iii) 断続的に投与される；または (iv) 継続的に投与される、さらなる実施形態を含む。

【0388】

前述の態様のいずれかにおいて、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態があり、該実施形態は、(i) 化合物が単回投与として継続的に又は間欠的に投与される；(ii) 複数回投与の間隔が 6 時間ごとである；(iii) 化合物が 8 時間ごとに哺乳動物に投与される；(iv) 化合物が 12 時間毎に哺乳動物に投与され；(v) 化合物が 24 時間毎に哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む。さらなる又は代替的な実施形態では、方法は、休薬期間を含み、ここで、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物の投与が一時的に中断されるか、投与されている化合物の投与量が一時的に減少され、休薬期間の終わりに、化合物の投薬が再開される。一実施形態では、休薬期間は、2 日から 1 年の間で様々である。

【0389】

特定の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物は、全身よりも局所に投与される。

【0390】

幾つかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物は、局所に投与される。幾つかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物は、全身に投与される。

【0391】

幾つかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤の形態にある。他の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物の医薬製剤は、カプセルの形態にある。

【0392】

一態様では、経口投与用の液剤剤形は、限定されないが、水性の経口分散剤、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含む群から選択される水性懸濁液または溶液の形態にある。

【0393】

吸入による投与のために、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、または (IV b) の化合物は、エアロゾル、ミストまたは粉末として使用するために製剤される。

【0394】

頬側または舌下の投与のために、組成物は、従来の方法で製剤された、錠剤、ロゼンジ、またはゲルの形態をとり得る。

【0395】

幾つかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(II)、(II

10

20

30

40

50

a)、(I Ib)、(I Ic)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物は、経皮的な剤形として調製される。

【0396】

一態様では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物は、筋肉内、皮下、または静脈内の注射に適した医薬組成物へと製剤される。

【0397】

幾つかの実施形態では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物は、局所に投与され、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、クリーム剤、または軟膏剤などの、様々な局所に投与可能な組成物へと製剤され得る。

10

【0398】

幾つかの実施形態では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物は、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸フォーム(rectal foams)、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸剤などの、直腸組成物中で製剤される。

20

【0399】

<投薬の方法および処置レジメン>

一実施形態では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物は、本明細書に記載される疾患または症状の処置のための薬剤の調製に使用される。さらに、そのような処置を必要としている被験体において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、被験体に対する治療上効果的な量での、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の少なくとも1つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、あるいは溶媒和物を含む、医薬組成物の投与を含む。

30

【0400】

特定の実施形態では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物を含有している医薬組成物は、予防的な処置及び/又は治療的な処置のために投与される。特定の治療用途において、医薬組成物は、既に疾患または疾病を患う患者に、その疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治すか又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応、並びに処置を行う医師の判断に左右される。治療上有効な量は、随意に、限定されないが、用量漸増臨床試験を含む方法によって決定される。

40

【0401】

予防的な用途では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I II)、(I II a)、(I II b)、(I II c)、(I III)、(I III a)、(I III b)、(IV)、(IV a)、または(IV b)の化合物を含有している医薬組成物は、特定の疾患、障害または疾病にかかりやすい又はさもなければそのリスクのある患者に投与される。

【0402】

特定の実施形態では、投与されている薬物の用量は、一時的に減少されるか、または特定の期間の間一時的に中止されてもよい(つまり、「休薬期間」)。

【0403】

成人のヒトの処置のために利用される投与量は、典型的に、1日当たり0.01mg－

50

5000mgまたは1日当たり約1mgー約1000mgの範囲である。一実施形態では、望ましい投与量が、単回用量または分割量で好都合に提供される。

【0404】

<併用療法>

特定の例では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物の少なくとも1つの化合物を、別の治療剤と組み合わせて投与することが適切である。

【0405】

1つの具体的な実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物は、第2治療剤と同時投与され、ここで、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物および第2治療剤は、処置されている疾患、障害または疾病の異なる態様を調節し、それによって、治療剤単独の投与より大きな全体的な利点を提供される。

10

【0406】

本明細書に記載される併用療法のために、同時投与される化合物の量は、利用される共薬のタイプ、利用される具体的な薬物、処置されている疾患または疾病などによって様々である。さらなる実施形態では、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

20

【0407】

投与が同時である場合、複数の治療剤が、ほんの一例として、単一の、一体となった形態、または複数の形態で提供される。

【0408】

幾つかの実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物は、1つ以上の追加の神経変性疾患または障害用の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態では、神経変性疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、またはルー・ゲーリッグ病(筋萎縮性側索硬化症またはALS)である。幾つかの実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、または(IVb)の化合物は、神経変性疾患または障害の症状または副作用を緩和する1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態では、神経変性疾患または障害の症状または副作用は、認知症、記憶喪失、ジスキネジア、認知障害、振戦、硬直、動作の緩慢、姿勢の不安定、不随意性の痙攣または苦悶の動作(舞踏病)、異常眼球運動、発語または嚥下の物理的な行為の困難性、精神疾患、筋痙攣および筋攣縮、痙攣、便秘、疲労、唾液分泌過剰、過度の痰、疼痛、睡眠に関する問題、笑い又は泣きの制御されない爆発

30

40

【0409】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、アルツハイマー病用の治療剤である。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、コリンエステラーゼ阻害剤である。幾つかの実施形態では、コリンエステラーゼ阻害剤は、ドネペジル、ガランタミン、またはリバスチグミンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、メマンチンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ラトレピルジン、イダロピルジン(idalopridine)、またはセルラピルジンである。

【0410】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、パーキンソン病用の治療剤である。幾つかの

50

実施形態では、追加の治療剤は、レボドパである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、カルビドパーレボドパである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ドーパミンアゴニストである。幾つかの実施形態では、ドーパミンアゴニストは、ロピニロール、プラミペキソール、またはロチゴチンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、MAO-B阻害剤である。幾つかの実施形態では、MAO-B阻害剤は、セレギリンまたはラサギリンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤である。幾つかの実施形態では、COMT阻害剤は、エンタカポンまたはトルカポンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、抗コリン作用薬である。幾つかの実施形態では、抗コリン作用薬は、ベンズトロピンまたはトリヘキシフェニジルである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、アマンタジンである。

10

【0411】

幾つかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物は、脳深部刺激と組み合わせて哺乳動物に投与される。

【0412】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ハンチントン病用の治療剤である。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、テトラベナジンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、抗精神病薬である。幾つかの実施形態では、抗精神病薬は、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドン、オランザピン、またはクエチアピンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、アマンタジン、レベチラセタム、またはクロナゼパムである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、抗うつ薬である。幾つかの実施形態では、抗うつ薬は、シタロプラム、フルオキセチン、またはセルトラリンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、気分安定薬である。幾つかの実施形態では、気分安定薬は、バルプロエート、カルバマゼピン、またはラモトリジンである。

20

【0413】

幾つかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物は、精神療法、言語療法、理学療法、または作業療法と組み合わせて哺乳動物に投与される。

30

【0414】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ルー・ゲーリッグ病 (筋萎縮性側索硬化症またはALS) 用の治療剤である。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、リルゾールである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、バクロフェン、ジアゼパム、トリヘキシフェニジル、またはアミトリプチリンである。

【0415】

幾つかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物は、1つ以上の追加の精神神経の疾患または障害用の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態では、精神神経の疾患または障害は、統合失調症、不安、睡眠障害、摂食障害、精神病、または中毒である。

40

【0416】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、抗精神病薬である。幾つかの実施形態では、抗精神病薬は、アリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、ジブラシドン、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、またはパーフェナジンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、抗うつ薬である。幾つかの実施形態では、抗うつ薬は、選択的セロトニン再吸収阻害剤 (SSRI) またはセロトニンノルエピネフリン再吸収阻害剤 (SNRI) である。幾つかの実施形態では、抗うつ薬は、エスシタロプラム、デュロ

50

キセチン、ベンラファキシン、またはパロキセチンである。幾つかの実施形態において、追加の治療薬は、抗不安薬剤である。幾つかの実施形態では、抗不安薬剤は、ブスピロンである。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ベンゾジアゼピンである。幾つかの実施形態では、ベンゾジアゼピンは、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、またはロラゼパムである。

【0417】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、依存症を処置するために使用される薬剤である。幾つかの実施形態では、依存症を処置するために使用される薬剤は、サボキソン (suboxone)、メタドン、ナロキソン、またはア坎プロサートである。

【0418】

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、癌を処置するために使用される薬剤である。幾つかの実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物は、従来の化学療法、放射線療法、ホルモン療法、及び／又は免疫療法と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、または (IVb) の化合物は、アルキル化薬 (例えば、テモゾロミド、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブチル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素など)、抗代謝物質 (例えば、5-フルオロウラシル、アザチオプリン、メトトレザト、ロイコボリン、カベシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセドなど)、植物アルカロイド (例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタセルなど)、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド (VP16)、エトポシドリン酸塩、テニポシドなど)、抗腫瘍抗生物質 (例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど)、白金ベースの化合物 (例えば、シスプラチン、オキサリプラチン (oxaloplatin)、カルボプラチンなど)、EGFR阻害剤 (例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブなど) など、を含む従来の化学療法剤で同時投与され得る。

【実施例】

【0419】

以下の実施例は、開示された実施形態を例証するが、限定しないように意図されている。

【0420】

すべての反応を、磁気攪拌しながらアルゴンの雰囲気下で炉乾燥したガラス器具において実行した。使用されるすべての溶媒および化学物質を、Sigma-AldrichまたはAcrosから購入し、受け取ると、さらなる精製なしで使用した。化合物の純度および特徴を、液体クロマトグラフィー質量分光法 (LC-MS) と NMR 分析技術の組み合わせによって確立し、その純度は、すべての試験した化合物に対して > 95% であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを、RediSep (ISCO Ltd.) からの予めパックされたシリカカートリッジを使用して実行し、Isco Companion のシステムを使用して溶出した。¹H-および¹³C-NMRスペクトルを、400 MHzでJoel 400スペクトロメーター上で得た。化学シフトを、内部標準として残留溶媒ピークまたはTMSに対するδ (ppm) で報告する。結合定数をHzで報告する。HPLC-MS分析を、下記の条件を使用して、Shimadzu 2010EV LCMS上で実行した：Kromasil C18カラム (4.5分にわたってアセトニトリルおよび5%の水；1 mL/分の流速；200 nmから300 nmの逆相、4.6 mm × 50 mmのUVフォトダイオードアレイ検出)；10%のアセトニトリルおよび90%

の水から 95% までの直線勾配。

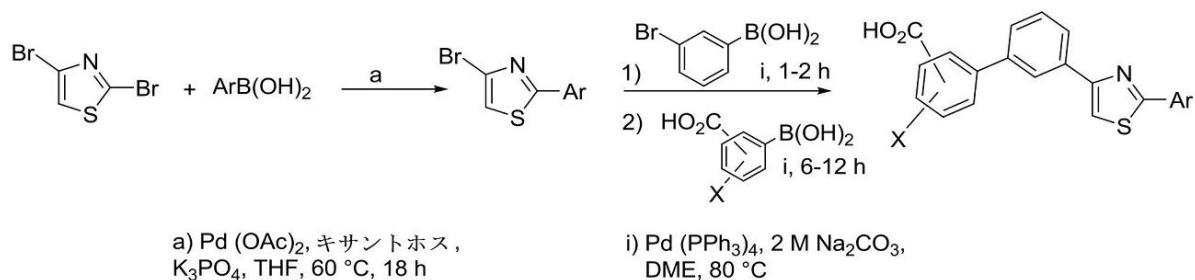
【0421】

(2-アリールチアゾール-4-イル) ビフェニルカルボン酸誘導体の調製のための一般的な合成スキーム

【0422】

【化135】

模式図1

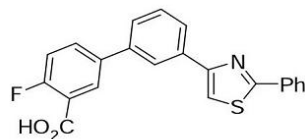


10

実施例 1 : 4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾール-4-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0423】

【化136】

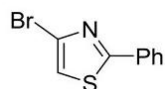


20

工程 1 : 4-ブロモ-2-フェニルチアゾール

【0424】

【化137】



30

【0425】

N_2 雰囲気下で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.084 g、0.38 mmol) を、25 mL の THF 中でキサントホス (0.220 g、0.38 mmol) と組み合わせた。5 分間攪拌した後に、結果として生じた溶液を、2,4-ジブロモチアゾール (3.64 g、15 mmol)、フェニルボロン酸 (1.96 g、16 mmol) および K_3PO_4 (9.55 g、45 mmol) を含有している丸底フラスコに移した。結果として生じた反応混合物を、18 時間 60 °C で加熱し、その後、室温に冷却し、ろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。真空下の溶媒の除去によって、粗製生成物を得て、これを、ヘキサン：酢酸エチルを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物 (3 g、84%) として 4-ブロモ-2-フェニルチアゾールを得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (dd, $J = 3.4$ Hz, 8.2 Hz, 2H), 7.47–7.46 (m, 3H), 7.23 (s, 1H); LRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.12. Found: 241.00.

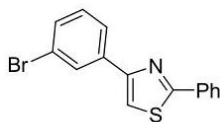
40

【0426】

工程 2 : 4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール

【0427】

【化 1 3 8】



【0 4 2 8】

DME (40 mL) 中の 4-ブロモ-2-フェニルチアゾール (3.0 g、12.5 mmol)、3-ブロモフェニルボロン酸 (3.0 g、15 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (1.44 g、1.25 mmol) の混合物に、2 M の Na_2CO_3 溶液 (25 mL、50 mmol) を加えた、結果として生じた溶液を、2 時間 N_2 の雰囲気下において還流で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタン中に溶解し、水で洗浄した。有機質層を、無水の Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を真空内で蒸発させ、浅黄色固形物として粗製生成物を得た。ヘキサン/酢酸エチルの溶媒系を使用するカラムクロマトグラフィーによって、無色固形物 (3.4 g、86%) として 4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾールを得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03–8.01 (m, 2H), 7.90–7.87 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 5H), 7.31–7.38 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.97。Found : 316.00。

10

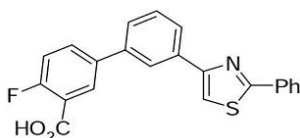
20

【0 4 2 9】

工程 3 : 4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 3 0】

【化 1 3 9】



【0 4 3 1】

DME (6 mL) 中の 4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.224 g、0.71 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.197 g、1.07 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.081 g、0.071 mmol) の混合物に、2 M の Na_2CO_3 溶液 (1.4 mL) を加えた。結果として生じた溶液を、6–12 時間 N_2 の雰囲気下において還流で加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水で希釈し、その後、1 N の HCl を使用して酸性化した。水相を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、その後、無水の Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の濾過および除去によって、粗製生成物を得て、これを、自動化した分取 HPLC によってさらに精製し、白色固形物 (0.083 g、32%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 2.3 Hz, 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02–7.98 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 3H), 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.0802。Found : 376.0811。

30

40

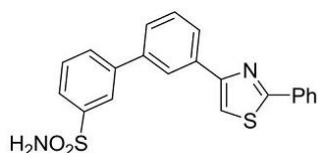
【0 4 3 2】

実施例 2 : 3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド

【0 4 3 3】

50

【化 1 4 0】



【0 4 3 4】

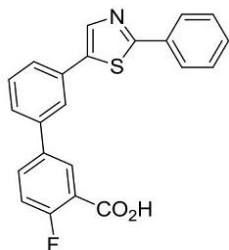
4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.100 g、0.32 mmol)、3-スルファモイルフェニルボロン酸 (0.096 g、0.48 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.037 g、0.032 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.64 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 2 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.043 g、34%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.31 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.07–7.99 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 3H), 7.41 (s, 2H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.0726。Found : 393.0731。

【0 4 3 5】

実施例 3 : 4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-5-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 3 6】

【化 1 4 1】



【0 4 3 7】

5-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.325 g、0.83 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.230 g、1.25 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.096 g、0.083 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (1.66 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.102 g、33%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) :

δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.98–7.95 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 5H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.0802。Found : 376.0809。

【0 4 3 8】

実施例 4 : 4-フルオロ-3'-(2-(フラン-3-イル)チアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 3 9】

10

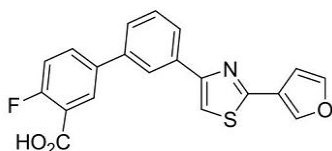
20

30

40

50

【化 1 4 2】



【0 4 4 0】

4-(3-ブロモフェニル)-2-(フラン-3-イル)チアゾール(0.152 g、0.5 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸(0.138 g、0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.058 g、0.05 mmol)および2Mの Na_2CO_3 (1 mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物(0.053 g、29%)として表題化合物を得た。 ^1H NMR(400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (重複するシングレットおよびダブルット, 2H), 8.11 (dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 6.9 Hz , 1H), 8.02–7.97 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.0595。Found : 366.0600。

10

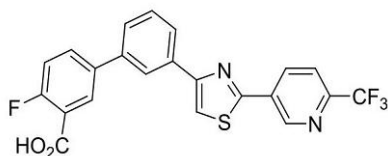
20

【0 4 4 1】

実施例5：4-フルオロ-3'-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 4 2】

【化 1 4 3】



30

【0 4 4 3】

4-(3-ブロモフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チアゾール(0.154 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸(0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.046 g、0.04 mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.8 mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.052 g、29%)として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR(400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.42 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.70 (dd, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 8.2 Hz , 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17–8.11 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.03–7.99 (m, 2H), 7.72–7.69 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.63–7.58 (m, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.0628。Found : 445.0623。

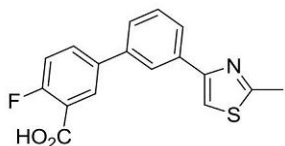
40

【0 4 4 4】

実施例6：4-フルオロ-3'-(2-メチルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 4 5】

【化 1 4 4】



【0 4 4 6】

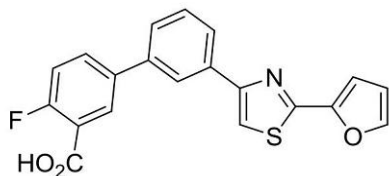
4-(3-ブロモフェニル)-2-メチルチアゾール (0.101 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.022 g、17%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.17 (s, 1H), 8.09–8.07 (重複するシングレットおよびダブルット, 2H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)、2H)、7.93 (d、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.83 (d、 $J = 7.3$ Hz、1H)、7.59 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.50 (t、 $J = 7.3$ Hz、1H)、2.70 (s、3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.0646。Found : 314.0707。

【0 4 4 7】

実施例 7 : 4-フルオロ-3'-(2-(フラン-2-イル)チアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 4 8】

【化 1 4 5】



【0 4 4 9】

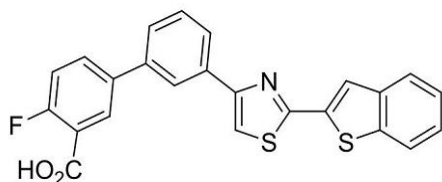
4-(3-ブロモフェニル)-2-(フラン-2-イル)チアゾール (0.152 g、0.5 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.138 g、0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.058 g、0.05 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.020 g、11%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12–8.10 (m, 2H), 8.03–7.91 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44–7.40 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.0595 Found : 366.0599。

【0 4 5 0】

実施例 8 : 3'-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)チアゾル-4-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0 4 5 1】

【化 1 4 6】



【0 4 5 2】

2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-(3-ブロモフェニル)チアゾール (0.149 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.063 g、34%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12–8.10 (m, 2H), 8.03–7.91 (m, 4H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 4H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{FN O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432.0523。Found : 432.0515。

10

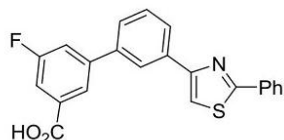
【0 4 5 3】

実施例 9 : 5-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 4 5 4】

【化 1 4 7】



【0 4 5 5】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.109 g、0.35 mmol)、5-ボロノ-3-フルオロ安息香酸 (0.097 g、0.525 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.040 g、0.035 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.7 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.043 g、33%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FN O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.0802。Found : 376.0824。

30

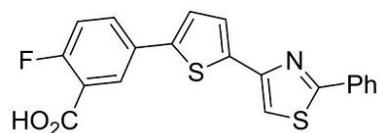
40

【0 4 5 6】

実施例 10 : 2-フルオロ-5-(5-(2-フェニルチアゾル-4-イル)チオフェン-2-イル)安息香酸

【0 4 5 7】

【化 1 4 8】



【0 4 5 8】

4-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2-フェニルチアゾール (0.113 g、0.35 mmol)、3-ボロノ-5-フルオロ安息香酸 (0.097 g、0.525 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.040 g、0.035 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.7 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.013 g、10%) として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.03–8.01 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.57–7.54 (m, 3H), 7.42–7.37 (m, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.0366。Found : 382.0348。

10

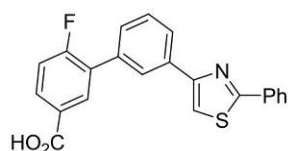
【0 4 5 9】

実施例 11 : 6-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 4 6 0】

【化 1 4 9】



【0 4 6 1】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.125 g、0.4 mmol)、3-ボロノ-4-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.047 g、31%) として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11–8.09 (m, 2H), 8.01–7.98 (m, 3H), 7.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.57–7.48 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.0802。Found : 376.0817。

30

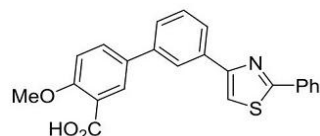
40

【0 4 6 2】

実施例 12 : 4-メトキシ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 4 6 3】

【化 1 5 0】



【0 4 6 4】

50

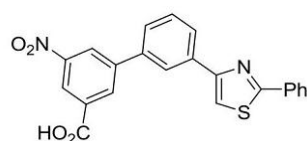
4- (3-ブロモフェニル) -2-フェニルチアゾール (0.125 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-2-メトキシ安息香酸 (0.118 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.030 g、19%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30–7.99 (m, 3H), 7.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.54–7.48 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ [M+H]⁺: 388.1002。Found: 388.1020。

【0465】

実施例 13: 5-ニトロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0466】

【化151】



【0467】

4- (3-ブロモフェニル) -2-フェニルチアゾール (0.125 g、0.4 mmol)、3-ボロノ-5-ニトロ安息香酸 (0.127 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.038 g、24%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.69 (s, 1H), 8.59–8.57 (m, 2H), 8.40–7.98 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03–8.01 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [M+H]⁺: 403.0747。Found: 403.0751。

【0468】

実施例 14: 3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル) ビフェニル-3-カルボニトリル

【0469】

【化152】



【0470】

4- (3-ブロモフェニル) -2-フェニルチアゾール (0.125 g、0.4 mmol)、3-シアノフェニル硼酸 (0.088 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.05 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.088 g、65%)

として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 1.8$ Hz, 9.2 Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51–7.49 (m, 2H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.0950。Found : 339.0963。

【0471】

実施例15：4-フルオロ-3'-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

10

【0472】

【化153】



【0473】

4-(3-ブロモフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)チアゾール (0.096 g、0.3 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.083 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.6 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.015 g、13%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17–8.00 (m, 3H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.68–7.57 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FO}_2\text{NS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.0366。Found : 382.0387。

20

30

【0474】

実施例16：3'-(2-(ベンゾフラン-2-イル)チアゾル-4-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0475】

【化154】



40

【0476】

2-(ベンゾフラン-2-イル)-4-(3-ブロモフェニル)チアゾール (0.142 g、0.4 mmol)、3-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.046 g、0.04 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.048 g、29%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.23–7.98 (m, 1H), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7

50

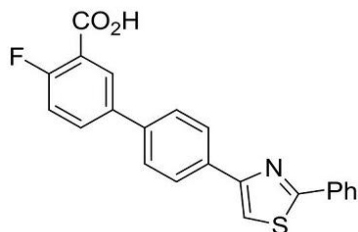
. 69-7. 67 (m, 2H), 7. 58 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 45-7. 39 (m, 2H), 7. 32 (t, J = 7. 8 Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{14}FNO_3S$ $[M+H]^+$: 416. 0751。Found: 416. 0757。

【0477】

実施例17: 4-フルオロ-4'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0478】

【化155】



10

【0479】

4-(4-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0. 126 g、0. 4 mmol)、3-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0. 110 g、0. 6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0. 046 g、0. 05 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0. 8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0. 091 g、64%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 8. 33 (s, 1H), 8. 24 (s, 1H), 8. 06 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 8. 02-7. 99 (m, 4H), 7. 83 (d, J = 8. 2 Hz, 2H), 7. 66 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 54 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 50-7. 45 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}NO_2S$ $[M+H]^+$: 376. 0802。Found: 376. 0806。

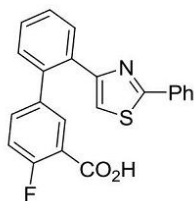
20

【0480】

実施例18: 4-フルオロ-2'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0481】

【化156】



30

40

【0482】

4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0. 126 g、0. 4 mmol)、3-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0. 110 g、0. 6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0. 046 g、0. 05 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0. 8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0. 021 g、14%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 7. 83-7. 78 (m, 1H), 7. 76-7. 70 (m, 2H), 7. 67-7. 65 (m, 1H), 7. 52-7. 47 (m, 2H), 7. 47-7. 38 (m, 5H), 7. 28-7. 20 (m, 2H)。HRMS (ESI) calcd. f

50

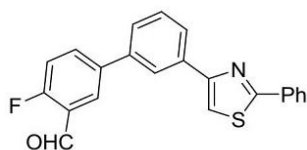
or $C_{22}H_{14}FNO_2S$ $[M+H]^+$: 376.0802. Found: 376.0809.

【0483】

実施例19: 4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルバルデヒド

【0484】

【化157】



10

【0485】

4-(3-ブロモフェニル)-2-(フラン-3-イル)チアゾール (0.314 g、1 mmol)、4-フルオロ-3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.252 g、1.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.115 g、0.01 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (2 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.121 g、34%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19–8.19 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 4H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{14}FNOS$ $[M+H]^+$: 360.0896. Found: 360.0904.

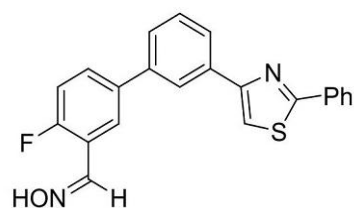
20

【0486】

実施例20: 4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルバルデヒドオキシム

【0487】

【化158】



30

【0488】

4-フルオロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルバルデヒド (0.020 g、0.056 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.008 g、0.112 mmol) および Et_3N (0.02 mL、0.112 mmol) を、エタノール (2 mL) 中で得て、1時間還流で加熱した。反応混合物を、冷却し、セライトの短いパッドに通した。揮発性物質を、真空下で除去し、粗製のオキシムを得て、これを、自動化した分取HPLCによって精製し、淡黄色粘性液 (0.008 g、40%) として望ましい生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06–8.05 (m, 4H), 8.02–8.00 (m, 1H), 7.68–7.48 (m, 6H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}FN_2OS$ $[M+H]^+$: 375.0962. Found: 375.0963.

40

【0489】

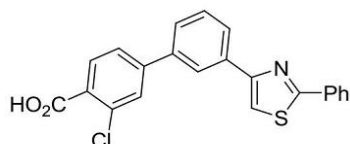
実施例21: 3-クロロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-4-

50

カルボン酸

【0490】

【化159】



【0491】

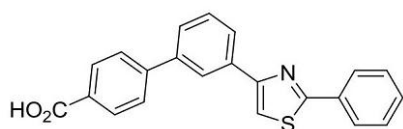
4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.138 g、0.44 mmol)、4-ボロノ-2-クロロ安息香酸 (0.132 g、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.051 g、0.044 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.88 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.063 g、37%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.99–7.98 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.0507。Found : 392.0537。

【0492】

実施例 22 : 3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル) ビフェニル-4-カルボン酸

【0493】

【化160】



【0494】

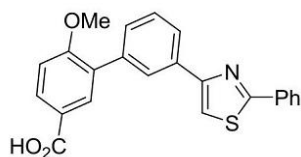
4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.138 g、0.44 mmol)、4-ボロノベンズン酸 (boronobenzoic acid) (0.109 g、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.051 g、0.044 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.88 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.060 g、42%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07–8.00 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 4H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.0896。Found : 358.0906。

【0495】

実施例 23 : 6-メトキシ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0496】

【化 1 6 1】



【0 4 9 7】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.138 g、0.44 mmol)、3-ボロノー4-メトキシ安息香酸 (0.129 g、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.051 g、0.044 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.88 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.056 g、33%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02–7.98 (m, 3H), 7.95 (dd, J = 2.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1002。Found : 388.1009。

10

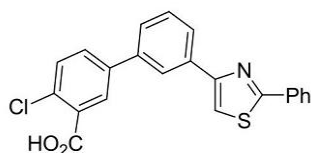
【0 4 9 8】

実施例 24 : 4-クロロ-3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 4 9 9】

【化 1 6 2】



【0 5 0 0】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.063 g、0.2 mmol)、5-ボロノー2-クロロ安息香酸 (0.067 g、0.3 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.023 g、0.02 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.4 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.020 g、26%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51–7.49 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.0507。Found : 392.0518。

30

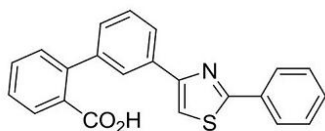
40

【0 5 0 1】

実施例 25 : 3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-2-カルボン酸

【0 5 0 2】

【化 1 6 3】



【0 5 0 3】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.138 g、0.44 mmol)、2-ボロノベンズ酸 (0.109 g、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.051 g、0.044 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.88 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.020 g、13%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.02–7.93 (m, 3H), 7.56–7.42 (m, 8H), 7.30–7.24 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.0896。Found : 358.0940。

10

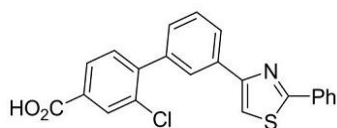
【0 5 0 4】

実施例 26 : 2-クロロ-3'-(2-フェニルチアゾール-4-イル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0 5 0 5】

20

【化 1 6 4】



【0 5 0 6】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.138 g、0.44 mmol)、4-ボロノ-3-クロロ安息香酸 (0.132 g、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.051 g、0.044 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.88 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.053 g、31%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.27 (s, 1H), 8.11–8.09 (overlapping singlet and doublet, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.0507。Found : 392.0523。

30

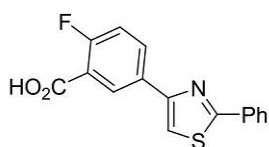
【0 5 0 7】

40

実施例 27 : 2-フルオロ-5-(2-フェニルチアゾール-4-イル)安息香酸

【0 5 0 8】

【化 1 6 5】



【0 5 0 9】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール (0.121 g、0.5 mmol)

50

1)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸(0.138g、0.75mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.058g、0.05mmol)および2Mの Na_2CO_3 (1mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、黄褐色固形物(0.068g、45%)として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): δ 8.48 (dd, $J = 2.3\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25–8.24 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.0\text{ Hz}$, 9.6 Hz, 2H), 7.52–7.48 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0489。Found: 300.0506。

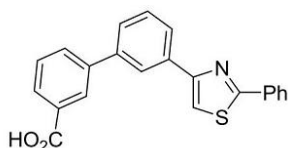
10

【0510】

実施例28: 3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0511】

【化166】



【0512】

20

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルチアゾール(0.138g、0.44mmol)、3-ボロノベンズン酸(0.109g、0.66mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.051g、0.044mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.88mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.065g、46%)として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.03–7.98 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.66–7.55 (m, 3H), 7.52–7.48 (m, 3H)。Found: 358.00。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 358.0896。Found: 358.0900。

30

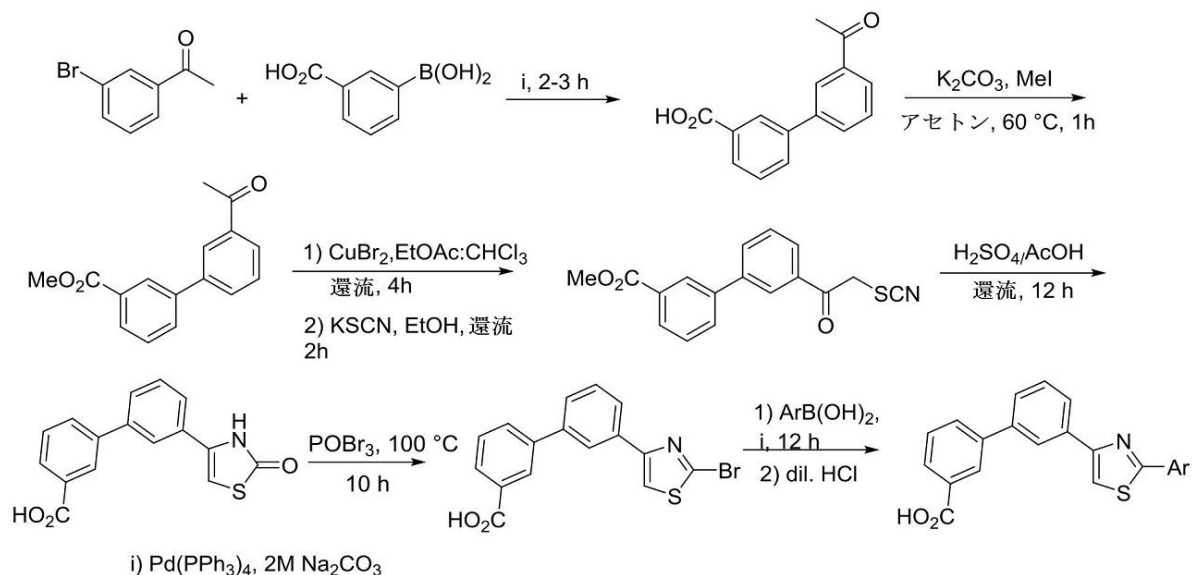
【0513】

(2-アリールチアゾル-4-イル)ビフェニルカルボン酸誘導体の調製のための一般的な合成スキーム

【0514】

【化 1 6 7】

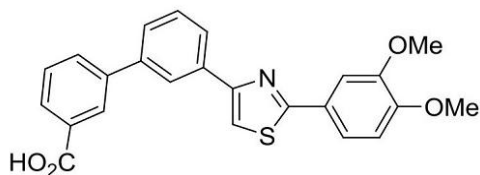
模式図 2



実施例 29: 3- { 3- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 3-チアゾル-4-イル] フェニル } 安息香酸

【0 5 1 5】

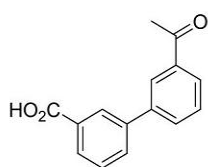
【化 1 6 8】



工程 1: 3'-アセチルビフェニル-3-カルボン酸

【0 5 1 6】

【化 1 6 9】



【0 5 1 7】

1-(3-ブロモフェニル)エタノン (10 g、50 mmol) および 3-ボロノベンズン酸 (12.5 g、75 mmol) を、DME (100 mL) 中に溶解した。この溶液に、パラジウム・テトラキス・トリフェニルフォスフィン (2.9 g、2.5 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 溶液 (50 mL、100 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、2-3 時間還流に加熱し、室温に冷却した。混合物を、水で希釈し、その後、2 N の HCl で酸性化した。粗製の酸を、濾過によって回収し、水とジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、次の工程でさらなる精製なしで使用した。浅黄色固形物 (7.5 g、62%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.24 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 4H), 7.66-7.64 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。 LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.07。 Found : 241.00。

【0 5 1 8】

10

20

30

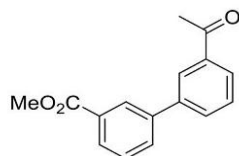
40

50

工程 2 : アセチルビフェニル-3-メチルカルボン酸塩

【0519】

【化170】



【0520】

アセトン (100 mL) 中の 3'-アセチルビフェニル-3-カルボン酸 (5 g、20.83 mmol) の混合物に、MeI (2.6 mL、42 mmol) および K_2CO_3 (5.7 g、42 mmol) を加えた。反応混合物を、1 時間還流で加熱し、室温に冷却し、その後、セライトの短いパッドに通して濾過し、アセトンで洗浄した。減圧下の溶媒の除去によって、赤褐色粘性液 (4 g、80%) として 3'-アセチルビフェニル-3-メチルはカルボン酸塩を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.28 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.00–7.98 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.79–7.78 (m, 2H), 7.57–7.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{14}O_3$ $[M+H]^+$: 255.09。Found : 255.00。

10

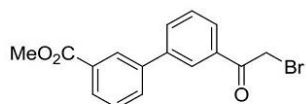
20

【0521】

工程 3 : メチル 3'- (2-ブロモアセチル) ビフェニル-3-カルボン酸塩

【0522】

【化171】



【0523】

臭化銅 (5.27 g、23.62 mmol) を、酢酸エチル中に溶解し、還流させた。3'-アセチルビフェニル-3-メチルカルボン酸塩 (4 g、15.7 mmol) を、クロロホルム中に溶解し、臭化銅混合物にすぐに加え、4 時間還流で加熱した。溶液を冷却し、沈澱した $Cu(I)$ ブロミドを濾過した。有機質層を、水とブライン溶液で洗浄し、無水の Na_2SO_4 溶液上で乾燥した。減圧下の溶媒の除去およびその後のヘキサン：酢酸エチルを使用するクロマトグラフ分離によって、黄色固形物 (5.12 g、98%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.27 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.08–7.95 (m, 2H), 7.85–7.78 (m, 2H), 7.59–7.52 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{13}BrO_3$ $[M+H]^+$: 333.00。Found : 333.00。

30

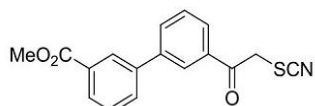
40

【0524】

工程 4 : メチル 3'- (2-チオシアナトアセチル) ビフェニル-3-カルボン酸塩

【0525】

【化172】



【0526】

50

エタノール中のエチル 3'-(2-ブロモアセチル)ビフェニル-3-カルボン酸塩 (5.12 g、15.42 mmol) およびチオシアン酸カリウム (5.23 g、53.98 mmol) の溶液を、2 時間還流で加熱した。反応混合物を、熱濾過し (filtered hot)、熱いエタノールで洗浄した。濾液を冷却すると、固形物を濾過によって回収した。固形物を、冷たいエタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、黄色固形物 (4.2 g、94%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97–7.94 (m, 4H), 7.62–7.60 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₁₇H₁₃NO₃S [M+H]⁺: 312.06。Found: 312.00。

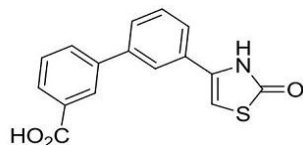
10

【0527】

工程 5: 3'-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0528】

【化173】



20

【0529】

50%の水性のH₂SO₄ (100 mL) を、酢酸 (20 mL) 中のメチル 3'-(2-チオシアナトアセチル)ビフェニル-3-カルボン酸塩 (4.5 g、14.46 mmol) の溶液に加えた。結果として生じた混合物を、12 時間還流で加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、その後、氷水へと注いだ。沈澱した化合物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、黄色固形物 (4.3 g、定量的収率) として 3'-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93–7.91 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), LRMS (ESI) calcd. for C₁₆H₁₁NO₃S [M+H]⁺: 298.05。Found: 298.00。

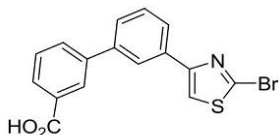
30

【0530】

工程 6: 3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0531】

【化174】



40

【0532】

3'-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸 (4.3 g、14.47 mmol) および POBr₃ (45 g、156.70 mmol) を、10 時間 100 °C で加熱した。その後、反応混合物を、室温に冷却し、氷水へと注いだ。混合物を、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、黄褐色固形物 (3.4 g、68%) として 3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8

50

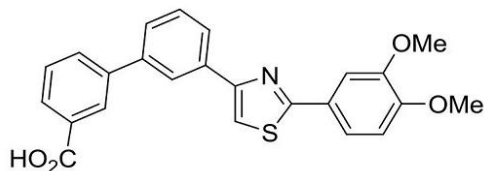
. 21 (s, 1H), 7.97 (q, $J = 7.33$ Hz, 3H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{10}BrNO_2$ $[M+H]^+$: 359.96。Found: 360.00。

【0533】

工程7: 3- {3- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1, 3-チアゾル-4-イル] フェニル} 安息香酸

【0534】

【化175】



10

【0535】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.178 g, 0.5 mmol)、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (0.136 g, 0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.058 g, 0.05 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.116 g, 56%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.29 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24–8.23 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00–7.93 (m, 2H), 7.64–7.53 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{19}NO_4S$ $[M+H]^+$: 418.1108。Found: 418.1121。

20

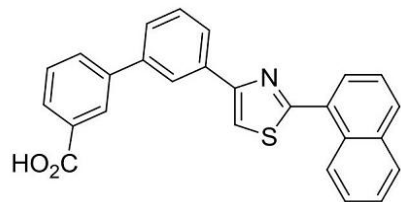
【0536】

実施例30: 3-[3-(2-ナフチル-1,3-チアゾル-4-イル)フェニル]安息香酸

30

【0537】

【化176】



【0538】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.178 g, 0.5 mmol)、1-ナフチルボロン酸 (0.129 g, 0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.058 g, 0.05 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.047 g, 23%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14–7.99 (m, 6H), 7.68–7.50 (m, 5H), 7.52–7.50 (m, 1H)。Found: 408.00。HRMS (ESI) calcd. for $C_{26}H_{17}NO_2S$ $[M+H]^+$: 408.1053。Found: 408.1061。

40

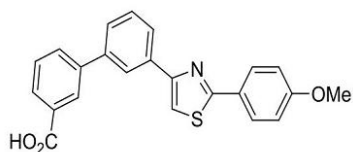
50

【0539】

実施例31：3- {3- [2- (4-メトキシフェニル) -1, 3-チアゾル-4-イル] フェニル} 安息香酸

【0540】

【化177】



10

【0541】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(0.107g、0.3mmol)、4-メトキシフェニル硼酸(0.068g、0.45mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.035g、0.03mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.6mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物(0.022g、19%)として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6)： δ 8.28(t, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.24(s, 1H), 8.22(t, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.97-7.94(m, 4H), 7.67-7.56(m, 3H), 7.06(d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.81(s, 3H)。HRMS(ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1002。Found: 388.1006。

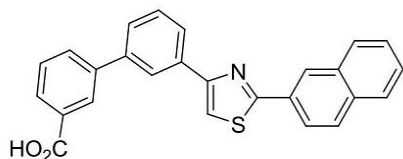
20

【0542】

実施例32：3-[3-(2-(2-ナフチル)-1, 3-チアゾル-4-イル)フェニル]安息香酸

【0543】

【化178】



30

【0544】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(0.108g、0.3mmol)、2-ナフチル硼酸(0.077g、0.45mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.035g、0.03mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.6mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物(0.057g、46%)として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6)： δ 8.64(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.20-7.99(m, 7H), 7.72-7.60(m, 5H)。HRMS(ESI) calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.09。Found: 408.1054。

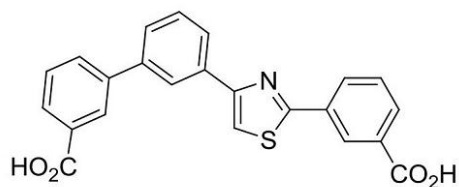
40

【0545】

実施例33：3-{4-[3-(3-カルボキシフェニル)フェニル]-1, 3-チアゾル-2-イル}安息香酸

【0546】

【化 1 7 9】



【0 5 4 7】

3'-((2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.100 g、0.28 mmol)、3-ボロノベンズン酸 (0.070 g、0.42 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.032 g、0.028 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.56 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.045 g、40%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03–7.98 (m, 2H), 7.73–7.60 (m, 5H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.0795。Found : 402.0801。

10

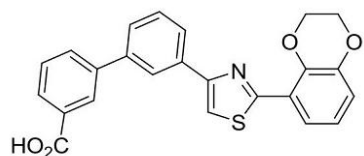
20

【0 5 4 8】

実施例 34 : 3-[3-(2-(2H,3H-ベンゾ[e]1,4-ジオキシン-6-イル)-1,3-チアゾル-4-イル)フェニル]安息香酸

【0 5 4 9】

【化 1 8 0】



30

【0 5 5 0】

3'-((2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.107 g、0.3 mmol)、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イルボロン酸 (0.081 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.040 g、32%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27–8.26 (m, 2H), 8.09–7.98 (m, 3H), 7.71–7.50 (m, 5H), 7.02 (dd, $J = 1.3$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 416.0951。Found : 416.0960。

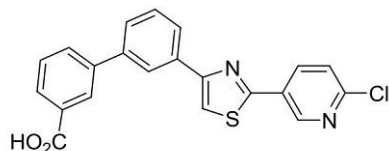
40

【0 5 5 1】

実施例 35 : 3'-((2-(6-クロロピリジン-3-イル)チアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 5 5 2】

【化 1 8 1】



【0 5 5 3】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.107 g、0.3 mmol)、6-クロロピリジン-3-イルボロン酸 (0.071 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.078 g、66%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.73–7.60 (m, 4H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.0459. Found : 393.0466.

10

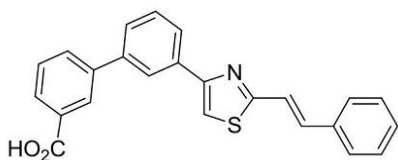
【0 5 5 4】

実施例 36 : (E)-3'-(2-スチリルチアゾル-4-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 5 5 5】

【化 1 8 2】



【0 5 5 6】

3'-(2-ブロモチアゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (0.107 g、0.3 mmol)、(E)-スチリルボロン酸 (0.067 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、浅黄色固形物 (0.053 g、46%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02–7.99 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.67–7.58 (m, 5H), 7.44–7.37 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1053. Found : 384.1081.

30

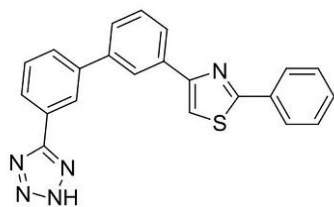
【0 5 5 7】

実施例 37 : 4-(3'-(2H-テトラゾル-5-イル) ビフェニル-3-イル)-2-フェニルチアゾール

40

【0 5 5 8】

【化 1 8 3】



【0 5 5 9】

3'-(2-フェニルチアゾル-4-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル(0.169 g、0.5 mmol)、アジ化ナトリウム(0.390 g、6 mmol)、および塩化アンモニウム(0.324 g、6 mmol)を、DMF(6 mL)中で得て、結果として生じた混合物を、1時間100℃で加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルでの通常のワークアップが続いた。粗製残留物を、分取HPLCによって精製し、白色固形物(0.104 g、55%)として望ましい化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.42 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.15–8.06 (m, 4H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58–7.53 (m, 3H)。HRMS(ESI) calcd. for C₂₂H₁₅N₅S [M+H]⁺: 382.1121。Found: 382.1133。

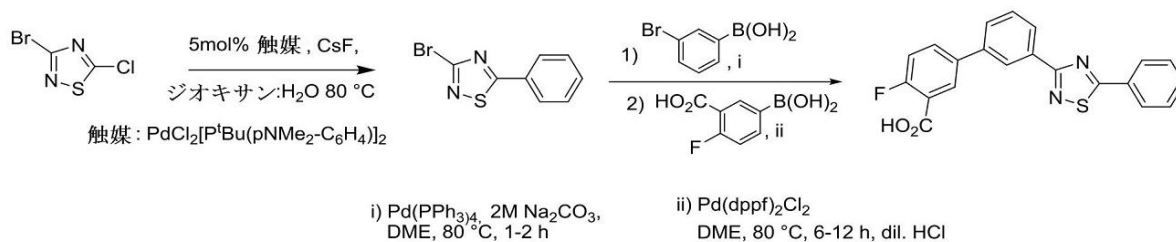
【0 5 6 0】

チアジアゾールアナログの調製のための一般的な合成スキーム

【0 5 6 1】

【化 1 8 4】

模式図3



実施例 38: 4-フルオロ-3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 5 6 2】

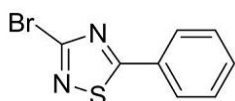
【化 1 8 5】



工程 1: 3-ブロモ-5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール

【0 5 6 3】

【化 1 8 6】



【0 5 6 4】

1, 4-ジオキサン w/ 10%のH₂O(100 mL)中の3-ブロモ-5-クロロ-

10

20

30

40

50

1, 2, 4-チアジアゾール (2 g、10 mmol)、フッ化セシウム (3 g、20 mmol)、およびフェニルボロン酸 (1.46 g、12 mmol) の混合物に、 $\text{PdCl}_2 \cdot \text{PtBu}_2$ (p-NMe₂-C₆H₄) (0.354 および 0.5 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、窒素雰囲気下において16時間80℃であった。揮発性物質を真空下で除去した。粗製残留物を、水と酢酸エチルとの間で分割した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルでさらに抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水のNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン：酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、無色固形物 (2.03 g、84%) として望ましい生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.62 (m, 1H), 7.50 – 7.56 (m, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for C₈H₅BrN₂S : 240.93。Found : 240.00。

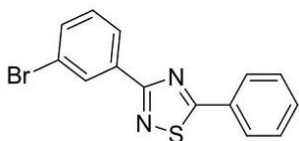
10

【0565】

工程2：3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール

【0566】

【化187】



20

【0567】

3-ブロモ-5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール (0.770 g、3.2 mmol)、3-ブロモフェニルボロン酸 (0.767 g、3.83 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.369 g、0.32 mmol) の混合物を、25 mLのDME中で得た。これに、2 MのNa₂CO₃ (3.2 mL、6.4 mmol) 溶液を加え、結果として生じた溶液を、2時間N₂の雰囲気下において還流で加熱した。その後、それを、実施例1、工程2における基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.657 g、65%) として望ましい生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.54 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8 Hz, 9.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₁₄H₉BrN₂S : 316.97。Found : 317.00。

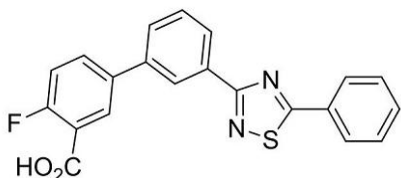
30

【0568】

工程3：4-フルオロ-3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0569】

【化188】



40

【0570】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール (0.075 g、0.24 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.064 g、0.35 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (0.018 g、0.024 mmol) および2 MのNa₂CO₃ (0.48 mL) を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、

50

実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し。白色固形物 (0.059 g、6%) として望ましい生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.22–7.96 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68–7.55 (m, 5H), 7.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.0755。Found : 377.0770。

【0571】

以下の化合物を、適切な出発物質を使用して、4-フルオロ-3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル) ビフェニル-3-カルボン酸 (実施例 38) のために記載される手順に従って合成した。収率は最終的なカップリング反応を指す。

【0572】

実施例 39 : 3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0573】

【化189】



【0574】

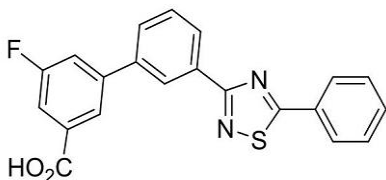
白色固形物 (0.054 g、63%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.98 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68–7.57 (m, 5H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359.0849。Found : 359.0856。

【0575】

実施例 40 : 5-フルオロ-3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0576】

【化190】



【0577】

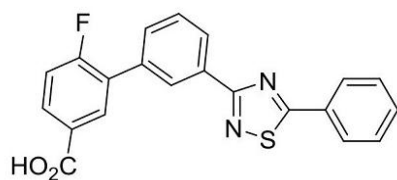
白色固形物 (0.032 g、36%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 0.9$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 8.15–8.09 (m, 3H), 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.72–7.59 (m, 5H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.755。Found : 377.0760。

【0578】

実施例 41 : 6-フルオロ-3'-(5-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル) ビフェニル-3-カルボン酸

【0579】

【化191】



【0580】

白色固形物 (0.025 g、28%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.11–8.09 (m, 3H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$: 377.0755。Found: 377.0759。

10

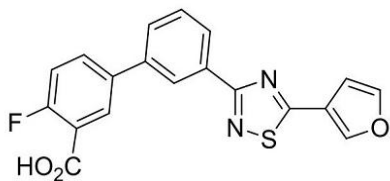
【0581】

実施例42: 4-フルオロ-3'-(5-(フラン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾル-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0582】

20

【化192】



【0583】

白色固形物 (0.023 g、26%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.75 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02–8.00 (m, 1H), 7.95 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$: 367.05。Found: 376.00。

30

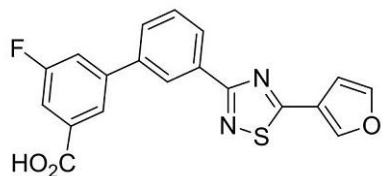
【0584】

実施例43: 5-フルオロ-3'-(5-(フラン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾル-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0585】

40

【化193】



【0586】

白色固形物 (0.019 g、21%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 1.4$ Hz,

50

1 H), 7.7–7.92 (m, 2 H), 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H). HRMS (ESI) calcd. for $C_{19}H_{11}FN_2O_3S$ $[M+H]^+$: 367.0547. Found: 367.0552.

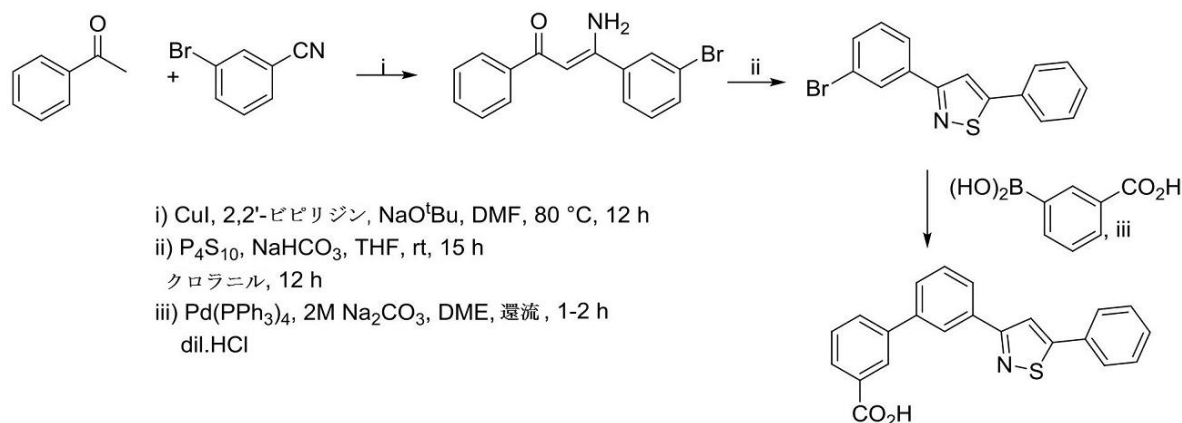
【0587】

3'-(5-フェニルイソチアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0588】

【化194】

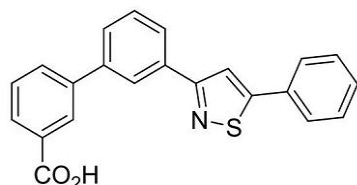
模式図4



実施例44: 3'-(5-フェニルイソチアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0589】

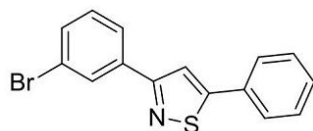
【化195】



工程1および2: 3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニルイソチアゾール

【0590】

【化196】



【0591】

DMF (10 mL) 中のアセトフェノン (0.7 mL, 6 mmol)、3-ブロモベンズニトリル (0.91 g, 5 mmol)、Cu (I) I (0.095 g, 0.05 mmol)、2,2'-ビピリジン (0.086 g, 0.055 mmol) および NaO^tBu (0.96 g, 10 mmol) の混合物を、24時間80 °Cで加熱した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、赤褐色固形物として0.302 g (20%) の3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)-1-フェニルプロペ-2-エン-1-オンを得た。LRMS (ESI) calcd. for $C_{15}H_{12}BrNO$ $[M+H]^+$: 300.13. Found: 300.00. THF (10 mL) 中のエナミノン (0.

10

20

30

40

50

302 g、1 mmol) および P_4S_{10} (0.134 g、0.3 mmol) の混合物に、 $NaHCO_3$ (0.084 g、1 mmol) を加え、結果として生じた混合物を、15 時間室温で撹拌した。クロラニル (0.142 g、0.58 mmol) を混合物に加え、撹拌をもう12時間継続した。反応混合物を、エーテルで希釈し、濾過し、濾液を飽和した $NaHCO_3$ 溶液で洗浄した。減圧下の有機質層からの蒸発によって、粗製生成物を得て、これを、ヘキサン：酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物 (0.180 g、57%) として望ましい生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.14 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.4$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.4$ Hz, 9.2 Hz, 2H), 7.54–7.52 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{15}H_{10}BrNS$ $[M+H]^+$: 317.22。Found : 317.00。

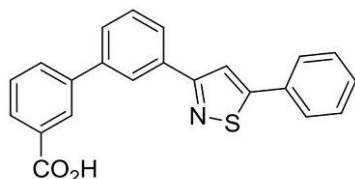
10

【0592】

工程3：3'-(5-フェニルイソチアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0593】

【化197】



20

【0594】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニルイソチアゾール (0.180 g、0.57 mmol) および 3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.141 g、0.86 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.065 g、0.057 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (1.14 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.035 g、17%) として望ましい生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) : δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.4$ Hz, 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63–7.59 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}NO_2S$ $[M+H]^+$: 358.0896。Found : 358.0904。

30

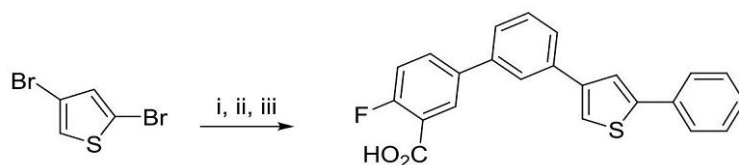
【0595】

実施例45：4-フルオロ-3'-(5-フェニルチオフェン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

40

【0596】

【化 1 9 8】
模式図 5



i) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , トルエン : 水, 100 °C, 4 h

ii) 3-ブロモフェニルボロン酸, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , DME, 還流, 1-2 h

iii) 3-ブロモベンゼンカルボン酸, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , DME, 還流, 12 h

【0 5 9 7】

無酸素のトルエン／水（1：1）溶液中の 2，4-ジブロモチオフェン（0.500 g、2.07 mmol）、ベンゼンボロン酸（0.253 g、2.07 mmol）、 Na_2CO_3 （0.438 g、4.13 mmol）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.012 g、0.01 mmol）の混合物を、窒素下において 4 時間 100 °C で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。水層を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、ヘキサン／酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固形物（0.200 g、42%）として 4-ブロモ-2-フェニルチオフェンを得た。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.94. Found: 239.00。4-ブロモ-2-フェニルチオフェン（0.200 g、0.84 mmol）、3-ブロモフェニルボロン酸（0.200 g、1 mmol）およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.097 g、0.084 mmol）を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 2 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物（0.187 g、65%）として 4-（3-ブロモフェニル）-2-フェニルチオフェンを得た。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.98. Found: 315.00。4-（3-ブロモフェニル）-2-フェニルチオフェン（0.157 g、0.5 mmol）および 3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸（0.143 g、0.75 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.058 g、0.05 mmol）および 2M の Na_2CO_3 （1 mL）を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物（0.080 g、43%）として表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 DMSO-d_6 ）: δ 8.19–8.15（m, 2H），8.09–8.04（m, 3H），7.85（d, $J = 7.8$ Hz, 1H），7.80（d, $J = 8.2$ Hz, 2H），7.60（d, $J = 7.8$ Hz, 1H），7.57–7.55（m, 1H），7.46–7.33（m, 4H）。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.0850. Found: 375.0892。

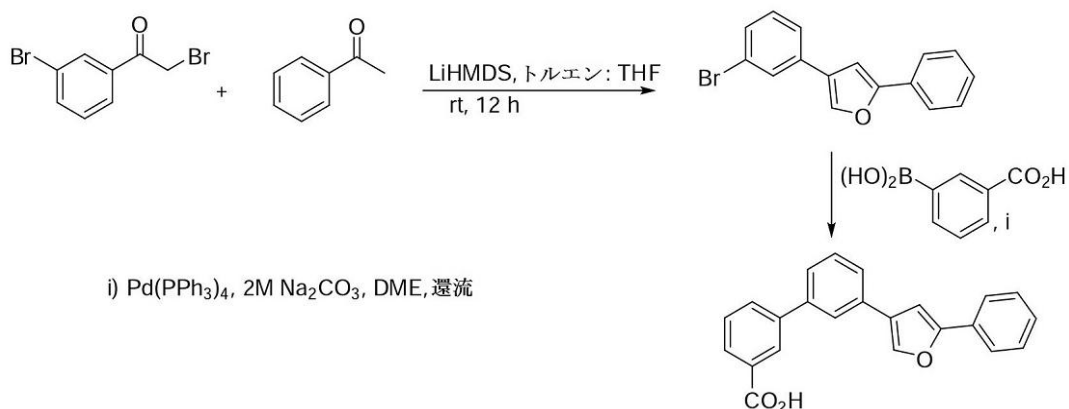
【0 5 9 8】

3'-（5-フェニルフラン-3-イル）ビフェニル-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0 5 9 9】

【化 1 9 9】

模式図 6

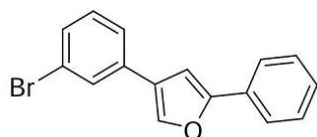


10

実施例 46：3'-(5-フェニルフラン-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸
 工程 1：4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルフラン

【0600】

【化 200】



20

【0601】

トルエン (5 mL) 中のアセトフェノン (1.03 g、11 mmol) の溶液に、LiHMDS (7.1 mL、THF 中の 1.5 M) を 0℃ で加えた。結果として生じた混合物を、30 分間同じ温度で攪拌した。これに、THF (10 mL) 中の 3'-ブロモフェナシルプロミド (2.77 g、10 mmol) の溶液を加え、結果として生じた溶液を、12 時間室温で攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機質層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下の溶媒の除去によって、粗製生成物を得て、これを、ヘキサン：酢酸エチルの溶媒系を使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色固形物 (2 g、67%) として望ましい生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.71–7.66 (m, 3H), 7.45–7.39 (m, 4H), 7.31–7.23 (m, 2H), 6.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₁₆H₁₁BrO [M+H]⁺: 300.16. Found: 300.00.

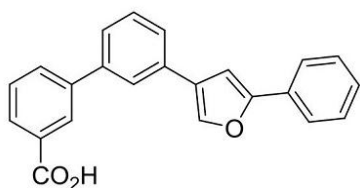
30

【0602】

工程 2：3'-(5-フェニルフラン-3-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0603】

【化 201】



40

【0604】

4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルフラン (0.100 g、0.33 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.082 g、0.49 mmol)、テトラキストリ

50

フェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.038 g、0.033 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.66 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.053 g、47%) として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.41 (s, 1H), 8.27 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.02–7.98 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66–7.60 (m, 3H), 7.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.37。Found : 341.00。

10

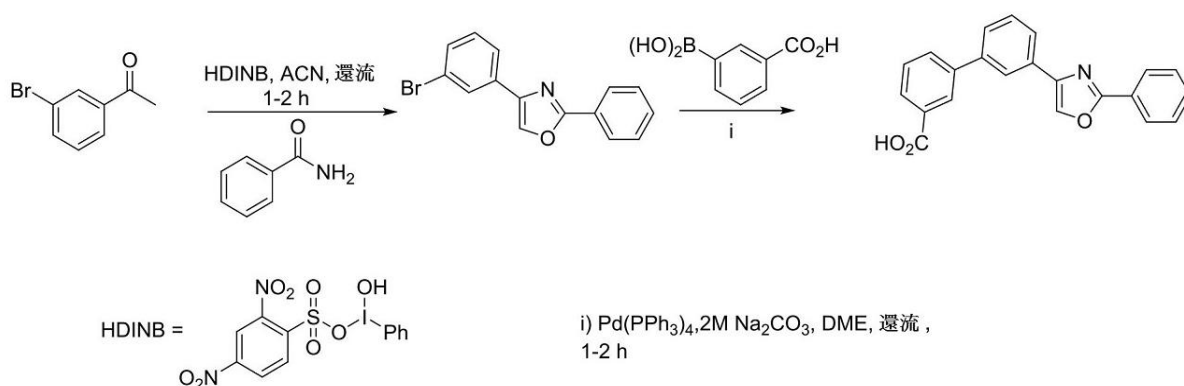
【0605】

3'-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0606】

【化202】

模式図7



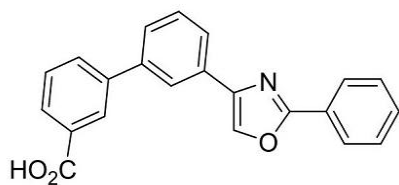
20

実施例 47 : 3'-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0607】

30

【化203】

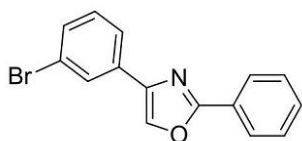


工程 1 : 4-(3-ブロモフェニル)-2-フェニルオキサゾール

【0608】

【化204】

40



【0609】

ACN (100 mL) 中の 3-ブロモアセトフェノン (1.99 g、10 mmol) の溶液に、HDINB (5.56 g、12 mmol) を加え、還流で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後に、3-ブロモベンズアミド (3.63 g、30 mmol) を 1 回で加え、反応混合物を、さらに 12 時間還流させた。溶媒を真空下で除去し、粗製の反応混合

50

物を、ジクロロメタンと水で希釈した。有機質層を、重炭酸ナトリウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒の蒸発後に、残留物を、ヘキサン：酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固形物（2.2 g、73%）として4-（3-ブロモフェニル）-2-フェニルオキサゾールを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 8.12–8.09（m, 2H），7.99（t, J = 1.4 Hz, 1H），7.95（s, 1H），7.72（d, J = 7.8 Hz, 1H），7.48–7.43（m, 4H），7.29（t, J = 7.8 Hz, 1H）。LRMS（ESI）calcd. for C₁₅H₁₀BrON [M+H]⁺：301.15。Found：301.13。

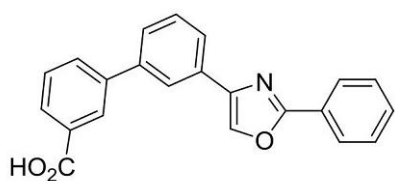
【0610】

10

工程2：3'-（2-フェニルオキサゾール-4-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルボン酸

【0611】

【化205】



【0612】

20

4-（3-ブロモフェニル）-2-フェニルオキサゾール（0.150 g、0.5 mmol）および3-ボロノベンゼンボロン酸（0.124 g、0.75 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.058 g、0.05 mmol）および2MのNa₂CO₃（1 mL）を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物（0.065 g、38%）として表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.84（s, 1H），8.21（s, 1H），8.13（s, 1H），8.05–8.03（m, 2H），7.95–7.93（m, 2H），7.88（d, J = 7.8 Hz, 1H），7.64–7.52（m, 6H）。HRMS（ESI）calcd. for C₂₂H₁₅NO₃ [M+H]⁺：342.1125。Found：342.1131。

30

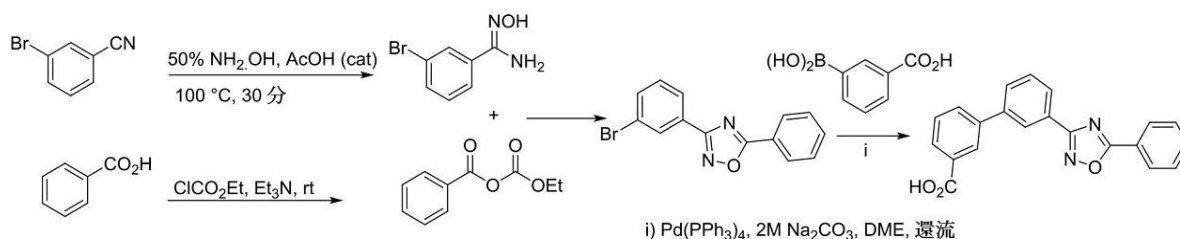
【0613】

3'-（5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0614】

【化206】

模式図8

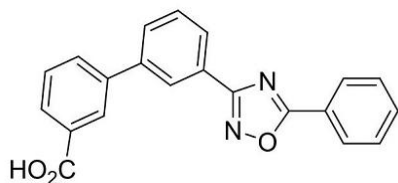


40

実施例48：3'-（5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-カルボン酸

【0615】

【化 2 0 7】

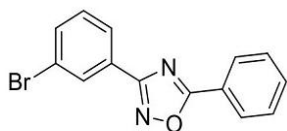


工程 1：3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール

【0 6 1 6】

【化 2 0 8】

10



【0 6 1 7】

0℃でのジクロロメタン中の安息香酸(0.610g、5mmol)およびEt₃N(1.4mL、10mmol)の混合物に、クロロ蟻酸メチル(0.46mL、6mmol)を滴下で加えた。結果として生じた混合物を、室温に徐々に暖め、さらに30分間攪拌した。これに、3-ブロモ-N'-ヒドロキシベンズイミド(1.05g、5mmol)を加え、12時間35-40℃で攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、飽和した重炭酸ナトリウム溶液(20mL)で洗浄した。有機質層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、その後、真空下で溶媒を除去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、ヘキサン：酢酸エチルの溶媒系を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固形物(1.4g、93%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H)。LRMS(ESI) calcd. for C₁₄H₉BrN₂O [M+H]⁺: 302.14。Found: 302.00。

20

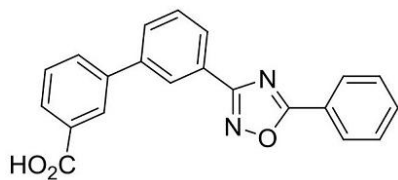
30

【0 6 1 8】

工程 2：3'-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 1 9】

【化 2 0 9】



40

【0 6 2 0】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(0.283g、0.93mmol)、3-ボロノベンズン酸(0.230g、1.4mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.107g、0.05mmol)および2MのNa₂CO₃(1.86mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.053g、17%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 3H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 5H)。LRMS(E

50

SI) calcd. for $C_{21}H_{14}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 343.35。 Found: 343.00。

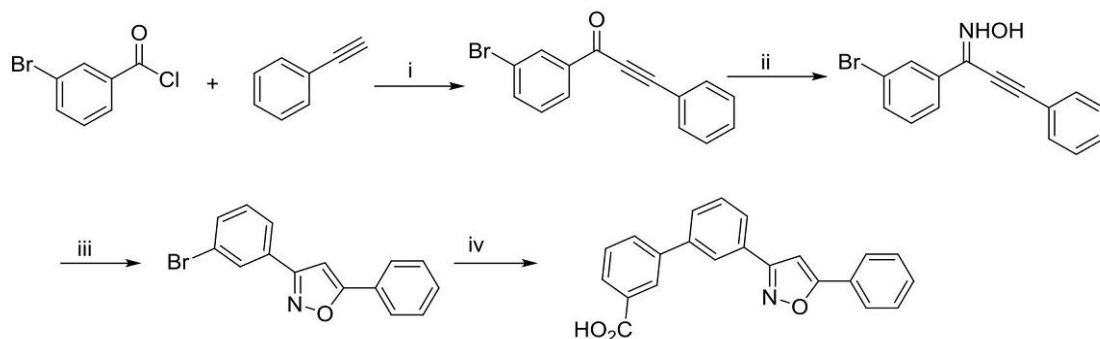
【0621】

3'-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0622】

【化210】

模式図9



i) Cat $PdCl_2(PPh_3)_2$, Cat. Cul, Et_3N , rt, 12 h

iii) $AuCl_3$ (1 mol%), DCM, 還流, 30 分

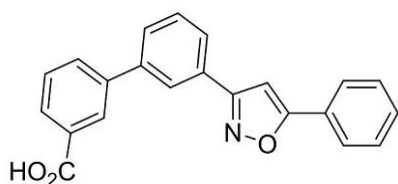
ii) $NH_2OH \cdot HCl$, Py, MeOH, rt

iv) $Pd(PPh_3)_4$, 2M Na_2CO_3 , DME, 還流

実施例 49: 3'-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0623】

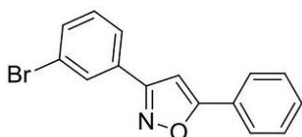
【化211】



工程 1: 3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニルイソオキサゾール

【0624】

【化212】



【0625】

ジクロロメタン中の 1-(3-ブロモフェニル)-3-フェニルプロプ-2-イン-1-オンオキシム (0.966 g, 3.22 mmol) の溶液に、 $AuCl_3$ (0.01 g) を加えた。その後、混合物を、30 分間 N_2 の雰囲気下の還流で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製残留物を、ヘキサン: 酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固形物 (0.958 g, 99%) として 3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニルイソオキサゾールを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.81-7.80 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.33 (t, J

10

20

30

40

50

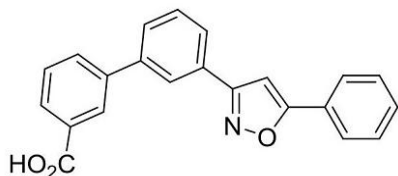
= 7.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H). LRMS (ESI) calcd. for $C_{15}H_{10}BrNO$ $[M+H]^+$: 301.15. Found: 301.13.

【0626】

工程2: 3'-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0627】

【化213】



10

【0628】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニルイソオキサゾール (0.300 g, 1 mmol)、3-ボロノベンズ酸 (0.247 g, 1.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.115 g, 0.1 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (2 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.247 g, 72%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98–7.88 (m, 5H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.56–7.47 (m, 3H). LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$: 342.11. Found: 342.00. HRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$: 342.1125. Found: 342.1156.

20

【0629】

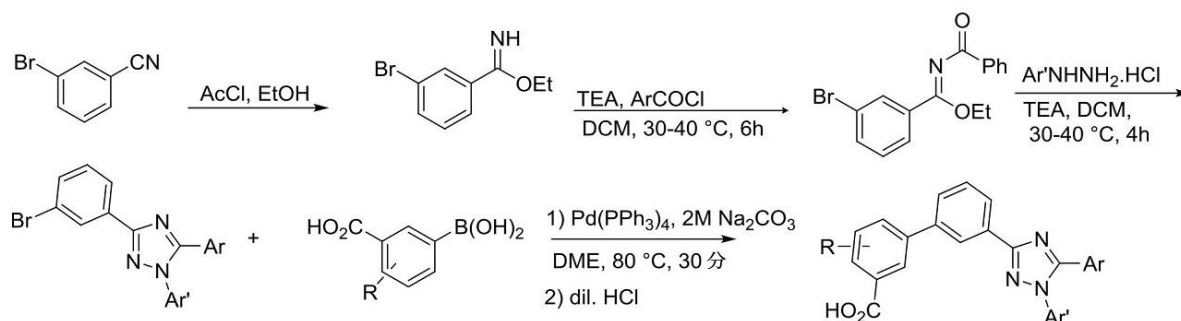
3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

30

【0630】

【化214】

模式図10

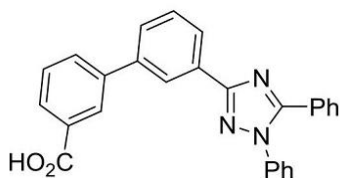


40

実施例49A: 3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0631】

【化 2 1 5】

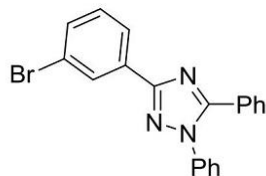


工程 1-3: 3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール

【0 6 3 2】

10

【化 2 1 6】



【0 6 3 3】

塩化アセチル (16 mL (160 mmol)) を、エタノール (14 mL、240 mmol) 中の 3-ブロモベンズニトリル (3.64 g、20 mmol) の溶液に加えた。結果として生じた混合物を、16 時間室温で攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、白色固形物 (3.5 g、78%) としてエチル 3-ブロモベンズイミダート塩酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 12.06 (brs, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (t, q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₉H₁₀BrNO [M+H]⁺: 227.99。Found: 228.00。塩化ベンゾイル (0.76 mL、6.58 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中の 3-ブロモベンズイミダート塩酸塩 (1.5 g、6.58 mmol) および Et₃N (0.91 mL、6.58 mmol) の溶液に滴下で加えた。結果として生じた混合物を、6 時間 30-40 °C で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、飽和した重炭酸ナトリウム溶液へと注いだ。有機質層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、無色固形物 (2.2 g、定量的収率) としてエチル (Z)-N-ベンゾイル-3-ブロモベンズイミダートを得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。LRMS (ESI) calcd. for C₁₆H₁₄BrNO₂ [M+H]⁺: 332.02。Found: 332.00。エチル (Z)-N-ベンゾイル-3-ブロモベンズイミダート (2.2 g、6.58 mmol)、フェニルヒドラジン塩酸塩 (1.9 g、13.16 mmol)、および Et₃N (1.8 mL、13.16 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中で得て、4 時間 30-40 °C で加熱した。室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンでの通常のワークアップが続いた。溶媒の蒸発後、ヘキサン: 酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、白色固形物 (1.8 g、73%) として 3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾールを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 8.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 9H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₀H₁₄BrN₃ [M+H]⁺: 376.25。Found: 376.00。

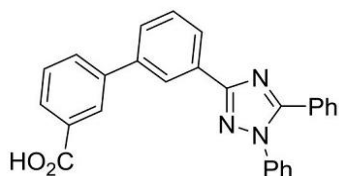
【0 6 3 4】

工程 4: 3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 3 5】

50

【化 2 1 7】



【0 6 3 6】

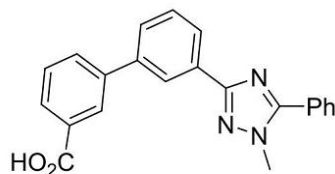
3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.188 g、0.5 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.124 g、0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.058 g、0.05 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.121 g、58%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz), 7.97 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51–7.39 (m, 10H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1550。Found : 418.1598。

【0 6 3 7】

実施例 50 : 3'-(1-メチル-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 3 8】

【化 2 1 8】



【0 6 3 9】

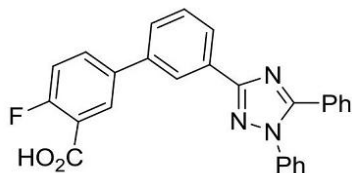
3-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.157 g、0.5 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.124 g、0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0) (0.058 g、0.05 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (1 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.040 g、23%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08–8.02 (m, 2H), 7.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 4.2$ Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60–7.55 (m, 4H)。4.01 (s, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.1394。Found : 356.1432。

【0 6 4 0】

実施例 51 : 3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 4 1】

【化 2 1 9】



【0 6 4 2】

3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.100 g、0.27 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.073 g、0.398 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.070 g、59%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.31 (s, 1H), 8.12–8.08 (m, 2H), 7.99–7.94 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51–7.36 (m, 10H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1456。Found : 436.1464。

10

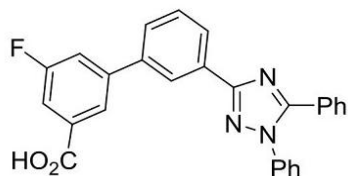
【0 6 4 3】

実施例 52 : 3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-フルオロビフェニル-3-カルボン酸 3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 6 4 4】

【化 2 2 0】



30

【0 6 4 5】

3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.100 g、0.27 mmol)、3-ボロノ-5-フルオロ安息香酸 (0.073 g、0.4 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、茶色固形物 (0.059 g、50%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88–7.82 (m, 2H), 7.65 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51–7.40 (m, 10H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1456。Found : 436.1471。

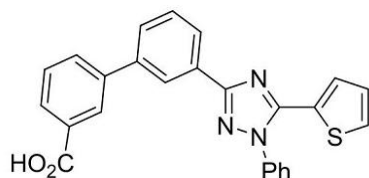
40

【0 6 4 6】

実施例 53 : 3'-(1-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 4 7】

【化 2 2 1】



【0 6 4 8】

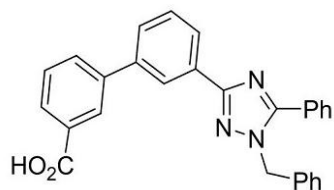
3-(3-ブロモフェニル)-1-フェニル-5-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (0.100 g、0.26 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.045 g、41%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96–7.95 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 8H), 7.04 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.1114。Found: 424.1131。

【0 6 4 9】

実施例 54 : 3'-(1-ベンジル-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 5 0】

【化 2 2 2】



【0 6 5 1】

1-ベンジル-3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール (0.100 g、0.26 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.030 g、0.026 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.025 g、22%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72–7.68 (m, 2H), 7.58–7.52 (m, 5H), 7.31–7.23 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 432.1707。Found: 432.1731。

【0 6 5 2】

実施例 55 : 3'-(1-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 5 3】

10

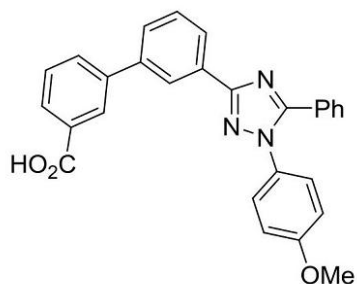
20

30

40

50

【化 2 2 3】



【0 6 5 4】

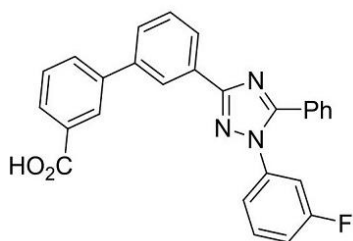
3-(3-ブロモフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.105 g、0.26 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.030 g、0.026 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.089 g、76%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50–7.40 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.1656。Found : 448.1667。

【0 6 5 5】

実施例 56 : 3'-(1-(3-フルオロフェニル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 5 6】

【化 2 2 4】



【0 6 5 7】

3-(3-ブロモフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.102 g、0.26 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.030 g、0.026 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.076 g、67%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.40 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.60–7.46 (m, 9H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1456。Found : 436.1473。

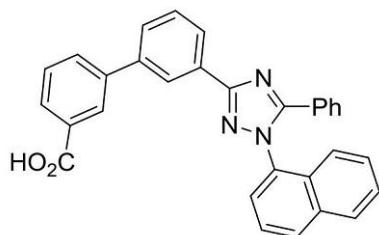
【0 6 5 8】

実施例 57 : 3'-(1-(ナフタレン-1-イル)-5-フェニル-1H-1,2,4

ートリアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-カルボン酸

【0659】

【化225】



10

【0660】

3-(3-ブロモフェニル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.130 g、0.3 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.076 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.043 g、31%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97–7.93 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 1.0$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.63–7.53 (m, 6H), 7.44–7.27 (m, 6H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.1707。Found : 468.1710。

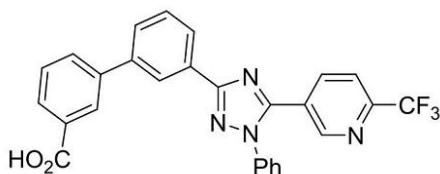
20

【0661】

実施例 58 : 3'-(1-フェニル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0662】

【化226】



30

【0663】

5-(3-(3-ブロモフェニル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.120 g、0.30 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.076 g、0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.035 g、0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.087 g、60%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.16–8.14 (m, 2H), 7.99–7.96 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64–7.54 (m, 7H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.1376。Found : 487.1403。

40

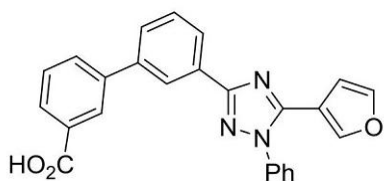
50

【0664】

実施例59：3'-(5-(フラン-3-イル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0665】

【化227】



10

【0666】

3-(3-ブロモフェニル)-5-(フラン-3-イル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール(0.146g、0.40mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸(0.1g、0.6mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.046g、0.04mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.8mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物(0.073g、45%)として表題化合物を得た。 ^1H NMR(400MHz、 DMSO-d_6): δ 8.32(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95(t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 7.78(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74(t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63-7.60(m, 7H), 6.38(d, J = 1.4 Hz, 1H)。HRMS(ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.1343。Found: 408.1355。

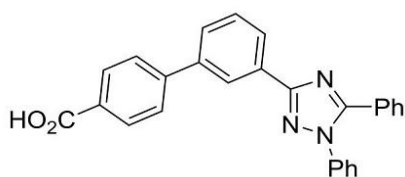
20

【0667】

実施例60：3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

【0668】

【化228】



30

【0669】

3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール(0.100g、0.27mmol)、4-ボロノベンゼンボロン酸(0.1g、0.40mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.031g、0.027mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.54mL)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物(0.058g、52%)として表題化合物を得た。 ^1H NMR(400MHz、 DMSO-d_6): δ 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45-7.0(m, 10H)。HRMS(ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1550。Found: 418.1636。

40

【0670】

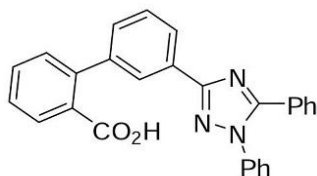
実施例61：3'-(1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)

50

－ [1, 1'－ビフェニル]－2－カルボン酸

【0671】

【化229】



【0672】

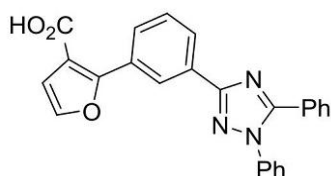
3－（3－ブロモフェニル）－1, 5－ジフェニル－1H－1, 2, 4－トリアゾール
 （0.100 g、0.27 mmol）、2－ボロノベンゼンボロン酸（0.1 g、0.40 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.031 g、0.027 mmol）および2 Mの Na_2CO_3 （0.54 mL）を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物（0.025 g、22%）として表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.09（d, $J = 9.2$ Hz, 1H），8.06（s, 1H），7.77（d, $J = 7.3$ Hz, 1H），7.52－7.42（m, 15H）。HRMS（ESI）calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1550。Found : 418.1583。

【0673】

実施例62：2－（3－（1, 5－ジフェニル－1H－1, 2, 4－トリアゾル－3－イル）フェニル）フラン－3－カルボン酸

【0674】

【化230】



【0675】

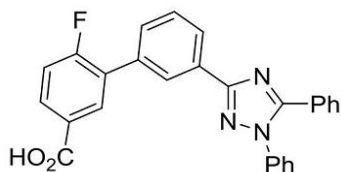
3－（3－ブロモフェニル）－1, 5－ジフェニル－1H－1, 2, 4－トリアゾール
 （0.100 g、0.27 mmol）、2－ボロノフラン－3－カルボン酸（0.061 g、0.40 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.031 g、0.027 mmol）および2 Mの Na_2CO_3 （0.54 mL）を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例1、工程3に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物（0.035 g、32%）として表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.65（s, 1H），8.13（d, $J = 7.8$ Hz, 1H），8.06（d, $J = 8.2$ Hz, 1H），7.83（d, $J = 1.8$ Hz, 1H），7.59（t, $J = 7.8$ Hz, 1H），7.50－7.40（m, 10H），6.85（d, $J = 1.8$ Hz, 1H）。HRMS（ESI）calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.1343。Found : 408.1357。

【0676】

実施例63：3'－（1, 5－ジフェニル－1H－1, 2, 4－トリアゾル－3－イル）－6－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボン酸

【0677】

【化 2 3 1】



【0 6 7 8】

3-(3-ブロモフェニル)-1,5-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.100 g、0.27 mmol)、3-ボロノ-4-フルオロ安息香酸 (0.072 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DM E 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.025 g、22%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.25 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.16–8.14 (m, 1 H), 8.08 (dd, $J = 2.3$ Hz, 7.8 Hz, 1 H), 8.02–7.97 (m, 1 H), 7.67–7.62 (m, 2 H), 7.50–7.41 (m, 1 H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1456。Found : 436.1463。

10

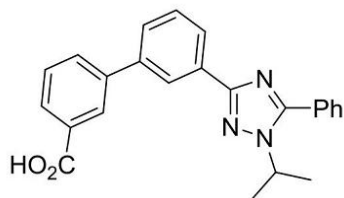
【0 6 7 9】

実施例 64 : 3'-(1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

20

【0 6 8 0】

【化 2 3 2】



30

【0 6 8 1】

3-(3-ブロモフェニル)-1-イソプロピル-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.092 g、0.27 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DM E 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.07 g、67%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.27 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J = 1.4$ Hz, 7.8 Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.69–7.67 (m, 2 H), 7.62–7.55 (m, 5 H), 4.68–4.65 (m, 1 H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1707。Found : 384.1754。

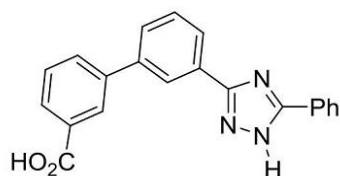
40

【0 6 8 2】

実施例 65 : 3'-(5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 8 3】

【化 2 3 3】



【0 6 8 4】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1-トシル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.122 g、0.27 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.03 g、31%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14–8.10 (m, 3H), 8.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75–7.46 (m, 5H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.1237。Found : 342.1247。

10

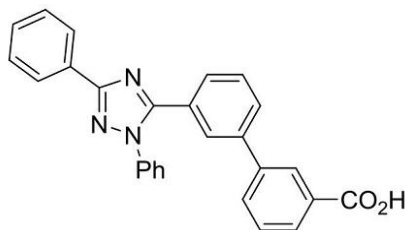
20

【0 6 8 5】

実施例 66 : 3'-(1,3-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾル-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 8 6】

【化 2 3 4】



30

【0 6 8 7】

5-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジフェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.100 g、0.27 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.066 g、0.40 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.031 g、0.027 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.54 mL) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.046 g、41%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.12 (dd, $J = 1.4$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78–7.71 (m, 3H), 7.75–7.49 (m, 11H)。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.1550。Found : 418.1561。

40

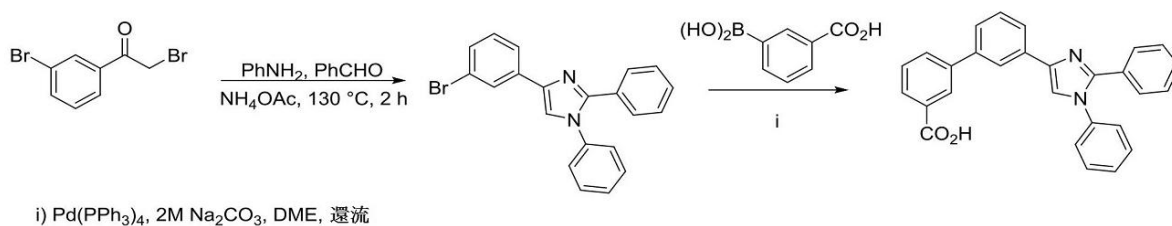
【0 6 8 8】

実施例 67 : 3'-(1,2-ジフェニル-1H-イミダゾル-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 8 9】

【化 2 3 5】

模式図 11

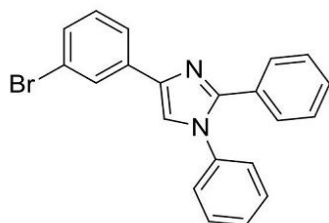


工程 1：4-（3-ブロモフェニル）-1，2-ジフェニル-1H-イミダゾール

10

【0 6 9 0】

【化 2 3 6】



【0 6 9 1】

20

ベンズアルデヒド（1.06 g、10 mmol）、アニリン（0.95 mL、10 mmol）、3-ブロモフェナシルブロミド（2.77 g、10 mmol）および酢酸アンモニウム（1.54 g、20 mmol）の混合物、2時間130 °Cで加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。1：1のアセトン：水の追加によって沈殿した生成物を、濾過によって回収し、乾燥し、黄色固形物（2.7 g、72%）として望ましい化合物を得た。
 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）： δ 8.06（t， $J = 1.8$ Hz，1H），7.80（d， $J = 9.1$ Hz，1H），7.44（s，1H），7.42–7.39（m，6H），7.28–7.24（m，6H）。LRMS（ESI）calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：375.26。Found：375.00。

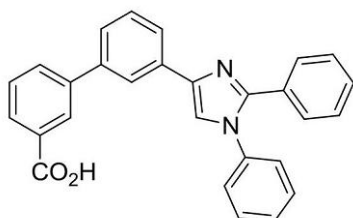
30

【0 6 9 2】

工程 2：3'-（1，2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-イル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0 6 9 3】

【化 2 3 7】



40

【0 6 9 4】

4-（3-ブロモフェニル）-1，2-ジフェニル-1H-イミダゾール（0.097 g、0.26 mmol）、3-ボロノベンゼンボロン酸（0.064 g、0.39 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.030 g、0.026 mmol）および2 Mの Na_2CO_3 （0.52 mL）から調製したものを、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物（0.046 g、24%）として表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.28（s，1H），8.24（s，1H），

50

8.21 (s, 1H), 7.97 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7.64–7.31 (m, 13H)。HRMS (ESI) calcd. for $C_{28}H_{20}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 417.1598。Found: 417.1650。

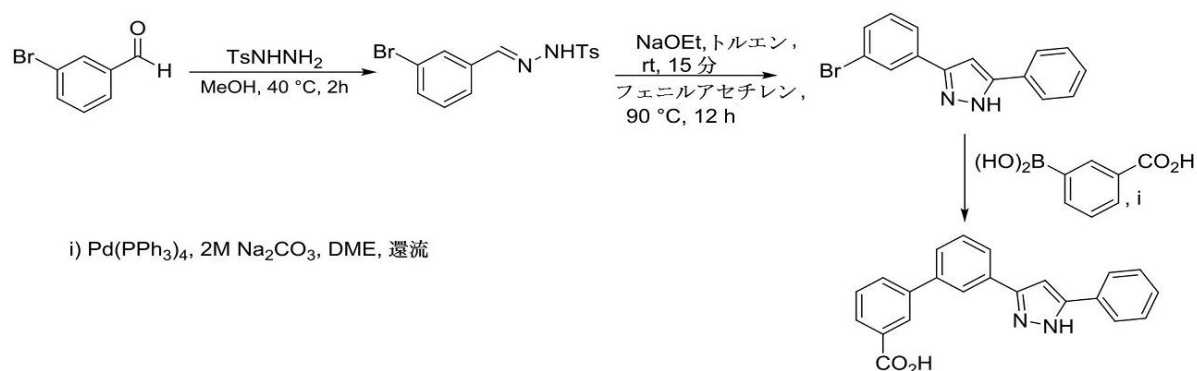
【0695】

3'-(5-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の調製のための一般的な合成スキーム

【0696】

【化238】

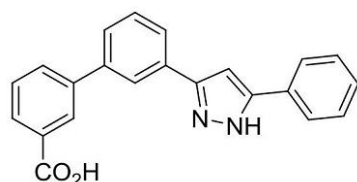
模式図12



実施例68: 3'-(5-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0697】

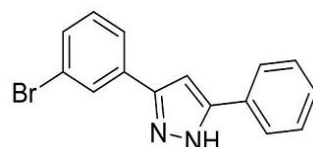
【化239】



工程2: 3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピラゾール

【0698】

【化240】



【0699】

3-ブロモベンズアルデヒド (1.85 g, 10 mmol) を、40 °C で MeOH (10 mL) 中のトシルヒドラジン (2 g, 11 mmol) の溶液にゆっくり加えた。結果として生じた混合物を、2時間同じ温度で攪拌し、その後、室温に冷却し、水で希釈した。沈澱したトシルヒドラジドを、濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥した (無色固形物、2.8 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{14}H_{13}BrN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 352.98。Found: 353.00。室温でのトルエン (3 mL) 中のヒドラジド (0.706 g, 2 mmol) の溶液に、NaOEt (0.68 g, 12 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、15分間室温で攪拌した。フェニルアセチ

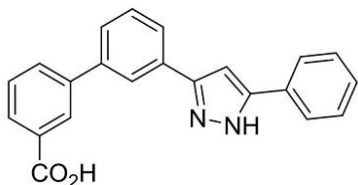
レン (1.22 g、12 mmol) を、反応混合物に注入し、12 時間 90 °C で加熱した。冷却およびヘキサンでの粉碎後、無色固形物 (0.450 g、75 %) として 3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピラゾールを得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : δ 7.86 (s, 1H), 7.65–7.63 (m, 3H), 7.40–7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₁₅H₁₁BrN₂ [M+H]⁺: 300.17。Found: 300.00。

【0700】

工程 3: 3'-(5-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-[1,1'-ビフェニル] - 3-カルボン酸 10

【0701】

【化 241】



【0702】

3-(3-ブロモフェニル)-5-フェニル-1H-ピラゾール (0.150 g、0.5 mmol)、3-ボロノベンゼンボロン酸 (0.124 g、0.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.058 g、0.05 mmol) および 2 M の Na₂CO₃ (1 mL) から調製したものを、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 1、工程 3 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.042 g、25 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90–7.87 (m, 3H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36–7.34 (m, 2H)。HRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₁₆N₂O₂ [M+H]⁺: 341.1285。Found: 341.1324。 20

【0703】

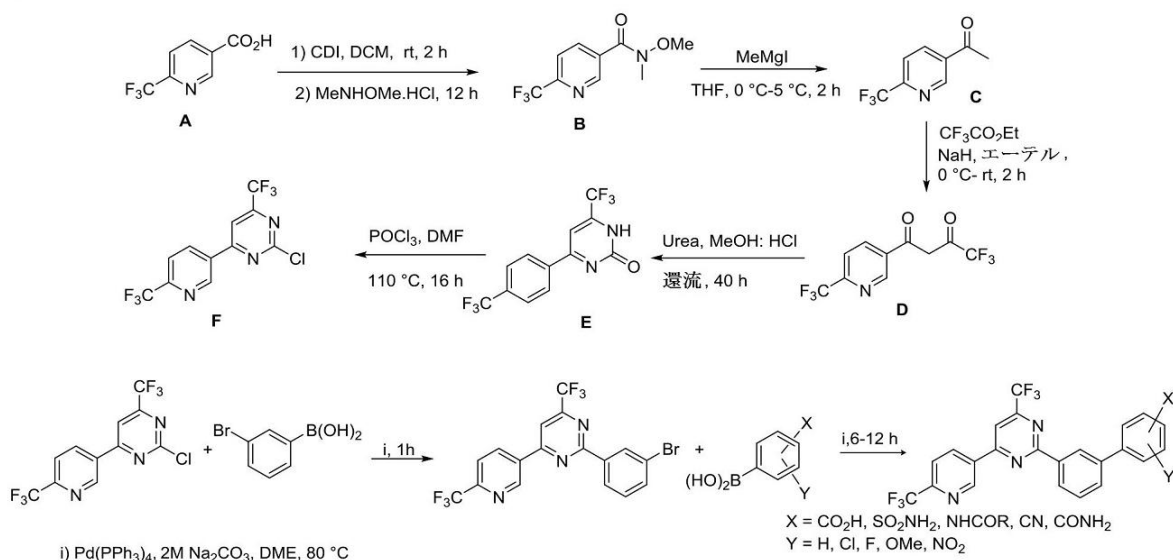
3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル誘導体の調製のための一般的な合成スキーム (方法 1)

【0704】

30

【化 2 4 2】

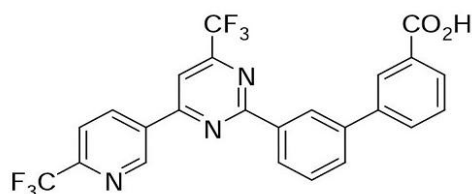
模式図13



実施例 6 9 : 3' - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

【0 7 0 5】

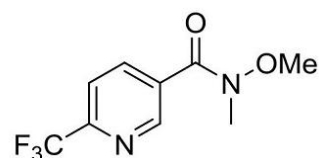
【化 2 4 3】



工程 1 : N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (中間体 B)

【0 7 0 6】

【化 2 4 4】



【0 7 0 7】

CDI (12.7 g, 78.5 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 L) 中の 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (15 g, 78.5 mmol) の溶液に加えた。結果として生じた混合物を、2 時間攪拌した。N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.54 g, 117, 7 mmol) を、この混合物に 1 回で加えた。室温で 12 時間攪拌した後、反応混合物を、0.1 N の NaOH 溶液の追加によってクエンチした。ジクロロメタン層を、水とブラインで洗浄した。有機相を、Na₂SO₄ を使用して乾燥し、蒸発させて、粘性液 (12 g, 66%) として N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを得た。LRMS (ESI) calcd. for C₉H₉F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 235.18, 449.98. Found: 235.00。粗製生成物を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

【0 7 0 8】

工程 2 : 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタノール - 1 - オン (中間体 C)

10

20

30

40

50

【0709】

【化245】



【0710】

乾燥したTHF（500mL）中のN-メトキシ-N-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（12g、51mmol）を、0℃に冷却し、10分間維持した。この冷却した溶液に、ヨウ化メチルマグネシウム（18.8mL、THF中に3Mの溶液）を加え、2時間同じ温度で撹拌した。その後、反応混合物を、飽和したNH₄Cl溶液の追加によってクエンチし、EtOAc（3×100mL）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄した。有機相を、Na₂SO₄を使用して乾燥し、蒸発させて、浅黄色固形物（9.61g、99%）として1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）エタノール-1-オンを得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 9.23（s，1H），8.40（d，J = 8.6 Hz，1H），7.79（d，J = 7.3 Hz，1H），2.68（s，3H）。粗製生成物を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

10

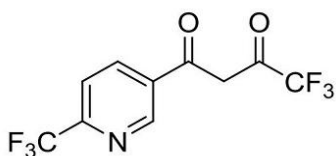
【0711】

工程3：4，4，4-トリフルオロ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ブタン-1，3-ジオン（中間体D）

20

【0712】

【化246】



【0713】

温度を0-5℃の間で維持しながら、ジエチルエーテル（500mL）中の1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）エタノール-1-オン（7.5g、39.68mmol）の撹拌溶液に、NaH（1.19g、49.60mmol）を加えた。30分間のその温度で撹拌した後、トリフルオロ酢酸エチル（5.89mL、49.60mmol）を、反応混合物に加えた。反応混合物を、氷水へと注ぎ、2NのHClで酸性化した。有機質層を分離し、水層を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水とブラインで洗浄した。有機相を、Na₂SO₄を使用して乾燥し、蒸発させ、浅黄色液体として（エノール形として、9.3g、82%）4，4，4-トリフルオロ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ブタン-1，3-ジオンを得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 9.62（s，1H），8.45（d，J = 8.6 Hz，1H），7.89（d，J = 7.3 Hz，1H），6.61（s，1H）。

30

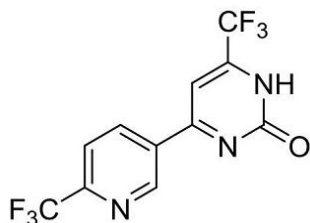
40

【0714】

工程4：6-（トリフルオロメチル）-4-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-2（1H）-オン（中間体E）

【0715】

【化 2 4 7】



【0 7 1 6】

MeOH (500 mL) 中の 4, 4, 4-トリフルオロ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ブタン-1, 3-ジオン (9.3 g、32 mmol) および尿素 (3.92 g、60.06 mmol) の攪拌溶液に、濃縮した HCl (50 mL) を加えた。反応混合物を、40 時間還流条件下で加熱した。混合物を冷却し、水を加えた。混合物を 1 時間 0℃ で攪拌した。沈澱した 6-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2(1H)-オンを、濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥して、茶色固形物 (6.3 g、64%) を得た。LRMS (ESI) calcd. for $C_{11}H_5F_6N_3O$ $[M+H]^+$: 310.17, Found: 310.00。

10

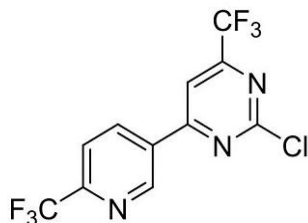
【0 7 1 7】

工程 5: 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (中間体 F)

20

【0 7 1 8】

【化 2 4 8】



30

【0 7 1 9】

ホスホルオキシクロリド (20 mL) 中の 6-(トリフルオロメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2(1H)-オン (6.3 g、20 mmol) の攪拌した溶液に、DMF (5-10 滴) を加え、反応混合物を 16 時間 110℃ で攪拌した。反応混合物を冷却し、過剰な溶媒を減圧下で除去した。氷水を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。組み合わせた有機質層は、水とブラインで洗浄した。有機質層を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させ、浅黄色固形物 (5.98 g、89%) として 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジンを得た。LRMS (ESI) calcd. for $C_{11}H_5ClF_6N_3$ $[M+H]^+$: 328.61, Found: 328.00。

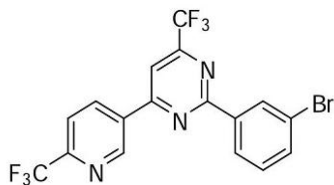
40

【0 7 2 0】

工程 6: 2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン

【0 7 2 1】

【化 2 4 9】



【0 7 2 2】

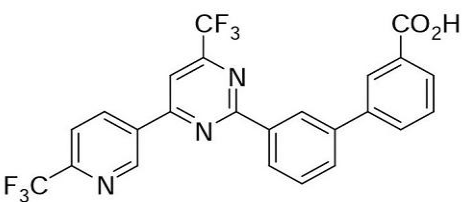
2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (3.27 g、10 mmol)、3-ブロモフェニルボロン酸 (3.0 g、15 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (1.15 g、1 mmol) の混合物を、40 mL の DME の中に溶解した。この混合物に、2 M の Na_2CO_3 (20 mL、40 mmol) 溶液を加え、結果として生じた溶液を、1 時間 N_2 の雰囲気下において還流で加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、溶媒を真空下で除去し、残留物をジクロロメタン中に溶解し、水で洗浄し、有機質層を無水の Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を真空内で蒸発させ、黄色固形物として粗製生成物を得た。4:1 のヘキサン/酢酸エチルの溶媒系を使用するカラムクロマトグラフィーによって、白色固形物 (3.2 g、74%) として 2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジンを得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 9.50 (s, 1H), 8.72–8.70 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.98, 449.98. Found : 448.0, 450.0.

【0 7 2 3】

工程 7 : 3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 7 2 4】

【化 2 5 0】



【0 7 2 5】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.129 g、0.3 mmol)、3-ボロノ安息香酸 (0.075 g、0.45 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.034 g、0.03 mmol) の混合物を、4 mL の DME 中で得た。これに、2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL、1.2 mmol) 溶液を加え、結果として生じた溶液を、6–12 時間 N_2 の雰囲気下において還流させた。反応混合物を、室温に冷却した、水で希釈し、その後、1 N の HCl を使用して酸性化した。生成物を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、有機質層を、無水の Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を真空内で蒸発させて、粗製生成物を得た。粗製生成物を、自動化した分取 HPLC を使用して精製し、白色固形物 (23 mg、28%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.65 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.$

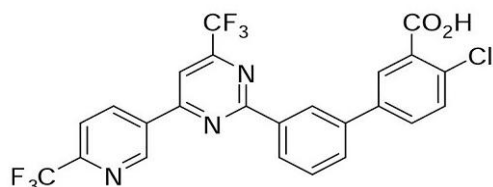
8 Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.60–7.57 (m, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{13}F_6N_3O_2$ $[M+H]^+$: 490.09。Found: 489.95。

【0726】

実施例70: 4-クロロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0727】

【化251】



【0728】

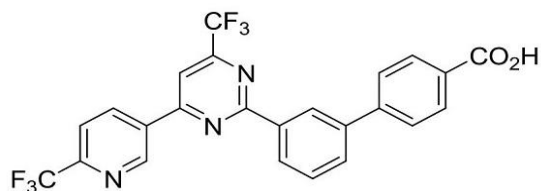
2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.086 g, 0.2 mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸 (0.060 g, 0.3 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.023 g, 0.02 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.4 mL, 0.8 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.056 g, 54%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.77 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{12}ClF_6N_3O_2$ $[M+H]^+$: 524.05。Found: 523.90。

【0729】

実施例71: 3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0730】

【化252】



【0731】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.129 g, 0.3 mmol)、4-ボロベンズ酸 (0.075 g, 0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.034 g, 0.03 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.6 mL, 1.2 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.092 g, 63%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.73 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.69 (s

10

20

30

40

50

, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{13}F_6N_3O_2$ [M+H]⁺: 490.09。Found: 489.95。

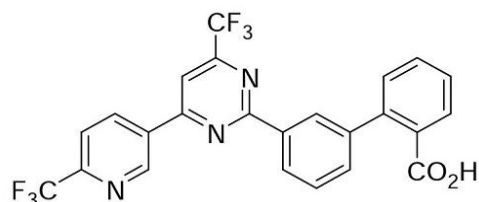
【0732】

実施例72: 3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-2-カルボン酸

【0733】

【化253】

10



【0734】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.129 g, 0.3 mmol)、2-ボロノベンズン酸 (0.075 g, 0.45 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.034 g, 0.03 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.6 mL, 1.2 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.052 g, 35%) として望ましい化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{13}F_6N_3O_2$ [M+H]⁺: 490.09。Found: 489.90。

20

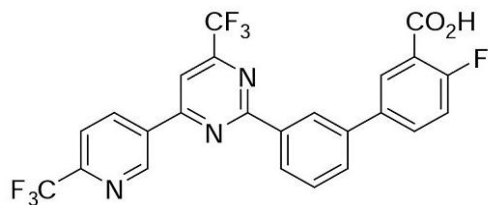
【0735】

30

実施例73: 4-フルオロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0736】

【化254】



40

【0737】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.065 g, 0.15 mmol)、5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.042 g, 0.22 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.017 g, 0.015 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.30 mL, 0.6 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.042 g, 55%) として望ましい化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

50

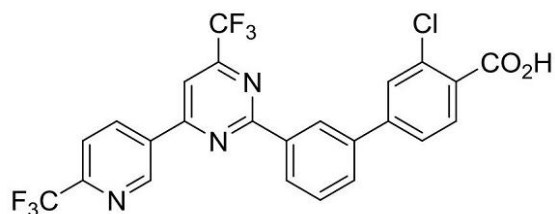
), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09–8.07 (m, 2H), 7.94–7.88 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.7 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{12}F_7N_3O_2$ $[M+H]^+$: 508.08。Found: 508.00。

【0738】

実施例74：3-クロロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0739】

【化255】



【0740】

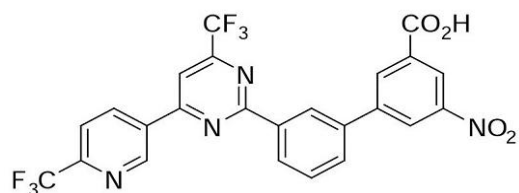
2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.1 g, 0.23 mmol)、4-ボロノ-2-クロロ安息香酸 (0.069 g, 0.35 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.027 g, 0.023 mmol) および 2Mの Na_2CO_3 (0.46 mL, 0.92 mmol) を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.072 g, 60%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.75 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{12}ClF_6N_3O_2$ $[M+H]^+$: 524.05。Found: 523.95。

【0741】

実施例75：5-ニトロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0742】

【化256】



【0743】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.1 g, 0.23 mmol)、3-ボロノ-5-ニトロ安息香酸 (0.073 g, 0.35 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.027 g, 0.023 mmol) および 2Mの Na

10

20

30

40

50

Na_2CO_3 (0.46 mL, 0.92 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.080 g, 65%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.71 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59–4.49 (m, 5H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 535.07。Found: 535.25。

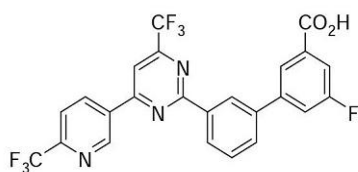
【0744】

実施例 76: 5-フルオロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

10

【0745】

【化257】



20

【0746】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.086 g, 0.2 mmol)、3-ボロノ-5-フルオロ安息香酸 (0.055 g, 0.3 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.023 g, 0.02 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.4 mL, 0.8 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.043 g, 43%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.64 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 7.85–7.78 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.08。Found: 508.0。

30

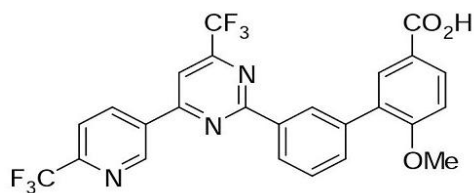
【0747】

実施例 77: 6-メトキシ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0748】

40

【化258】



【0749】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.086 g, 0.2 mmol)、3-ボ

50

ロノ-4-メトキシ安息香酸 (0.059 g、0.3 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.023 g、0.02 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.4 mL、0.8 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.068 g、65%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.71 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520.10。Found : 520.0。

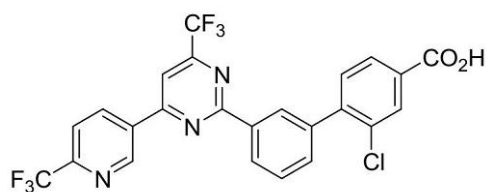
10

【0750】

実施例 78 : 2-クロロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0751】

【化259】



20

【0752】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.1 g、0.23 mmol)、4-ボロノ-3-クロロ安息香酸 (0.069 g、0.35 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.027 g、0.023 mmol) および 2 M の Na_2CO_3 (0.46 mL、0.92 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物 (0.050 g、41%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.46 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96–7.95 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.05。Found : 523.95。

30

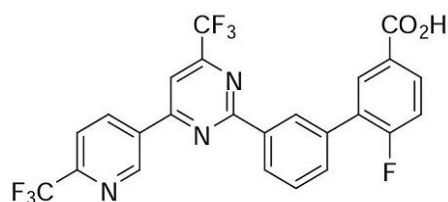
【0753】

実施例 79 : 6-フルオロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

40

【0754】

【化260】



50

【0755】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.086g、0.2mmol)、3-ボロノ-4-フルオロ安息香酸(0.055g、0.3mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.046g、0.03mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.4mL、0.8mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.044g、44%)として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.67 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.65–8.64 (m, 2H), 8.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 3.3$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.75–7.62 (m, 1H), 7.61–7.60 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.08。Found: 507.95。

10

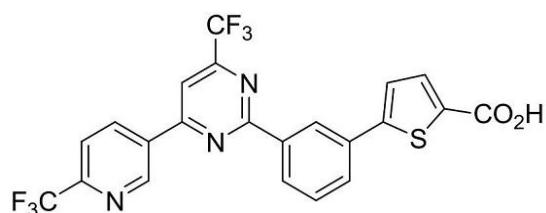
【0756】

実施例80: 5-(3-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸

【0757】

【化261】

20



【0758】

2-(3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.112g、0.25mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(0.065g、0.375mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.029g、0.025mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.5mL、1mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物(0.060g、48%)として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.71 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69–7.61 (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496.05。Found: 496.0。

30

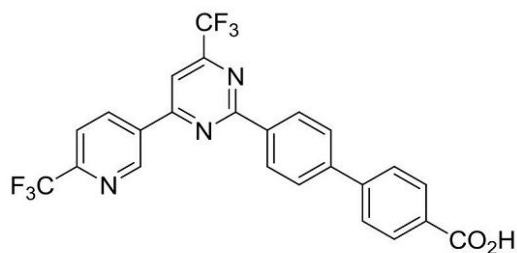
40

【0759】

実施例81: 4'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0760】

【化 2 6 2】



【0 7 6 1】

10

2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.075 g、0.17 mmol)、4-ブロノベンズン酸(0.042 g、0.255 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.019 g、0.017 mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.34 mL、0.68 mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.049 g、59%)として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR(400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.73 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$: 490.09。Found : 489.95。

20

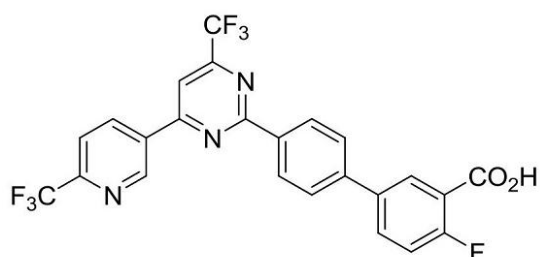
【0 7 6 2】

実施例82 : 4-フルオロ-4'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 7 6 3】

【化 2 6 3】

30



【0 7 6 4】

2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.100 g、0.23 mmol)、5-ブロノ-2-フルオロ安息香酸(0.064 g、0.35 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.027 g、0.023 mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.46 mL、0.92 mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.072 g、62%)として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR(400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 9.56 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 1H)。

40

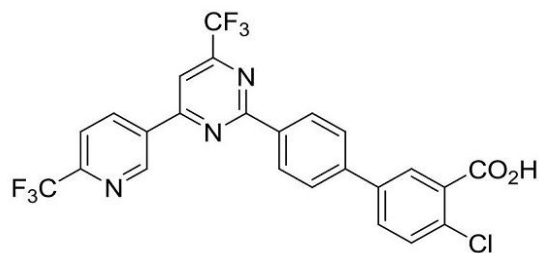
50

【0765】

実施例83：4-クロロ-4'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0766】

【化264】



10

【0767】

2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.100g、0.23mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(0.069g、0.35mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.027g、0.023mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.46mL、0.92mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.056g、46%)として望ましい化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): δ 9.71(d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.06-9.01(m, 1H), 8.69-8.53(m, 3H), 8.12-8.06(m, 2H), 7.89-7.87(m, 3H), 7.64-7.61(m, 1H)。LRMS(ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.05。Found: 524.0。

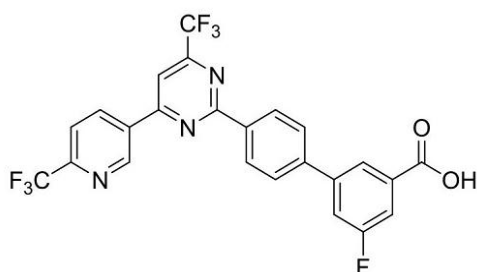
20

【0768】

実施例84：5-フルオロ-4'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0769】

【化265】



30

【0770】

2-(4-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.197g、0.44mmol)、3-ボロノ-5-フルオロ安息香酸(0.120g、0.66mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム(0)(0.050g、0.044mmol)および2Mの Na_2CO_3 (0.88mL、1.6mmol)を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、白色固形物(0.115g、52%)として望ましい化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): δ 9.71(s, 1H), 9.03(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.56(d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.93(s

40

50

, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{12}F_7N_3O_2$ [M+H]⁺: 508.08。Found: 508.0。

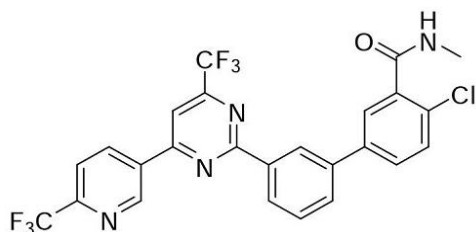
【0771】

実施例 85: 4-クロロ-N-メチル-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド

【0772】

【化266】

10



【0773】

4-クロロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸 (0.025 g, 0.047 mmol) を、室温で DMF (2 mL) 中に溶解した。HOBt (0.008 g, 0.06 mmol) を1回で加え、その後、EDC (0.010 g, 0.06 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、30分間室温で撹拌した。この溶液に、メチルアミン塩酸塩 (0.005 g, 0.071 mmol) およびトリエチルアミン (0.009 mL, 0.07 mmol) を加え、2時間撹拌し、有機相を減圧下で蒸発させた。粗製生成物を、自動化した分取 HPLC を使用して精製し、白色固形物 (0.02 g, 28%) としてアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.78 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.1 Hz, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{25}H_{15}ClF_6N_4O$ [M+H]⁺: 537.08。Found: 536.95。

20

30

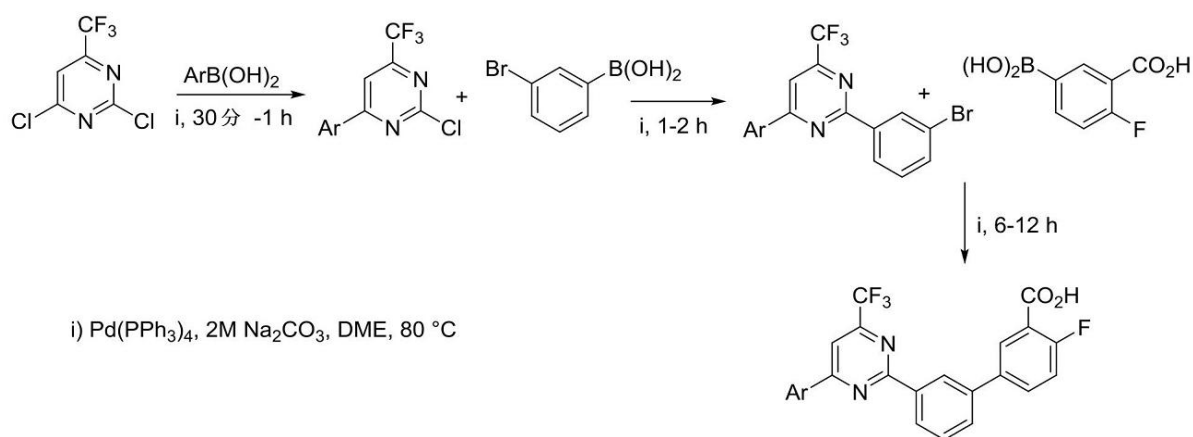
【0774】

4-アリール／ヘテロアリールピリミジン-2-イル-ビフェニルカルボン酸誘導体の調製のための一般的な合成スキーム (方法2)

【0775】

【化 2 6 7】

模式図 14

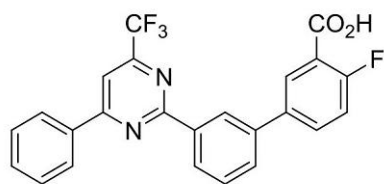


10

実施例 86：4-フルオロ-3'-(4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 7 7 6】

【化 2 6 8】

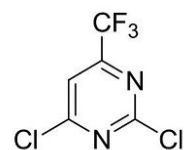


20

工程 1：2, 4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

【0 7 7 7】

【化 2 6 9】



30

【0 7 7 8】

6-トリフルオロメチルウラシル (3 g、16.66 mmol) を、乾燥した CH_3CN (15 mL) 中で得た。これに、N,N-ジメチルアニリン (1.96 mL、15.37 mmol) および POCl_3 (5.74 mL、61.48 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、6 時間還流まで加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を真空内で除去した。残留物を、ジエチルエーテル中に溶解し、水で洗浄した。有機質層を Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、黄色液体 (2.72 g、74%) として表題化合物を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H)。

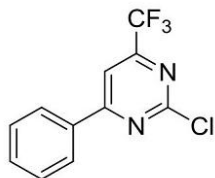
40

【0 7 7 9】

工程 2：2-クロロ-4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

【0 7 8 0】

【化 270】



【0781】

4 mL の DME 中のフェニルボロン酸 (0.134 g、1.1 mmol)、2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.226 g、1 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.115 mg、0.1 mmol) の混合物に、2 M の Na_2CO_3 (2 mL、4 mmol) 溶液を加えた。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 6 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.178 g、69%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63–7.54 (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.01。Found : 259.0。

10

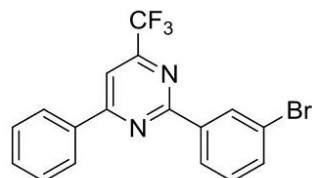
【0782】

工程 3 : 2-(3-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

20

【0783】

【化 271】



【0784】

6 mL の DME 中の 3-ブロモフェニルボロン酸 (0.166 g、0.83 mmol)、2-クロロ-4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.178 g、0.69 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.079 g、0.069 mmol) の混合物に、2 M の Na_2CO_3 (1.7 mL、3.4 mmol) 溶液を加えた。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 6 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.298 g、79%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.25–8.23 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.99, 380.99。Found : 379.0, 381.0。

30

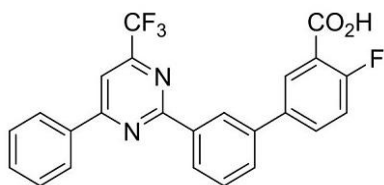
40

【0785】

工程 4 : 4-フルオロ-3'-(4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0786】

【化 2 7 2】



【0 7 8 7】

6 mL の DME 中の 5-ボロノ-2-フルオロ安息香酸 (0.108 g、0.6 mmol)、2-(3-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.151 g、0.4 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.046 g、0.04 mmol) の混合物に、2 M の Na_2CO_3 (0.8 mL、1.6 mmol) 溶液を加えた。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、無色固形物 (0.100 g、58%) として望ましい化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.84–7.82 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 4H), 7.34 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.09。Found : 438.90。

【0 7 8 8】

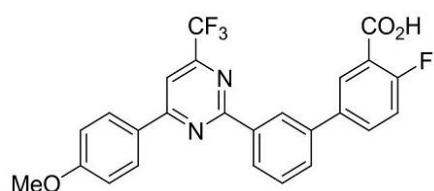
以下の化合物 (実施例 87-122) を、実施例 86 に記載される方法に従って、2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.4 mmol、1 当量)、ボロン酸 (1.1 当量)、3-ブロモフェニルボロン酸 (0.44 mmol、1.1 当量)、および適切なボロノ安息香酸誘導体 (0.6 mmol、1.5 当量) から合成した。

【0 7 8 9】

実施例 87 : 4-フルオロ-3'-(4-(4-メトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 7 9 0】

【化 2 7 3】



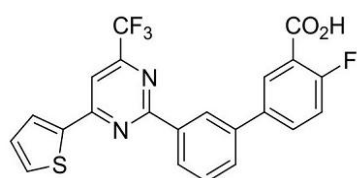
【0 7 9 1】

オフホワイト固形物 (0.09 g、48%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.09 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.84–7.82 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469.10。Found : 468.90。

【0 7 9 2】

実施例 87A : 4-フルオロ-3'-(4-(チオフェン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

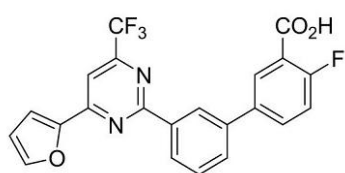
【化 2 7 4】



10

20

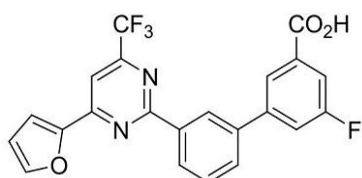
【化 2 7 5】



30

40

【化 2 7 6】



50

Od₆) : δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74–7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.80–6.79 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₁₂F₄N₂O₃ [M+H]⁺: 429.07。Found: 429.0。

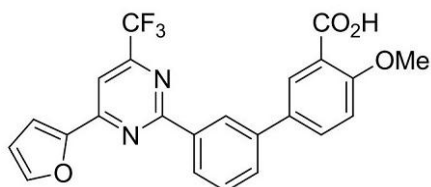
【0801】

実施例90: 3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシビフェニル-3-カルボン酸

【0802】

10

【化277】



【0803】

オフホワイト固形物 (0.08 g、45%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO d₆) : δ 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81–6.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₃H₁₅F₃N₂O₄ [M+H]⁺: 441.09。Found: 441.0。

20

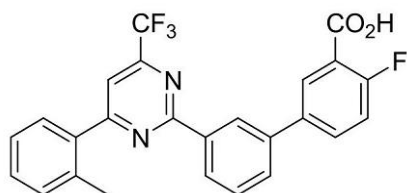
【0804】

実施例91: 4-フルオロ-3'-(4-オトリル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0805】

30

【化278】



【0806】

白色固形物 (0.04 g、22%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO d₆) : δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.90–8.07 (m, 2H), 7.85–7.68 (m, 4H), 7.64–7.26 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₅H₁₆F₄N₂O₂ [M+H]⁺: 453.11。Found: 453.0。

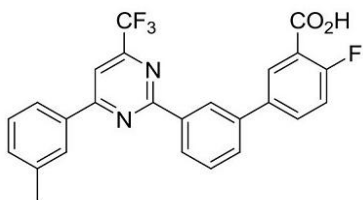
40

【0807】

実施例92: 4-フルオロ-3'-(4-m-トリル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0808】

【化 2 7 9】



【0 8 0 9】

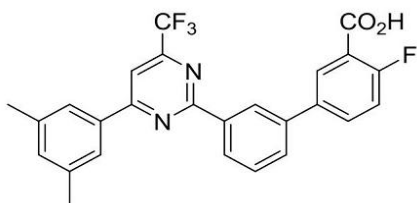
白色固形物 (0.60 g、33%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10
 δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29
 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (dd,
 J = 3.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.99–7.93 (m, 1H), 7
 .89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz,
 1H), 7.50–7.41 (m, 3H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz,
 1H), 2.36 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₅H₁₆
 F₄N₂O₂ [M+H]⁺: 453.11。Found: 453.0。

【0 8 1 0】

実施例 93: 3'-(4-(3,5-ジメチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)
 ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸 20

【0 8 1 1】

【化 2 8 0】



【0 8 1 2】

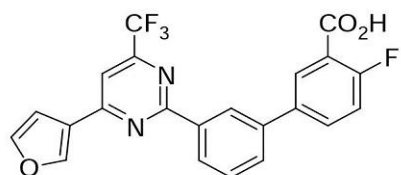
白色固形物 (0.072 g、38%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 30
 : δ 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.4
 5 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz,
 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.41 (m,
 2H), 7.26 (s, 1H), 2.38 (s, 6H)。LRMS (ESI) ca
 lcd. for C₂₆H₁₈F₄N₂O₂ [M+H]⁺: 467.13。Found:
 467.0。

【0 8 1 3】

実施例 94: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメ
 チル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 1 4】

【化 2 8 1】



【0 8 1 5】

オフホワイト固形物 (0.085 g、49%)。¹H NMR (400 MHz、DMS
 O-d₆) : δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 50

, 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $t = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.63–7.23 (m, 2H), 6.81–6.80 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{12}F_4N_2O_3$ $[M+H]^+$: 429.07。Found: 428.85。

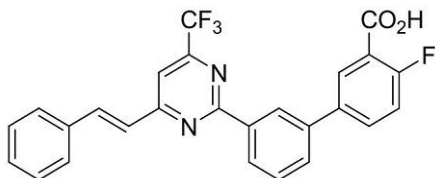
【0816】

実施例95: (E)-4-フルオロ-3'-(4-スチリル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0817】

【化282】

10



【0818】

白色固形物 (0.098 g, 53%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20–8.14 (m, 2H), 8.01–7.90 (m, 2H), 7.22–7.63 (m, 5H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41–7.38 (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{16}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: 465.41。Found: 465.0。

20

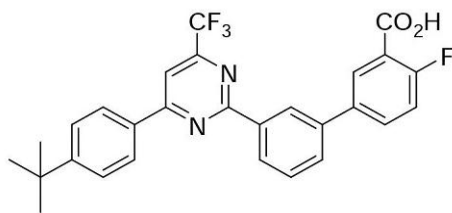
【0819】

実施例96: 3'-(4-(4-tert-ブチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0820】

【化283】

30



【0821】

白色固形物 (0.068 g, 34%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.93–7.92 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.32 (s, 9H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{28}H_{22}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: 495.16。Found: 495.0。

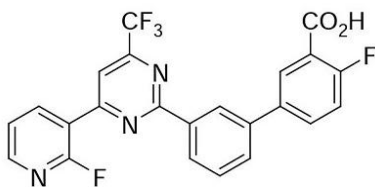
40

【0822】

実施例97: 4-フルオロ-3'-(4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0823】

【化 2 8 4】



【0 8 2 4】

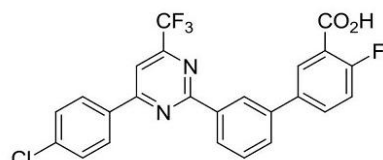
白色固形物 (0.102 g、56%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO d_6) : δ 8.82–8.81 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43–8.42 (overlapping doublet and singlet, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.8$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.93–7.92 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.08。Found : 458.0。

【0 8 2 5】

実施例 98 : 3'-(4-(4-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 2 6】

【化 2 8 5】



【0 8 2 7】

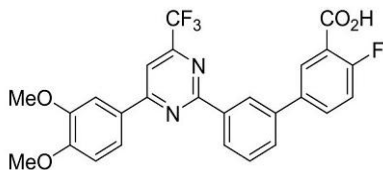
白色固形物 (0.07 g、32%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO d_6) : δ 8.53 (s, 1H), 8.40–8.39 (m, 4H), 8.07 (dd, $J = 2.5$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.89–7.88 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58–7.57 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.06。Found : 473.0。

【0 8 2 8】

実施例 99 : 3'-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 2 9】

【化 2 8 6】



【0 8 3 0】

オフホワイト固形物 (0.092 g、46%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO d_6) : δ 8.67 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.0

7 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), $7.98-7.95$ (m, 2H), 7.87 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.12。Found: 498.95。

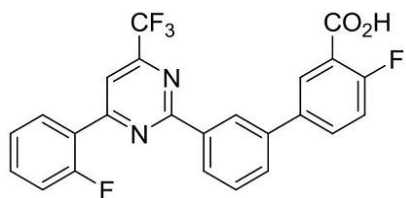
【0831】

実施例100: 4-フルオロ-3'-(4-(2-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0832】

10

【化287】



【0833】

オフホワイト固形物 (0.060 g, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 9.6 Hz , 1H), $7.92-7.85$ (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), $7.43-7.10$ (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.08。Found: 456.90。

20

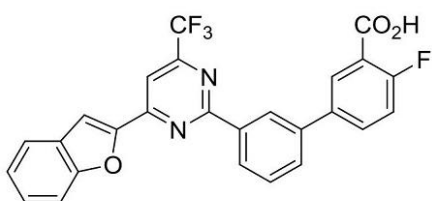
【0834】

実施例101: 3'-(4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0835】

30

【化288】



【0836】

オフホワイト固形物 (0.100 g, 52%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 6.9 Hz , 1H), $7.95-7.92$ (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 6.9 Hz , 1H), 7.9 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), $7.71-7.76$ (m, 2H), $7.48-7.32$ (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.09。Found: 479.0。

40

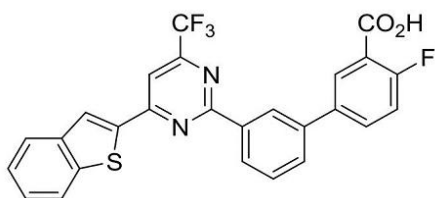
【0837】

実施例102: 3'-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

50

【0838】

【化289】



【0839】

オフホワイト固形物 (0.120 g、61%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.12 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 6.9 Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.92–7.85 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.45–7.41 (m, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495.07。Found : 494.95。

10

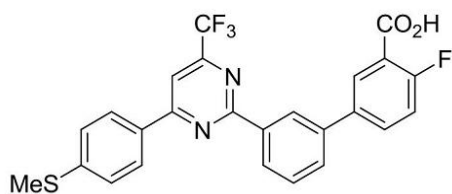
【0840】

実施例103 : 4-フルオロ-3'-(4-(4-(メチルチオ)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0841】

【化290】



【0842】

白色固形物 (0.096 g、49%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.40 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 7.95–7.94 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.43–7.38 (m, 3H), 2.53 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.08。Found : 485.0。

30

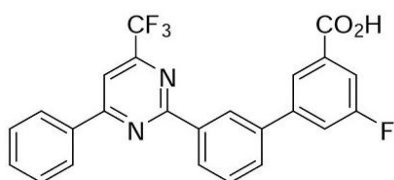
【0843】

実施例104 : 5-フルオロ-3'-(4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

40

【0844】

【化291】



【0845】

白色固形物 (0.095 g、54%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6)

50

: δ 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.41–8.39 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89–7.80 (m, 3H), 7.66–7.57 (m, 5H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{14}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: 439.09。Found: 438.90。

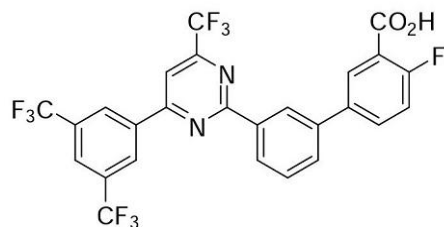
【0846】

実施例105: 3'-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0847】

【化292】

10



【0848】

白色固形物 (0.07 g、30%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{26}H_{12}F_{10}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 575.07。Found: 575.0。

20

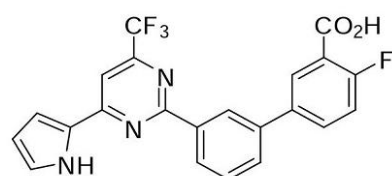
【0849】

実施例106: 3'-(4-(1H-ピロール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0850】

【化293】

30



【0851】

黄色固形物 (0.080 g、47%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 12.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 4.5$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08–8.00 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47–7.45 (m, 3H), 6.31–6.30 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{13}F_4N_3O_2$ $[M+H]^+$: 428.09。Found: 428.0。

40

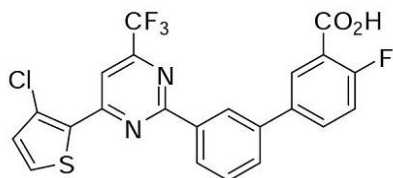
【0852】

実施例107: 3'-(4-(3-クロロチオフェン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0853】

50

【化 2 9 4】



【0 8 5 4】

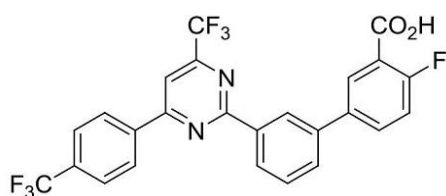
白色固形物 (0.060 g、31%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 4.6 Hz, 9.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95–9.89 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calc d. for C₂₂H₁₁ClF₄N₂O₂S [M+H]⁺: 479.01。Found : 479.0。

【0 8 5 5】

実施例 108: 4-フルオロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 5 6】

【化 2 9 5】



【0 8 5 7】

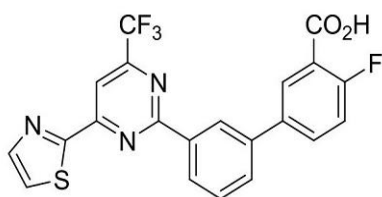
白色固形物 (0.130 g、64%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 3.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.96–7.93 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.0 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calc d. for C₂₅H₁₃F₇N₂O₂ [M+H]⁺: 507.08。Found : 506.95。

【0 8 5 8】

実施例 109: 4-フルオロ-3'-(4-(チアゾル-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 5 9】

【化 2 9 6】



【0 8 6 0】

淡黄色固形物 (0.089 g、50%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.

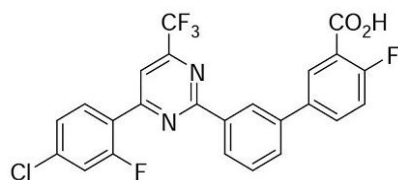
2.6 (s, 1H), 8.19–8.11 (m, 3H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H) LRMS (ESI) calcd. for $C_{21}H_{11}F_4N_3O_2S$ $[M+H]^+$: 446.05. Found: 446.0.

【0861】

実施例110: 3'-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0862】

【化297】



10

【0863】

白色固形物 (0.110 g, 56%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 3.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.97–7.89 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H). LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{12}ClF_5N_2O_2$ $[M+H]^+$: 491.05. Found: 491.0.

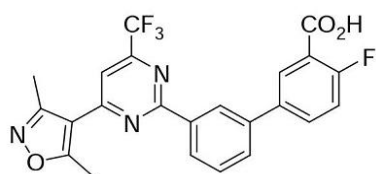
20

【0864】

実施例111: 3'-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾル-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

【0865】

【化298】



30

【0866】

黄色固形物 (0.130 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14–8.13 (m, 1H), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LRMS (ESI) calcd. for $C_{23}H_{15}F_4N_3O_3$ $[M+H]^+$: 458.10. Found: 457.90.

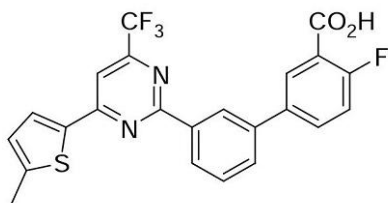
40

【0867】

実施例112: 4-フルオロ-3'-(4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0868】

【化 2 9 9】



【0 8 6 9】

白色固形物 (0.050 g、27%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.20–8.19 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75–7.66 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02–7.01 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₃H₁₄F₄N₂O₂S [M+H]⁺: 458.07。Found: 459.0。

10

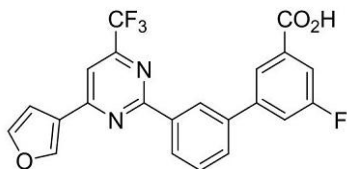
【0 8 7 0】

実施例 113: 5-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 7 1】

20

【化 3 0 0】



【0 8 7 2】

白色固形物 (0.069 g、37%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93–7.87 (m, 4H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₁₂F₄N₂O₃ [M+H]⁺: 429.09。Found: 429.00。

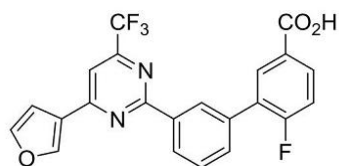
30

【0 8 7 3】

実施例 114: 6-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 8 7 4】

【化 3 0 1】



40

【0 8 7 5】

白色固形物 (0.042 g、22%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 2.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 8.07–8.00 (m, 1H), 7.89 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79–7.77 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49–7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J

50

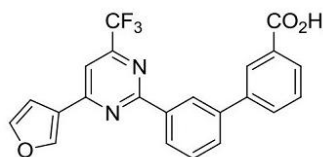
= 1.4 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{12}F_4N_2O_3$ $[M+H]^+$: 429.09。Found: 429.00。

【0876】

実施例115: 3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0877】

【化302】



10

【0878】

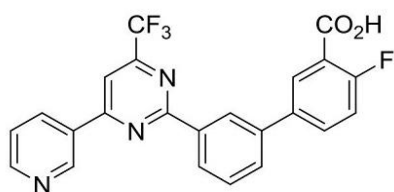
白色固形物 (0.071 g, 39%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98–7.90 (m, 4H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{12}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: 411.09。Found: 411.00。

【0879】

実施例116: 4-フルオロ-3'-(4-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0880】

【化303】



30

【0881】

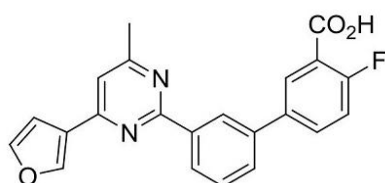
白色固形物 (0.062 g, 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.59 (s, 1H), 8.79–8.78 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.3 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.98–7.96 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{23}H_{13}F_4N_3O_2$ $[M+H]^+$: 440.09。Found: 440.00。

【0882】

実施例117: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0883】

【化304】



50

【0884】

白色固形物 (0.064 g、39%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.3$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.97–7.96 (m, 1H), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61–7.59 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.11。Found : 375.00。

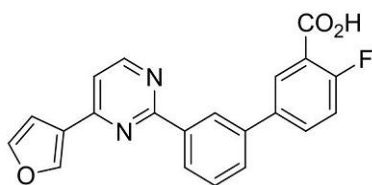
【0885】

10

実施例 118 : 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0886】

【化305】



20

【0887】

白色固形物 (0.055 g、35%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.99–7.98 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.09。Found : 361.00。

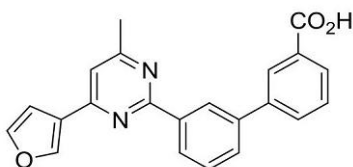
【0888】

30

実施例 119 : 3'-(4-(フラン-3-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0889】

【化306】



【0890】

40

白色固形物 (0.037 g、24%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.84–7.83 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.12。Found : 357.00。

【0891】

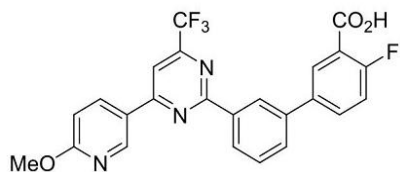
実施例 120 : 4-フルオロ-3'-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-

50

(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0892】

【化307】



10

【0893】

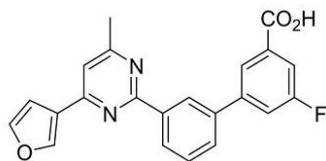
オフホワイト固形物 (0.082 g、45%)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{24}H_{15}F_4N_3O_3$ $[M+H]^+$ 470.10。Found: 470.00。

【0894】

実施例121: 5-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-メチルピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【0895】

【化308】



20

【0896】

白色固形物 (0.084 g、56%)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{15}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 375.11。Found: 375.00。

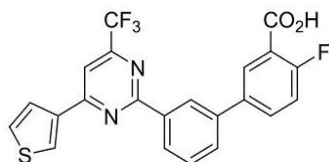
【0897】

実施例122: 4-フルオロ-3'-(4-(チオフェン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

30

【0898】

【化309】



【0899】

白色固形物 (0.092 g、52%)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.89–8.88 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14–8.09 (m, 2H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{12}F_4N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 445.05。Found: 445.00。

40

【0900】

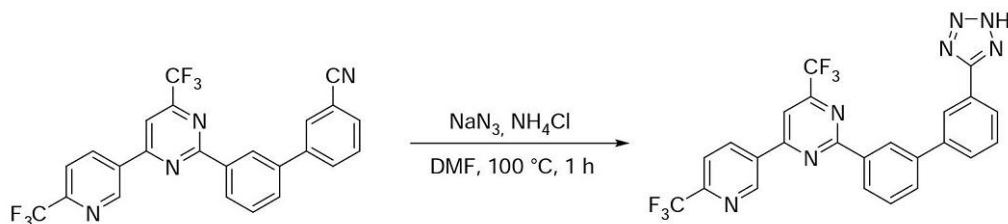
実施例123: 2-(3'-(2H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン

【0901】

50

【化 3 1 0】

模式図15



【0902】

10

3'-(4-トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル(0.047 g、0.1 mmol)、アジ化ナトリウム(0.078 g、1.2 mmol)、および塩化アンモニウム(0.078 g、1.2 mmol)を、DMF(2 mL)中で得て、結果として生じた混合物を、1時間100 °Cで加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルでの通常のワークアップが続いた。粗製残留物を、分取HPLCによって精製し、白色固形物(0.034 g、67%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 9.78 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 1.8 Hz, 10.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₄H₁₃F₆N₇ [M+H]⁺: 514.11。Found: 514.00。

20

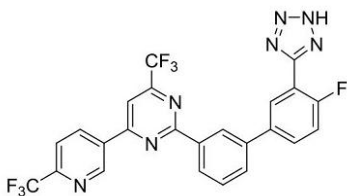
【0903】

実施例124：2-(4'-フルオロ-3'-(2H-テトラゾル-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン

【0904】

【化 3 1 1】

30



【0905】

4-フルオロ-3'-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル(0.2 g、0.489 mmol)、アジ化ナトリウム(0.381 g、5.86 mmol)、および塩化アンモニウム(0.314 g、5.59 mmol)を、DMF(5 mL)中で得て、結果として生じた混合物を、1時間100 °Cで加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルでの通常のワークアップが続いた。粗製残留物を分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。白色固形物(0.150 g、68%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for C₂₄H₁₃F₆N₇ [M+H]⁺: 514.11。Found: 514.00。

40

50

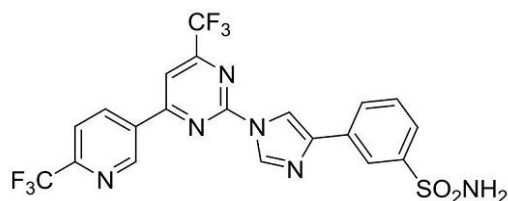
$_{12}F_7N_7 [M+H]^+ 532.10$ 。 Found: 532.00。

【0906】

実施例125: 3-(1-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0907】

【化312】



10

【0908】

2-(4-ヨード-1H-イミダゾル-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン¹ (0.048 g、0.1 mmol)、3-スルファモイルフェニル硼酸 (0.030 g、0.15 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.011 g、0.01 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.2 mL、4 mmol) を、4 mL の DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程6に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.014 g、29%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 9.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{20}H_{12}F_6N_6O_2S [M+H]^+$: 515.06。Found: 515.0。

20

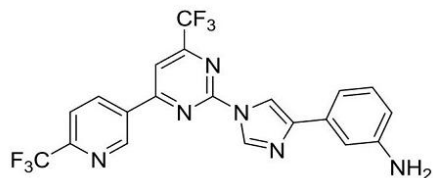
【0909】

実施例126: 3-(1-(4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾル-4-イル)アニリン

30

【0910】

【化313】



【0911】

2-(4-ヨード-1H-イミダゾル-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン¹ (0.048 g、0.1 mmol)、3-アミノフェニル硼酸 (0.023 g、0.15 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.011 g、0.01 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.2 mL、4 mmol) を、4 mL の DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程6に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.011 g、24%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 11.37 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6

40

50

. 73 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.1 (s, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{20}H_{12}F_6N_6$ $[M+H]^+$: 451.10。Found: 451.0。

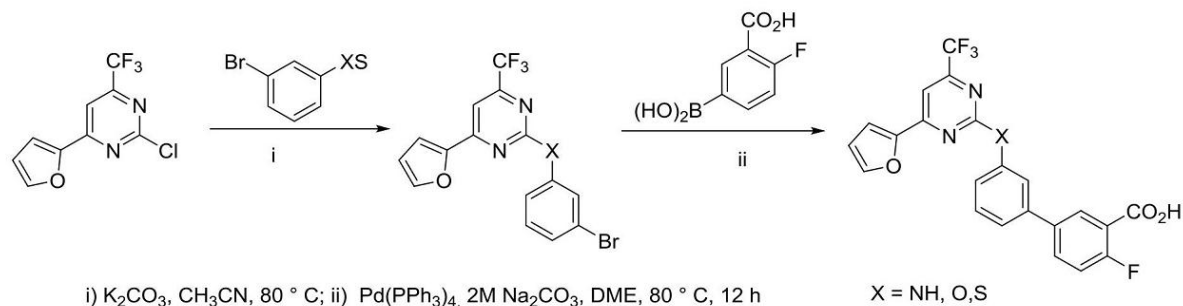
【0912】

4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニルカルボン酸誘導体の調製のための一般的な合成スキーム

【0913】

【化314】

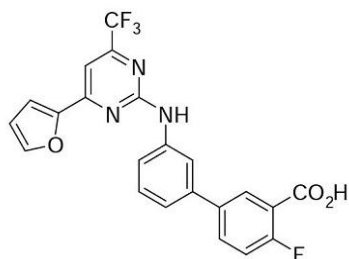
模式図16



実施例127: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)ビフェニル-3-カルボン酸

【0914】

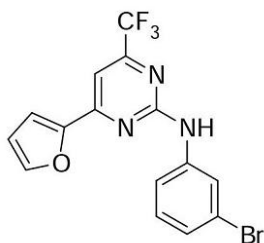
【化315】



工程1: N-(3-ブロモフェニル)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン

【0915】

【化316】



【0916】

炭酸カリウム (0.103 g, 0.75 mmol) を、 CH_3CN (5 mL) 中の 2-クロロ-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.124 g, 0.5 mmol) および 3-ブロモアニリン (0.129 g, 0.75 mmol) の溶液に加えた。80 °C で 12 時間攪拌した後に、有機相を減圧下で蒸発させ、粗製物質を、水と CH_2Cl_2 との間で分割した。水層を、 CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) で抽出した。有機質層を、1 N の HCl (5 mL) で洗浄し、その後、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、N-(3-ブロモフェニル)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン (0.158 g, 82%) を得た。粗製生成物

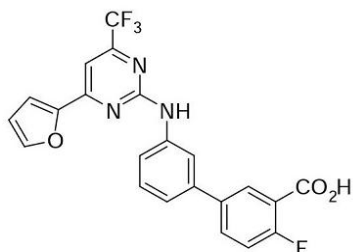
を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。LRMS (ESI) calcd. for $C_{15}H_9BrF_3N_3O$ $[M+H]^+$: 383.98, 385.97。Found: 384.0, 386.0。

【0917】

工程2: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)ビフェニル-3-カルボン酸

【0918】

【化317】



10

【0919】

2N-(3-ブロモフェニル)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン (0.155 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-5-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.060 g、0.04 mmol) および 2M の Na_2CO_3 (0.8 mL、4 mmol) を、DME 中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7 に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物 (0.088 g、49%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90–7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.77 (m, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $C_{22}H_{13}F_4N_3O_3$ $[M+H]^+$: 444.08。Found: 444.0。

20

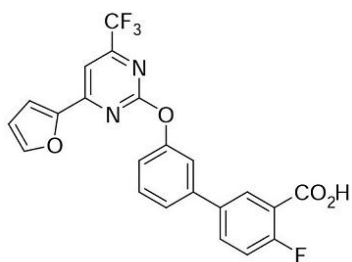
30

【0920】

実施例 128: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-カルボン酸

【0921】

【化318】

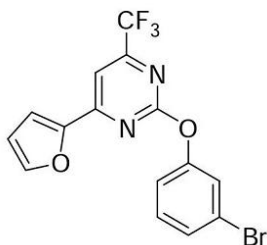


40

工程1: 2-(3-ブロモフェノキシ)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

【0922】

【化 3 1 9】



【0 9 2 3】

炭酸カリウム (0.103 g、0.75 mmol) を、CH₃CN (5 mL) 中の 2-クロロ-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.124 g、0.5 mmol) および 3-ブロモフェノール (0.129 g、0.75 mmol) の溶液に加えた。80℃で2時間攪拌した後に、有機相を減圧下で蒸発させ、粗製物質を、水とCH₂Cl₂との間で分割した。水層を、CH₂Cl₂ (3×15 mL) で抽出した。有機質層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発させて、2-(3-ブロモフェノキシ)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.192 g、定量) を得た。粗製生成物を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。LRMS (ESI) calcd. for C₁₅H₈BrF₃N₂O₂ [M+H]⁺: 384.97, 386.99. Found: 385.0, 387.07.

10

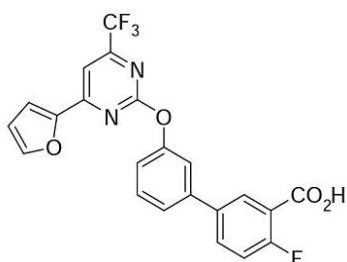
【0 9 2 4】

工程2: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルオキシ)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0 9 2 5】

【化 3 2 0】



30

【0 9 2 6】

2-(3-ブロモフェノキシ)-4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.154 g、0.4 mmol)、5-ボロノ-5-フルオロ安息香酸 (0.110 g、0.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム (0) (0.060 g、0.04 mmol) および 2MのNa₂CO₃ (0.8 mL, 4 mmol) を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例69、工程7に記載される基本手順に従って処理し、オフホワイト固形物 (0.09 g、51%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09 (dd, J = 2.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H). LRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₁₂F₄N₂O₄ [M+H]⁺: 445.07. Found: 445.0.

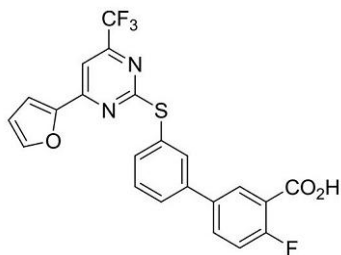
40

【0 9 2 7】

実施例129: 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルチオ)ビフェニル-3-カルボン酸

【0 9 2 8】

【化 3 2 1】

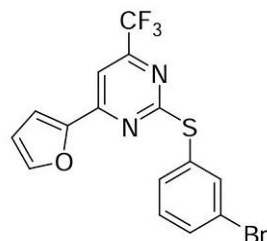


工程 1：2-（3-ブロモフェニルチオ）-4-（フラン-2-イル）-6-（トリフル
オロメチル）ピリミジン

10

【0 9 2 9】

【化 3 2 2】



20

【0 9 3 0】

炭酸カリウム（0.103 g、0.75 mmol）を、 CH_3CN （5 mL）中の 2-クロロ-4-（フラン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン（0.124 g、0.5 mmol）および 3-ブロモベンゼンチオール（0.08 mL、0.75 mmol）の溶液に加えた。80℃で2時間攪拌した後に、有機相を減圧下で蒸発させ、粗製物質を、水と CH_2Cl_2 との間で分割した。水層を、 CH_2Cl_2 （3×15 mL）で抽出した。有機質層を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させて、2-（3-ブロモフェニルチオ）-4-（フラン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン（0.190 g、94%）を得た。粗製生成物を、さらなる精製なしで次の工程に使用した。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.94, 402.94. Found: 401.0, 403.0.

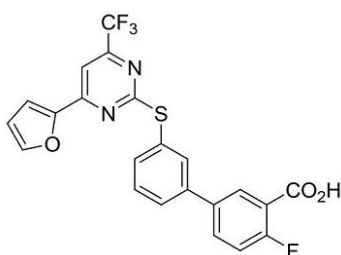
30

【0 9 3 1】

工程 2：フルオロ-3'-（4-（フラン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イルチオ）ビフェニル-3-カルボン酸

【0 9 3 2】

【化 3 2 3】



40

【0 9 3 3】

2-（3-ブロモフェニルチオ）-4-（フラン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン（0.161 g、0.4 mmol）、5-ボロノ-5-フルオロ安息香酸（0.110 g、0.6 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィン・パラジウム（0）（0.060 g、0.04 mmol）および 2Mの Na_2CO_3 （0.8 mL、4 mmol）を、DME中に溶解した。その後、反応混合物を、実施例 69、工程 7に記載される基本手順に従って処理し、黄色固形物（0.120 g、65%）として表題化合

50

物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70–7.68 (m, 3H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 461.05。Found: 460.85。

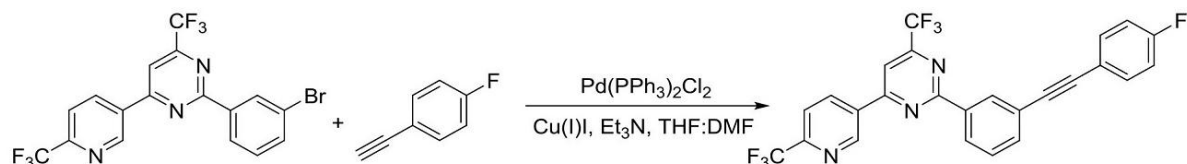
【0934】

実施例130: 2-(3-(4-フルオロフェニル)エチニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン

【0935】

【化324】

模式図17



【0936】

THF:DMF (1:1、2 mL) 中の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.004 g、0.006 mmol)、ヨウ化銅 (0.002 g、0.009 mmol) およびトリエチルアミン (0.03 mL、0.24 mmol) の攪拌した混合物に、3-ブロモフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン (0.025 g、0.06 mmol) を加えた。結果として生じた反応混合物に、10 分間 N_2 を散布し、4-フルオロフェニルアセチレン (0.021 g、0.18 mmol) を反応混合物に加えた。結果として生じた茶色溶液を、2 時間還流まで加熱した。冷却後、反応混合物を、EtOAc で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を HPLC によって精製して、白色固形物 (0.006 g、21%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.77 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 3H), 7.58 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)。LRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 488.09。Found: 488.0。

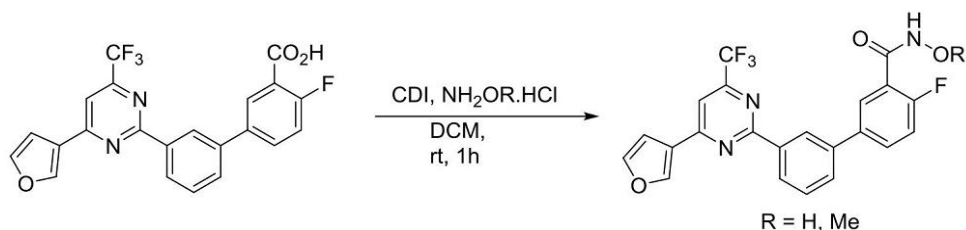
【0937】

4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N-ヒドロキシ/N-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド誘導体の合成のための一般的なスキーム

【0938】

【化325】

模式図18



10

20

30

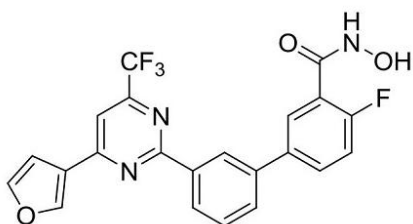
40

50

実施例 131：4-フルオロ-3'-（4-（フラン-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【0939】

【化326】



10

【0940】

DCM (2 mL) 中の 4-フルオロ-3'-（4-（フラン-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ビフェニル-3-カルボン酸 (0.043 g、0.1 mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (0.018 g、0.11 mmol) を加えた。結果として生じた混合物を、1 時間室温で攪拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.011 g、0.150 mmol) を、同じ反応混合物に加え、攪拌をもう 1 時間継続し、その後、溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物を逆相 HPLC によって精製し、無色固形物 (0.028 g、63.2%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91–7.84 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H)。LC-MS (ESI) calculated for C₂₂H₁₃F₄N₃O₃ [M+H]⁺: 444.36。Found: 440.0。

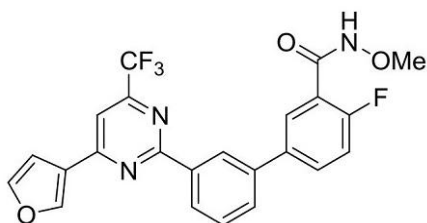
20

【0941】

実施例 132：4-フルオロ-3'-（4-（フラン-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-N-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【0942】

【化327】



30

【0943】

適切な出発物質を用いる 4-フルオロ-3'-（4-（フラン-3-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-N-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (実施例 127) のために記載される類似した方法で、表題化合物を、無色固形物 (0.037 g、81%) として調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 11.67 (s, 1H), 8.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.89–7.68 (m, 4H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 3.72 (s, 3H)。LC-MS (ESI) calculated for C₂₃H₁₅F₄N₃O₃ [M+H]⁺: 458.38。Found: 458.0。

40

50

【0944】

実施例133：3-(4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-5(4H)-オン

【0945】

【化328】

模式図19

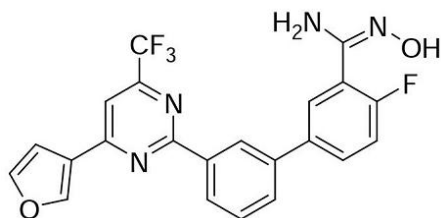


10

工程1：4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシミドアミド

【0946】

【化329】



20

【0947】

4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル (1 g, 2.443 mmol) およびヒドロキシルアミン (50%の水溶液、0.28 mL) を、EtOH (10 mL) 中で得て、AcOH (数滴) の存在下で30分間還流させ、冷却し、水で希釈した。沈澱した4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシミドアミドを、濾過によって回収し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル、4：1) によって精製し、白色固形物 (0.51 g, 47.2%) として望ましい化合物を得た。LC-MS (ESI) calcd for $C_{22}H_{14}F_4N_4O_2$ [M+H]⁺: 443.38. Found: 443.00.

30

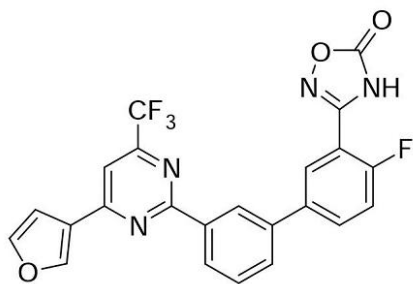
【0948】

工程2：3-(4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-5(4H)-オン

40

【0949】

【化 3 3 0】



【0950】

4-フルオロ-3'-((4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシミドアミド (0.150 g、0.339 mmol)、カルボニルジイミダゾール (0.082 g、0.509 mmol) および DBU (0.206 g、1.356 mmol) の混合物を、ジオキサン (5 mL) 中で得て、3 時間還流で加熱した。過剰な溶媒を、真空下で除去し、水で希釈し、希 HCl で pH 4-5 に調節し、酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機質層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、その後、減圧下の溶媒の除去によって、粗製生成物を得て、これを、逆相 HPLC によって精製し、白色固形物 (0.085 g、53.5%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 2.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。LC-MS (ESI) calcd for C₂₃H₁₂F₄N₄O₃ [M+H]⁺: 469.37。Found: 469.0。

【0951】

実施例 134: 3-((4-フルオロ-3'-((4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-チオン

【0952】

【化 3 3 1】

模式図 20



【0953】

アセトニトリル (5 mL) 中の 4-フルオロ-3'-((4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシミドアミド (0.100 g、0.226 mmol)、チオカルボニルジイミダゾール (0.06 g、0.339 mmol) および DBU (0.138 g、0.904 mmol) の混合物を、4 時間室温で攪拌した。過剰な溶媒を、真空下で除去し、水で希釈し、希 HCl で pH 4-5 に調節し、酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機質層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、その後、減圧下の溶媒の除去によって、粗製生成物を得て、これを、逆相 HPLC によって精製し、白色固形物

(0.08 g, 73.1%) として表題化合物を得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 2.8$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.06–8.03 (m, 1H), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。LC-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.42。Found : 485.0。

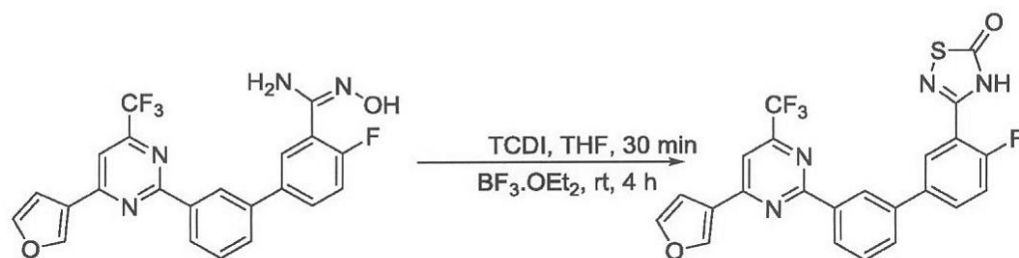
【0954】

実施例 135 : 3-(4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5(4H)-オン

【0955】

【化332】

模式図21



【0956】

THF (5 mL) 中の 4-フルオロ-3'-(4-(フラン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシミドアミド (0.15 g, 0.339 mmol) とチオカルボニルジイミダゾール (0.072 g, 0.407 mmol) の混合物を、室温で 30 分間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機相を水で洗浄し、濃縮した。残留物を THF (5 mL) 中で再溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.241 g, 1.7 mmol) を加えて、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機質層を 1 N の HCl で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を除去し、その後逆相 HPLC を行って、黄色固形物として表題化合物 (0.1 g, 60.9%) を得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.96–7.90 (m, 4H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.39 (s, 1H)。LC-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.42。Found : 485.0。

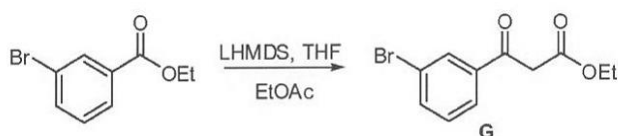
【0957】

中間体 G-R の合成

エチル 3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロパノアート (G)

【0958】

【化333】



【0959】

THF (10 mL) 中の 1.3 M の LHMDs (25 mL, 32.7 mmol) の撹拌

溶液に、不活性雰囲気の下、 -78°C で、EtOAc (1.9 g、21.8 mmol) を加えた。15分間攪拌した後、エチル 3-ブロモ安息香酸 (5 g、21.8 mmol) を加え、攪拌を2時間持続し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応物を水性 NH_4Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、4%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、茶色の油としてそのエノール形との混合物として、化合物G (4.5 g、76.9%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : δ 8.07 (s、1H)、7.86 (d、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.73–7.69 (m、1H)、7.37 (t、 $J=7.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.28–4.26 (m、2H)、3.92 (s、2H)、1.24 (t、 $J=6.2\text{ Hz}$ 、3H)。MS (ESI) : m/z 298.8 $[\text{M}-1]$ 。

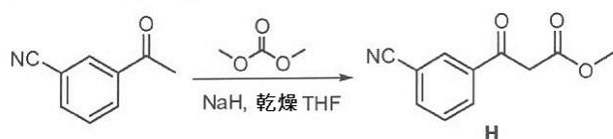
10

【0960】

メチル 3- (3-シアノフェニル) -3-オキソプロパノアート (H)

【0961】

【化334】



20

【0962】

不活性雰囲気下の乾燥THF (30 mL) 中の3-アセチルベンズニトリル (1 g、6.89 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%) (326 mg、13.5 mmol) を 0°C で一部ずつ加え、その後炭酸ジメチル (1.24 g、13.7 mmol) を加えた。反応混合物を 60°C に加熱し、7時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を希 HCl (2 mL) でクエンチし、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、10%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、浅黄色の液体としてそのエノール形 (950 mg、67.8%) の混合物として、化合物Hを得た。 ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.40 (s、1H)、8.31–8.22 (m、1H)、8.19–8.12 (m、1H)、7.77–7.75 (m、1H)、4.29 (s、2H)、3.64 (s、1H)。MS (ESI) : m/z 204 $[\text{M}+1]^+$ 。

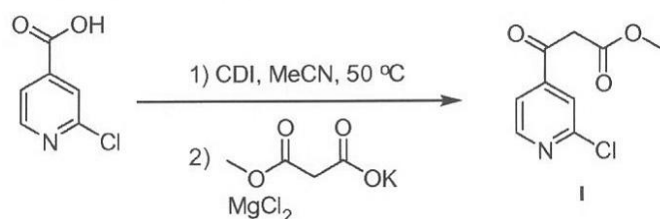
30

【0963】

メチル 3- (2-クロロピリジン-4-イル) -3-オキソプロパノアート (I)

【0964】

【化335】



40

【0965】

ACN (30 mL) 中の2-クロロイソニコチン酸 (5 g、31.7 mmol) の溶液に、CDI (11.6 g、71.4 mmol) を加え、混合物を 25°C で1時間攪拌した。その後、カリウム3-メトキシ-3-オキソプロパノアート (5.4 g、31.7 mmol) と MgCl_2 (2.9 g、31.7 mmol) を加え、混合物を 25°C で12時間

50

撈拌した。溶媒の除去後、残留物をEtOAc (20 mL×3)で抽出した。有機質層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物I (4.2 g、収率：58.3%)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 12.32 (s、1H)、8.63 (d、J=4.8 Hz、2H)、8.52 (d、J=5.2 Hz、1H)、7.93 (s、2H)、7.87 (s、1H)、7.79-7.84 (m、1H)、6.22 (s、1H)、4.22-4.28 (m、4H)、4.10-4.15 (m、4H)、4.01-4.08 (m、2H)、1.98 (s、3H)、1.25-1.29 (m、3H)、1.20-1.23 (m、6H)。

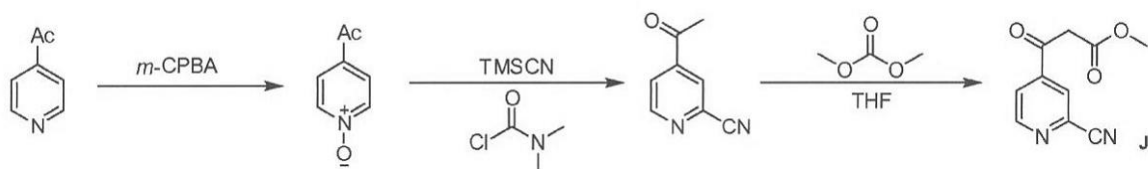
【0966】

メチル3-(2-シアノピリジン-4-イル)-3-オキソプロパノアート(J)

10

【0967】

【化336】



【0968】

DCM (150 mL)中の1-(ピリジン-4-イル)エタノン(10 g、82.5 mmol)の溶液に、m-CPBA (19 g、90.8 mmol)を加えた。反応混合物を16時間、還流下で撈拌した。溶媒の除去後、残留物をMTBEで洗浄し、1-(ピリジン-4-イル)エタノンN-オキシド(10 g、収率：88%)を得た。

20

【0969】

DCM (8 mL)中の1-(ピリジン-4-イル)エタノンN-オキシド(0.5 g、3.65 mmol)の溶液に、TMSCN (398 mg、4.01 mmol)を加えた。5分間の撈拌後、ジメチルカルバモイルクロリド(431 mg、4.01 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間撈拌した。10%の水性K₂CO₃ (10 mL)を加え、水層をDCM (8 mL×3)で抽出した。有機質層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-アセチルピコリノニトリル(200 mg、38%)を得た。LC/MS：147.1 (M+1)

30

【0970】

THF (20 mL)中のt-BuOK (615 mg、5.48 mmol)の溶液に、THF (20 mL)中の4-アセチルピコリノニトリル(400 mg、2.74 mmol)の溶液を加えた。炭酸ジメチルエステル(493 mg、5.48 mmol)を加え、反応物を室温で1時間撈拌し、その後60℃で3時間加熱した。反応物を酢酸エチル(30 mL)と水性NH₄Cl (30 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。有機質層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(PE：EA=100：1~5：1)により精製して、化合物J (170 mg、30%)を得た。LC/MS：204.6 (M+1)。

【0971】

40

エチル3-(3-ヒドロキシフェニル)-3-オキソプロパノアート(K)

【0972】

【化337】



【0973】

不活性雰囲気下の乾燥THF (50 mL)中の3-ヒドロキシアセトフェノン(3 g、

50

22.03 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%) (3.17 g、0.13 mmol) を 0℃ で一部ずつ加えた。10 分間の攪拌後、反応混合物を室温に暖め、炭酸ジエチル (3.9 g、33.05 mmol) を加え; 70℃ に加熱し、12 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 15% の EtOAc/ヘキサン] により精製して、無色の液体として化合物 K (2.4 g、52%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.84 (s、1H)、7.40–7.28 (m、3H)、7.07–7.04 (m、1H)、4.11–4.08 (m、4H)、1.19–1.15 (m、3H)。

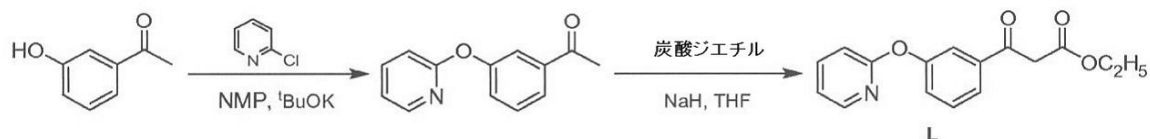
10

【0974】

エチル 3-オキソ-3-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)プロパノアート (L)

【0975】

【化338】



20

【0976】

工程 1: 1-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)エタノン

不活性雰囲気下の N-メチルピロリジノン中の 3-ヒドロキシアセトフェノン (3 g、22.03 mmol) の攪拌溶液に、室温で、2-クロロピリジン (10 mL)、及びカリウムターシャリブトキシド (4.94 g、44.06 mmol) を加えた。反応混合物を 150℃ に加熱し、24 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を 10% の NaOH 溶液 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 20% の EtOAc/ヘキサン] により精製して、無色の液体として 1-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)エタノン (1.9 g、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.15–8.14 (m、1H)、7.89–7.88 (m、1H)、7.81–7.80 (m、1H)、7.64–7.63 (m、1H)、7.57 (t、J=8.0 Hz、1H)、7.40–7.39 (m、1H)、7.17–7.14 (m、1H)、7.09–7.08 (m、1H)、2.58 (s、3H)。

30

【0977】

工程 2: エチル 3-オキソ-3-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)プロパノアート (F)

40

不活性雰囲気の下での乾燥 THF (7 mL) 中の 1-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)エタノン (100 mg、0.46 mmol) の攪拌溶液に、0℃ で NaH (60%) (33.8 mg、1.4 mmol) を一部ずつ加えた。10 分間の攪拌後、反応混合物を室温に暖め、炭酸ジエチル (83.1 mg、0.70 mmol) を加え; 60–70℃ に加熱し、6 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 12% の EtOAc/ヘキサン] により精製して、無色の液体として中間体 F (50 mg、38%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): δ

50

8.14–8.13 (m, 1H)、7.90–7.86 (m, 1H)、7.80–7.79 (m, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.44 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.17–7.14 (m, 1H)、7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、4.18 (s, 2H)、4.12–4.08 (m, 2H)、1.15 (s, 3H)。

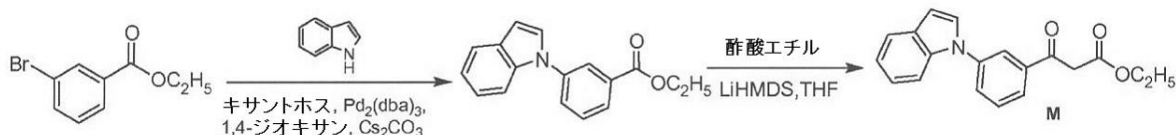
【0978】

エチル 3- (3- (1H-インドル-1-イル) フェニル) -3-オキソプロパノアート (M)

【0979】

【化339】

10



【0980】

工程1：エチル 3- (1H-インドル-1-イル) ベンゾアート

不活性雰囲気下の1, 4-ジオキサン (200 mL) 中の1H-インドール (3 g、25.60 mmol) の攪拌溶液に、室温で、エチル 3-ブロモベンゾアート (5.86 g、25.60 mmol)、炭酸セシウム (14.98 g、46.09 mmol)、キサントホス (663.7 mg、1.28 mmol) を加え、30分間アルゴンでパージした。その後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (937.9 mg、1.02 mmol) を加え、更に30分間再び脱気し、60℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：5%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、無色の液体としてエチル 3- (1H-インドル-1-イル) ベンゾアート (1.3 g、19%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.06–8.04 (m, 1H)、7.98–7.96 (m, 1H)、7.89–7.87 (m, 1H)、7.76–7.67 (m, 3H)、7.56–7.52 (m, 1H)、7.25–7.15 (m, 2H)、6.75–6.73 (m, 1H)、4.39–6.73 (m, 1H)、4.39–4.32 (m, 2H)、1.34 (s, 3H)。

20

30

【0981】

工程2：エチル 3- (3- (1H-インドル-1-イル) フェニル) -3-オキソプロパノアート (M)

不活性雰囲気下のTHF (20 mL) 中の1.49 MのLiHMDS (5.78 mL、8.64 mmol) の攪拌溶液に、-78℃で酢酸エチル (331.6 mg、3.76 mmol) を加えた。10分間の攪拌後、エチル 3- (1H-インドル-1-イル) ベンゾアート (1 g、3.76 mmol) を加え、攪拌を4時間持続した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水性 NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：10%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、茶色の油として化合物M (550 mg、48%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.12–8.11 (m, 1H)、8.10–7.90 (m, 2H)、7.77–7.73 (m, 2H)、7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.24–7.14 (m, 2H)、6.76–6.74 (m, 1H)、4.31 (s, 2H)、4.16–4.11 (m, 2H)、1.18 (s, 3H)。

40

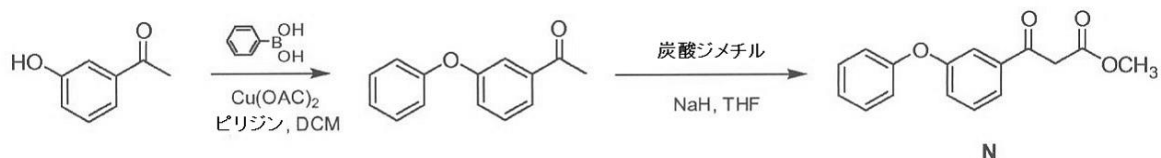
【0982】

メチル 3-オキソ-3- (3-フェノキシフェニル) プロパノアート (N)

【0983】

50

【化 3 4 0】



【0 9 8 4】

工程 1：1－（3－フェノキシフェニル）エタノン

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 （25 mL）中のモレキュラーシーブ（5 g）の攪拌混合物に、室温で、3－ヒドロシアセトフェノン（500 mg、3.672 mmol）、フェニルボロン酸（896.0 mg、7.34 mmol）、酢酸銅（1.46 g、7.34 mmol）、及びピリジン（1.45 g、18.36 mmol）を加え、48 時間 N_2 の下で攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：5%の EtOAc ／ヘキサン〕により精製して、無色の液体として 1－（3－フェノキシフェニル）エタノン（350 mg、45%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 7.75－7.73（m、1 H）、7.56－7.52（m、1 H）、7.52－7.48（m、1 H）、7.45－7.41（m、2 H）、7.30－7.29（m、1 H）、7.17－7.07（m、1 H）、7.06－7.04（m、2 H）、2.56（s、3 H）。

【0 9 8 5】

工程 2：メチル 3－オキソ－3－（3－フェノキシフェニル）プロパノアート（N）

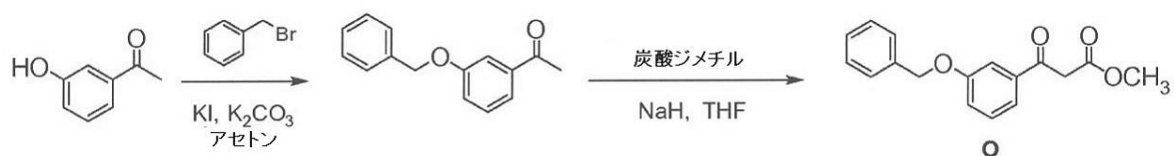
不活性雰囲気下の乾燥 THF（20 mL）中の 1－（3－フェノキシフェニル）エタノン（500 mg、2.35 mmol）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（141.5 mg、5.89 mmol、60%）を、0℃で一部ずつ加えた。10 分間の攪拌後、炭酸ジメチル（531.1 mg、5.89 mmol）を加え、室温に暖めて、結果として生じる溶液を 60－70℃で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を 10%の HCl 溶液（20 mL）でクエンチし、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：7%の EtOAc ／ヘキサン〕により精製して、無色の液体として化合物 N（300 mg、47%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： δ 7.65（d、 $J=7.6$ Hz、1 H）、7.55－7.46（m、1 H）、7.44－7.38（m、1 H）、7.37－7.33（m、1 H）、7.25－7.23（m、1 H）、7.22－7.11（m、2 H）、7.02（d、 $J=8.4$ Hz、2 H）、3.96（s、2 H）、3.74（s、3 H）。

【0 9 8 6】

メチル 3－（3－（ベンジルオキシ）フェニル）－3－オキソプロパノアート（O）

【0 9 8 7】

【化 3 4 1】



【0 9 8 8】

工程 1：1－（3－（ベンジルオキシ）フェニル）エタノンの合成

不活性雰囲気下のアセトン（25 mL）中の 3－ヒドロシアセトフェノン（1 g、7.35 mmol）の攪拌溶液に、室温で、ヨウ化カリウム（244.1 mg、1.47 m

mol)、炭酸カリウム(2.02g、14.70mmol)、及び臭化ベンジル(1.5g、8.82mmol)を加えた。反応混合物を70℃で加熱し、20時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出:7%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、無色の液体として1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エタノン(1.6g、69%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 7.55–7.51(m、2H)、7.45–7.25(m、7H)、5.16(s、2H)、2.55(s、3H)。

10

【0989】

工程2:メチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパノアート(O)

不活性雰囲気下の乾燥THF(15mL)中の1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エタノン(500mg、2.21mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(132.7mg、5.53mmol、60%)を、0℃で一部ずつ加えた。10分間の攪拌後、炭酸ジメチル(498.2mg、5.53mmol)を加え、室温に暖めて、結果として生じる溶液を60–70℃で12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を10%のHCl溶液(20mL)でクエンチし、水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出:5%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、無色の液体として化合物O(500mg、80%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 7.55–7.51(m、2H)、7.48–7.45(m、3H)、7.42–7.40(m、2H)、7.38–7.32(m、2H)、5.18(s、2H)、4.20(s、2H)、3.64(s、3H)。

20

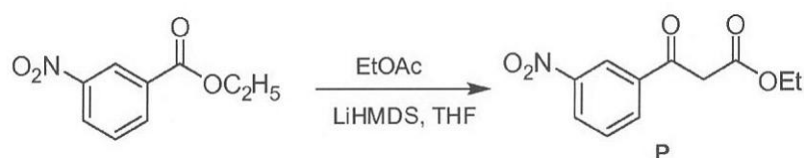
【0990】

エチル3-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロパノアート(P)

【0991】

30

【化342】



【0992】

不活性雰囲気下の乾燥THF(20mL)中のLiHMDS(9.84g、58.97mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、-78℃で酢酸エチル(2.25g、25.6mmol)を滴下で加えた。30分間攪拌した後、エチル3-ニトロ安息香酸(5g、25.6mmol)を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水性NH₄Cl溶液(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出:10%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイトの固形物として化合物P(4g、67.56%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 8.46–8.44(m、1H)、8.30–8.29(m、1H)、8.09–8.08(m、1H)、7.71(t、J=8.0Hz、1H)、4.31–4.04(m、2H)、4.24(s、2H)、1.35–1.25(m、3H)。

40

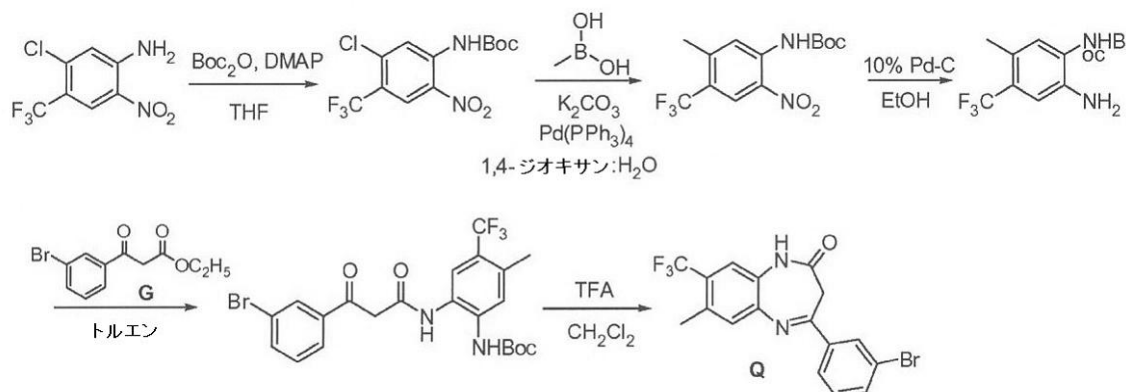
50

【0993】

4-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ
[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(Q)

【0994】

【化343】



10

【0995】

工程1: tert-ブチル5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート

THF(20 mL)中の5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン(1.3 g、5.42 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でBoc無水物(1.77 g、8.12 mmol)、その後DMAP(198 mg、1.62 mmol)を加えた。結果として生じる反応混合物を室温に暖め、2時間攪拌した。(TLCによる)出発物質の消耗後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製材料を5%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固形物としてtert-ブチル5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート(1.3 g、70.7%)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): δ 9.88 (bs, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、1.54 (d, J=9.5 Hz, 9H)。MS(ESI): 339 [M-1]。

20

【0996】

工程2: tert-ブチル5-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート

1,4-ジオキサン:H₂O(20 mL、4:1)の中のtert-ブチル5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート(1.3 g、3.82 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温でメチル硼酸(0.228 g、3.82 mmol)とK₂CO₃(1.58 g、11.47 mmol)を加えた。反応混合物を30分間アルゴンで脱気し、その後Pd(PPh₃)₄(0.44 g、0.38 mmol)を加え、更に30分間再び脱気した。結果として生じる反応混合物を100℃に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトのベッドに通して濾過し、固形物を除去した。その後、濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製材料を5%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固形物としてtert-ブチル5-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート(1 g、81.9%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 9.86 (bs, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、2.55 (s, 3H)、1.54 (d, J=7.6 Hz, 9H)。

40

【0997】

工程3: tert-ブチル2-アミノ-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート

EtOH(20 mL)中のtert-ブチル5-メチル-2-ニトロ-4-(トリフル

50

オロメチル) フェニルカルバマート (1.0 g、2.94 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温で10%のPdC (5 mg) を加えた。結果として生じる反応混合物を室温で2時間、H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) の下で攪拌した。反応混合物をセライトパッドに通じて濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色固形物としてtert-ブチル2-アミノ-5-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニルカルバマート (0.7 g、82.4%) を得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : δ 7.41–7.39 (m、1H)、7.03 (s、1H)、6.42 (br s、1H、Exc)、3.58 (br s、2H、Exc)、2.35 (s、3H)、1.52 (s、9H)。MS (ESI) : m/z 291.1 [M+1]⁺。

【0998】

工程4 : tert-ブチル2-(3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニルカルバマート

トルエン (20 mL) 中のtert-ブチル2-アミノ-5-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニルカルバマート (0.9 g、3.10 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温で化合物G (0.92 g、3.10 mmol) を加えた。結果として生じる反応混合物を110℃で12時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製材料をヘキサン (50 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物としてtert-ブチル2-(3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニルカルバマート (0.9 g、56.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.75 (bs、1H)、8.68 (bs、1H)、8.14 (s、1H)、8.01 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.89 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.81 (s、1H)、7.76–7.72 (m、1H)、7.56–7.49 (m、1H)、4.22 (s、2H)、2.39 (s、3H)、1.48 (d、J=6.0 Hz、9H)。MS (ESI) : m/z 513 [M-2]。

【0999】

工程5 : 4-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン (Q)

CH₂Cl₂ (20 mL) 中のtert-ブチル2-(3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニルカルバマート (0.9 g、1.74 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でTFA (9 mL) を加えた。結果として生じる反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を水性NaHCO₃ 溶液 (10 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として化合物Q (0.6 g、86.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.71 (bs、1H)、8.24 (s、1H)、8.06 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.79 (d、J=6.0 Hz、1H)、7.55–7.50 (m、3H)、3.58 (s、2H)、2.45 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 399 [M+2]⁺。

【1000】

4-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン (R)

【1001】

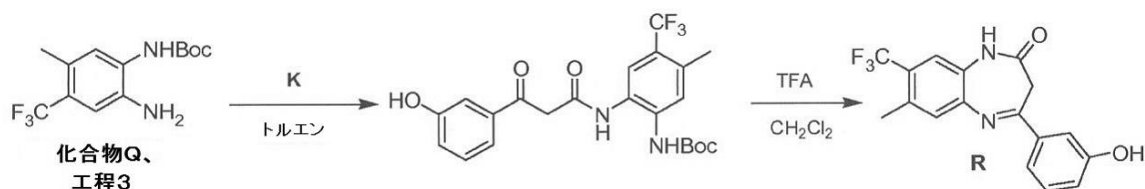
10

20

30

40

【化 3 4 4】



【1 0 0 2】

工程1：tert-ブチル 2-（3-（3-ヒドロキシフェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマート

不活性雰囲気下のトルエン（20 mL）中の tert-ブチル 2-アミノ-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマート（1 g、3.44 mmol）の攪拌溶液に、室温で化合物 K（717.24 mg、3.44 mmol）を加えた。反応混合物を 120℃ に加熱し、15 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル（2×10 mL）で粉碎し、無色の液体として tert-ブチル 2-（3-（3-ヒドロキシフェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマート（1.3 g、83%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 14.02（m、1H）、9.73（s、1H）、7.88（s、1H）、7.83（s、1H）、7.73（s、1H）、7.47（d、J=8.0 Hz、1H）、7.38-7.34（m、1H）、6.92-6.89（m、1H）、4.14（s、2H）、2.50-2.49（s、3H）、1.49（s、9H）。

【1 0 0 3】

工程2：4-（3-ヒドロキシフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（R）

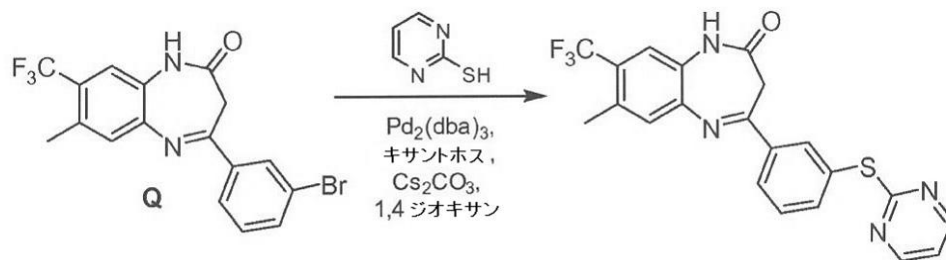
不活性雰囲気下の DCM（20 mL）中の tert-ブチル 2-（3-（3-ヒドロキシフェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマート（1.3 g、2.87 mmol）の攪拌溶液に、0℃ で TFA（4 mL）を加えた。反応混合物を室温に暖め、6 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（40 mL）で希釈し、DCM（3×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 溶液（2×20 mL）、水（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をエーテル（2×15 mL）で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物 R（900 mg、94%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 10.64（s、1H）、9.74（s、1H）、7.50-7.49（m、2H）、7.48（s、1H）、7.33（t、J=8.0 Hz、1H）、6.96（d、J=9.0 Hz、1H）、3.49-3.38（m、2H）、2.44（s、3H）。MS（ESI）：m/z 335 [M+1]⁺ HPLC：98.2%。

【1 0 0 4】

実施例 136：7-メチル-4-（3-（ピリミジン-2-イルチオ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

【1 0 0 5】

【化 3 4 5】



【1 0 0 6】

10

不活性雰囲気下の1, 4-ジオキサン(10 mL)中の化合物Q(300 mg、0.75 mmol)の攪拌溶液に、室温で、ピリミジン-2-チオール(84 mg、0.75 mmol)、炭酸セシウム(443 mg、1.36 mmol)、キサントホス(19.6 mg、0.03 mmol)を加え、45分間アルゴンでパージした。その後、Pd₂(dba)₃(27.7 mg、0.03 mmol)を加え、更に10分間再びパージし；反応混合物を100℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：40%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物(250 mg、77%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 10.70(s、1H)、8.61–8.60(m、2H)、8.29–8.28(m、1H)、8.15(d、J=8.4 Hz、1H)、7.81(d、J=7.6 Hz、1H)、7.66(t、J=8.0 Hz、1H)、7.49(d、J=8.0 Hz、2H)、7.26(t、J=4.8 Hz、1H)、3.61–3.59(m、2H)、2.49(s、3H)。

20

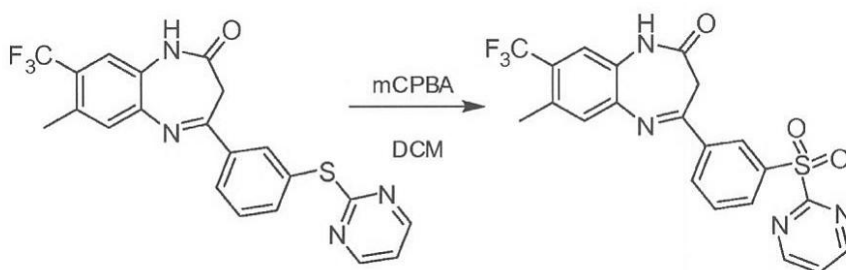
【1 0 0 7】

実施例137：7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルスルホニル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1 0 0 8】

30

【化 3 4 6】



【1 0 0 9】

40

不活性雰囲気下のCH₂Cl₂(7 mL)中の7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(実施例136)(50 mg、0.11 mmol)の攪拌溶液に、m-クロロ過安息香酸(50 mg、0.29 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温に暖め、2時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(15 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×15 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃溶液(15 mL)、水(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：80%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物(5 mg、9%)を得た。¹H

50

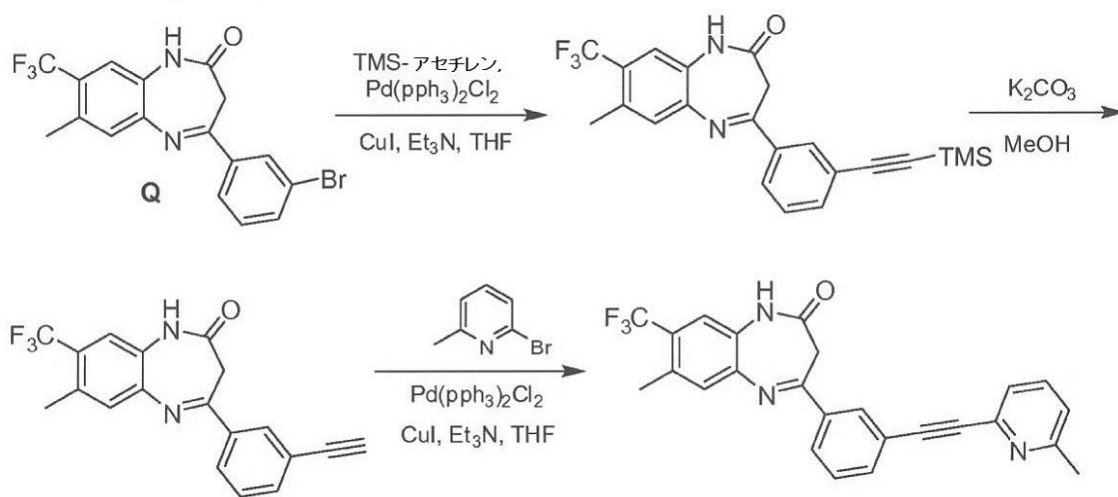
NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.75 (s、1H)、9.05–9.04 (m、2H)、8.62 (s、1H)、8.44 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、8.19 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.89 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.81 (t、 $J=4.8$ Hz、1H)、7.53 (d、 $J=11.6$ Hz、2H)、3.64 (s、2H)、2.50 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 461 $[M+1]^+$ HPLC : 90.0%。

【1010】

実施例 138 : 7-メチル-4-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)エチニル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン

【1011】

【化347】



【1012】

工程 1 : 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン

不活性雰囲気下の THF (3 mL) 中の化合物 Q (200 mg、0.50 mmol) の攪拌溶液に、室温で、TMS-アセチレン (98 mg、1.00 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.6 mg、0.02 mmol)、ヨウ化銅 (2 mg、0.01 mmol)、及びトリエチルアミン (228 mg、2.26 mmol) を加え、20 分間アルゴンでパージした。その後、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17.6 mg、0.02 mmol) を反応混合物に加え、15 分間再びパージし、60℃に加熱し、25 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を 5% のクエン酸溶液 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出 : 5% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、オフホワイト固形物として 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン (170 mg、82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.70 (s、1H)、8.11–8.08 (m、2H)、7.67–7.64 (m、1H)、7.57 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.54–7.49 (m、2H)、3.60 (s、2H)、2.50 (s、3H)、0.26 (s、9H)。

【1013】

工程 2 : 4-(3-エチニルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン

不活性雰囲気下のメタノール (3 mL) 中の 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-

10

20

30

40

50

－４－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、炭酸カリウム（６６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温に暖め、４５分間攪拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、 CH_2Cl_2 （３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として粗製の４－（３－エチニルフェニル）－７－メチル－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（７８ｍｇ）を得た。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ １０．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．７９（ｄ、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．６８（ｔ、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．６１－７．５９（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｓ、１Ｈ）、３．６８（ｓ、２Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）。

10

【１０１４】

工程３：７－メチル－４－（３－（６－メチルピリジン－２－イル）エチニル）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン

不活性雰囲気下のＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（３－エチニルフェニル）－７－メチル－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（７８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、室温で、２－ブロモ－６－メチルピリジン（７８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．８ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１０３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加え、２０分間アルゴンでパージした。その後、 $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_2\text{Cl}_2$ （８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、１５分間再びパージし；６０℃に加熱し、２５時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を５％のクエン酸溶液（５ｍＬ）で希釈し、 EtOAc （２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：３０％の EtOAc ／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（６ｍｇ、６％）を得た。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ １０．７２（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．１６－８．１４（ｍ、１Ｈ）、７．８０－７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．６４（ｔ、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．５２－７．５０（ｍ、３Ｈ）、７．３１（ｄ、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、３．６２（ｓ、２Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）。MS（ESI）： m/z ４３４ $[\text{M}+1]^+$ HPLC：９３．９％。

20

30

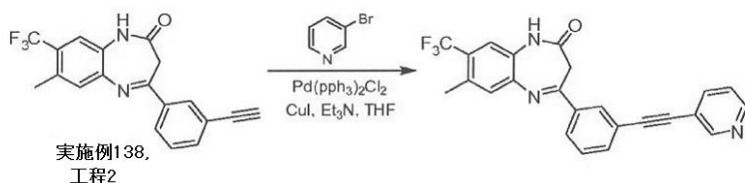
【１０１５】

実施例１３９：７－メチル－４－（３－（ピリジン－３－イルエチニル）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン

40

【１０１６】

【化３４８】



【１０１７】

不活性雰囲気下のＴＨＦ（５ｍＬ）中の、実施例１３８の工程２の化合物（５６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、室温で、３－ブロモピリジン（５１ｍｇ、０．３２ｍ

50

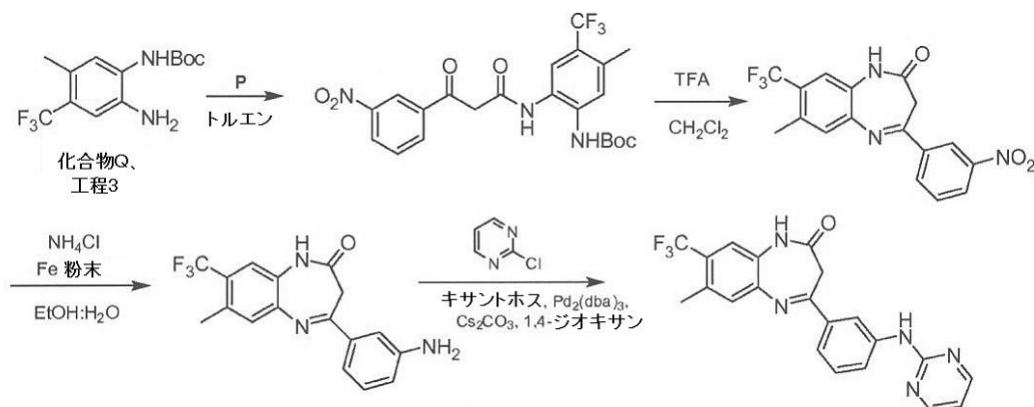
mol)、トリフェニルホスフィン(2.1mg、0.008mmol)、ヨウ化銅(0.6mg、0.003mmol)、及びトリエチルアミン(74mg、0.73mmol)を加え、20分間アルゴンでパージした。その後、Pd(pph₃)₂Cl₂(5.7mg、0.008mmol)を反応混合物に加え、15分間再びパージし、60℃に加熱し、25時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を5%のクエン酸溶液(5mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃溶液(15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出:30%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物(9mg、13%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ10.72(s、1H)、8.82(s、1H)、8.27(s、1H)、8.15(d、J=8.0Hz、1H)、8.04(d、J=8.0Hz、1H)、7.80(d、J=7.6Hz、1H)、7.64(t、J=7.6Hz、1H)、7.52–7.48(m、3H)、3.63(s、2H)、2.46(s、3H)。MS(ESI):m/z 420[M+1]⁺HPLC:96.9%。

【1018】

実施例140:7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1019】

【化349】



【1020】

工程1:tert-ブチル(5-メチル-2-(3-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-4-(トリフルオロメチルフェニル)カルバマート

不活性雰囲気下のトルエン(50mL)中の、化合物Qの工程3の化合物(500mg、1.72mmol)の攪拌溶液に、中間体P(408mg、1.72mmol)を室温で加えた。反応混合物を110℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を濾過し、固形物をトルエン(2×10mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して、オフホワイト固形物として粗製のtert-ブチル(5-メチル-2-(3-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(390mg)を得た。

【1021】

工程2:7-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下のCH₂Cl₂(10mL)中のtert-ブチル(5-メチル-2-(3-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(390mg、0.81mmol)の攪拌溶液に、0℃でTFA(2mL)を加えた。反応混合物を室温に暖め、6時間攪拌した。反応の進行をTLC

Cによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(25 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル(2×10 mL)で粉砕して、オフホワイト固形物として7-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(240 mg, 82%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 10.67(s, 1H)、8.84-8.83(m, 1H)、8.49(d, J=8.0 Hz, 1H)、8.42(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.87(t, J=8.0 Hz, 1H)、7.54(d, J=9.2 Hz, 2H)、3.67(s, 2H)、2.49(s, 3H)。MS(ESI): m/z 362 [M+1]⁺ HPLC: 98.8%。

10

【1022】

工程3: 4-(3-アミノフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

EtOH:H₂O(10:1、22 mL)中の7-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(90 mg, 0.24 mmol)の攪拌溶液に、室温で、鉄粉(69.2 mg, 1.25 mmol)、塩化アンモニウム(33 mg, 0.61 mmol)を加えた。反応混合物を100℃に加熱し、2時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出: 60%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、浅黄色固形物として4-(3-アミノフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(80 mg, 97%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): δ 10.61(s, 1H)、7.48(s, 1H)、7.44(s, 1H)、7.30(s, 1H)、7.20-7.16(m, 2H)、6.76-6.74(m, 1H)、5.35-5.33(m, 2H)、3.48(s, 2H)、2.45(s, 3H)。MS(ESI): m/z 344 [M+1]⁺ HPLC: 98.6%。

20

【1023】

工程4: 7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下の1,4-ジオキサン(10 mL)中の4-(3-アミノフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(50 mg, 0.15 mmol)の攪拌溶液に、密封管の中室温で、2-クロロピリミジン(17 mg, 0.15 mmol)、キサントホス(3 mg, 0.007 mmol)、炭酸セシウム(87 mg, 0.27 mmol)を加え、30分間アルゴンでパージした。その後、Pd₂(dba)₃(5 mg, 0.006 mmol)を反応混合物に加え、15分間再びパージし、110℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出: 30%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物(10 mg, 16%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): δ 10.45(s, 1H)、9.80(s, 1H)、8.51-8.48(m, 3H)、7.99(d, J=10 Hz, 1H)、7.65(d, J=7.5 Hz, 1H)、7.50(s, 1H)、7.49(s, 2H)、6.88-6.86(m, 1H)、3.57-3.55(m, 2H)、2.45(s, 3H)。MS(ESI): m/z 412 [M+1]⁺ 及びHPLC: 90.8%。

30

40

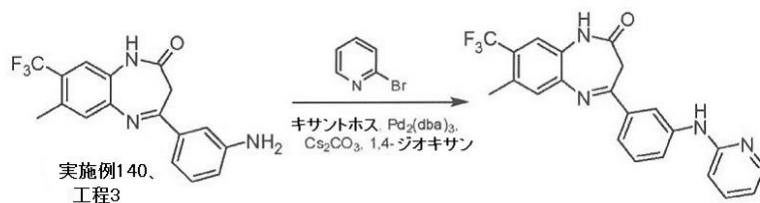
【1024】

実施例141: 7-メチル-4-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

50

【1025】

【化350】



【1026】

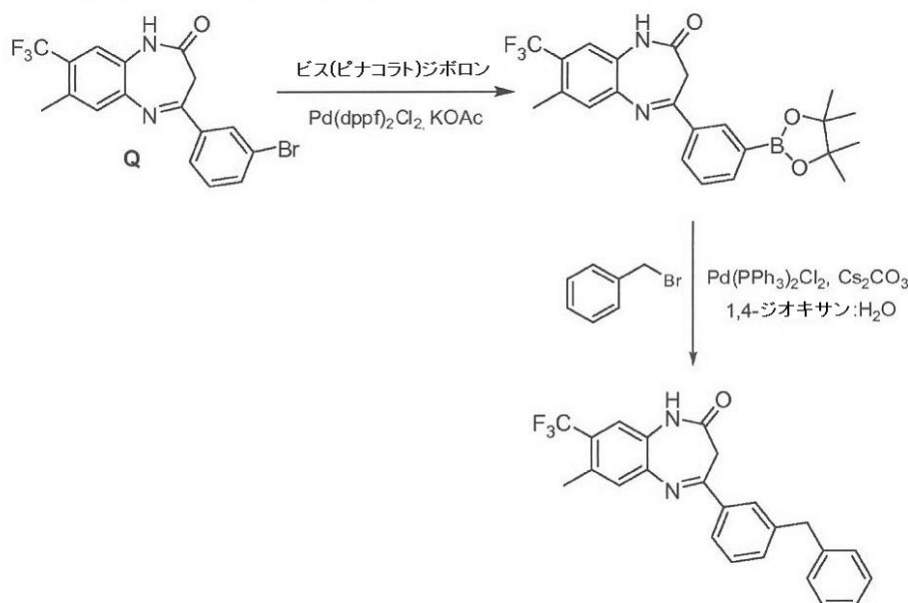
不活性雰囲気下の1, 4-ジオキサン(10 mL)中の、実施例140の工程3の化合物(50 mg、0.15 mmol)の攪拌溶液に、密封管の中、室温で、2-ブロモピリジン(23 mg、0.15 mmol)、キサントホス(3 mg、0.007 mmol)、炭酸セシウム(87 mg、0.27 mmol)を加え、30分間アルゴンでパージした。その後、Pd₂(dba)₃(5 mg、0.006 mmol)を反応混合物に加え、15分間再びパージし；100℃に加熱し、16時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：15%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物(18 mg、30%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 10.66(s, 1H)、9.28(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.19–8.18(m, 1H)、8.05(d, J=8.4 Hz, 1H)、7.61–7.57(m, 2H)、7.51(s, 1H)、7.44–7.41(m, 2H)、6.86(d, J=8.4 Hz, 1H)、6.79–6.76(m, 1H)、3.55(s, 2H)、2.49(s, 3H)。MS(ESI)：m/z 411 [M+1]⁺ HPLC：92.6%。

【1027】

実施例142：4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1, 4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1028】

【化351】



【1029】

工程1：7-メチル-4-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b]

[1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

化合物Qを、不活性雰囲気下の1, 4-ジオキサン (25 mL) における処置により、7-メチル-4-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オンに変え、融合した酢酸カリウムとビス (ピナコラト) ジボロンをその後、10分間アルゴンでパージした。その後、Pd (dppf)₂Cl₂を加え、更に15分間再び脱気し; 100℃に加熱し、3時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。

10

【1030】

工程2: 4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

1, 4-ジオキサン: H₂O (11 mL, 4:1) 中の7-メチル-4-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (100 mg, 0.22 mmol) の攪拌溶液に、室温で臭化ベンジル (38.5 mg, 0.22 mmol) と炭酸セシウム (219.5 mg, 0.66 mmol) を加え、30分間アルゴンでパージした。その後、Pd (pph₃)₂Cl₂ (31.6 mg, 0.04 mmol) を反応生成量に加え、更に30分間再びパージし; 反応混合物を100℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 5%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (10 mg, 11%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.63 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.88 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.48-7.44 (m, 4H)、7.30-7.26 (m, 4H)、7.20-7.17 (m, 1H)、4.04 (s, 2H)、3.56-3.54 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 409 [M+1]⁺ HPLC: 93.2%。

20

30

【1031】

実施例142A: 4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン
エナンチオマーA; 及び

実施例142B: 4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン
エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC: 実施例142のエナンチオマー (40 mg, 0.09 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μm); (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM: MeOH (80:20) (A:B:75:25; 流速: 1.0 mL/min) により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA (5 mg) とエナンチオマーB (15 mg) を得た。

40

【1032】

エナンチオマーAについての分析データ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H)、7.36-7.10 (m, 9H)、6.81 (s, 1H)、6.55-6.54 (m, 1H)、4.91-4.89 (m, 1H)、4.14-4.12 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)、2.81-2.76 (m, 1H)、2.68-2.64 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)。キラルHPLC: 100% R_t =

50

8. 13 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ)；移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：75：25)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)：m/z 411 [M+1]⁺ HPLC：91.8%。

【1033】

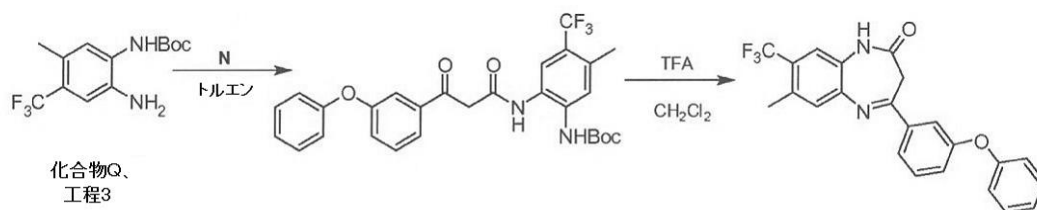
エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 9.56 (s、1H)、7.28–7.10 (m、9H)、6.81 (s、1H)、6.55–6.54 (m、1H)、4.91–4.89 (m、1H)、4.14–4.12 (m、1H)、3.92 (s、2H)、2.81–2.76 (m、1H)、2.68–2.64 (m、1H)、2.26 (s、3H)。キラルHPLC：99.9% R_t = 12.30 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ)；移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：75：25)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)：m/z 411 [M+1]⁺ HPLC：93.6%。

【1034】

実施例143：7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1035】

【化352】



【1036】

工程1：tert-ブチル(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート

不活性雰囲気下のトルエン(20 mL)中の、化合物Qの工程3の化合物(200 mg、0.68 mmol)の攪拌溶液に、化合物N(186.2 mg、0.68 mmol)を室温で加えた。反応混合物を120℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固形物として粗製のtert-ブチル(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(500 mg)を得た。

【1037】

工程2：7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下のCH₂Cl₂(20 mL)中のtert-ブチル(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(500 mg、粗製)の攪拌溶液に、0℃でTFA(1 mL)を加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(30 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(3×25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出：10–15%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物(100 mg、26%)を得た。¹

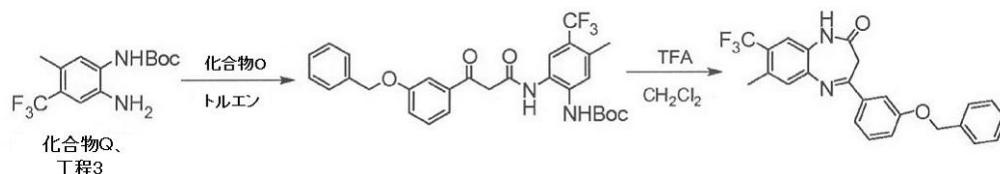
¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.67 (s、1H)、7.85–7.83 (m、2H)、7.70 (s、1H)、7.57 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.44–7.41 (m、1H)、7.24–7.15 (m、3H)、7.08–7.07 (m、2H)、3.56–3.54 (m、2H)、2.43 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 411 [M+1]⁺ HPLC : 98.5%。

【1038】

実施例144 : 4-(3-ア(ベンジルオキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1039】

【化353】



【1040】

工程1 : tert-ブチル(2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート

【1041】

不活性雰囲気下のトルエン(10 mL)中の、化合物Qの工程3の化合物(150 mg、0.51 mmol)の攪拌溶液に、化合物O(146.8 mg、0.51 mmol)を室温で加えた。反応混合物を120℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。揮発性物質を減圧下で蒸発させて、反応の完了後に、オフホワイト固形物として粗製のtert-ブチル(2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(250 mg)を得た。

【1042】

工程2 : 4-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下のCH₂Cl₂(10 mL)中のtert-ブチル(2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-オキソプロパンアミド)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート(250 mg、粗製)の攪拌溶液に、0℃でTFA(2 mL)を加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出：10%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物(40 mg、21%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.66 (s、1H)、7.70 (s、1H)、7.64 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.49–7.45 (m、4H)、7.44–7.38 (m、1H)、7.34–7.31 (m、2H)、7.24–7.22 (m、1H)、5.18 (s、2H)、3.55 (s、2H)、2.44 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 425 [M+1]⁺ HPLC : 99.1%。

【1043】

実施例145 : 4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1044】

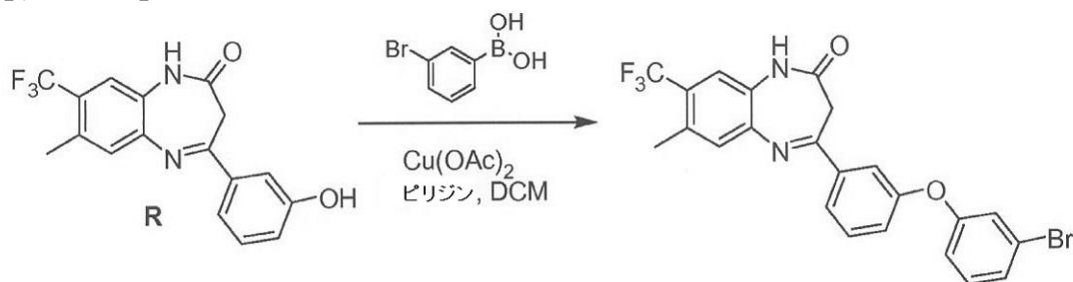
10

20

30

40

【化 3 5 4】



【1 0 4 5】

10

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 (20 mL) 中のモレキュラーシーブ (1.5 g) の攪拌溶液に、室温で、化合物 R (150 mg、0.44 mmol)、(3-ブロモフェニル) ボロン酸 (135.2 mg、0.67 mmol)、酢酸銅 (134.4 mg、0.67 mmol)、及びピリジン (177.3 mg、2.24 mmol) を加え、12 時間 O_2 雰囲気下で攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：8% の EtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (100 mg、46%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.69 (s、1H)、7.89 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.75–7.55 (m、1H)、7.61 (t、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.45 (s、1H)、7.38–7.36 (m、2H)、7.30–7.28 (m、2H)、7.08–7.05 (m、1H)、3.58–3.56 (m、2H)、2.50 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 490 [M+1] $^+$ HPLC : 98.6%。

20

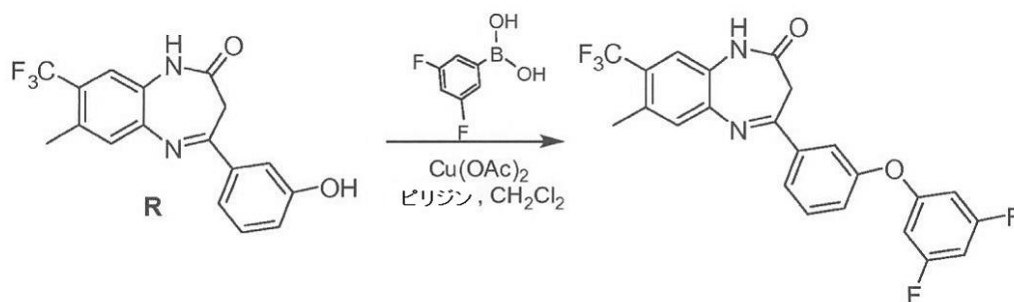
【1 0 4 6】

実施例 146 : 4-(3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1 0 4 7】

【化 3 5 5】

30



【1 0 4 8】

不活性雰囲気下の DCM (20 mL) 中のモレキュラーシーブ (2 g) の攪拌溶液に、室温で、化合物 R (200 mg、0.59 mmol)、(3,5-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (141.9 mg、0.89 mmol)、酢酸銅 (179.2 mg、0.89 mmol)、及びピリジン (236.5 mg、2.99 mmol) を加え、15 時間 O_2 雰囲気下で攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：7% の EtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (125 mg、45%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.70 (s、1H)、7.94 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.80 (s、1H)、7.62 (t、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.51–7.49 (m、2H)、7.36 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.06–7.0

40

50

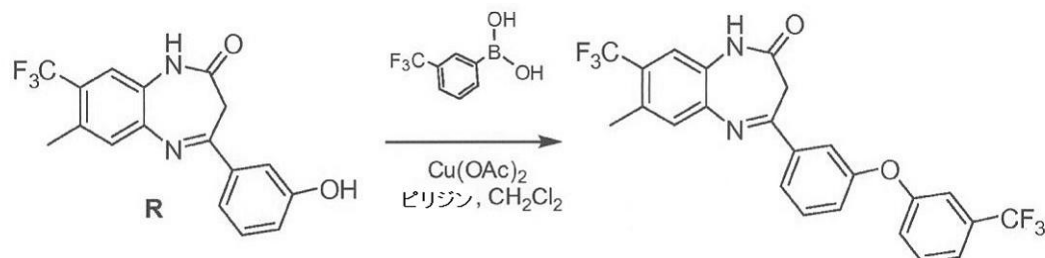
4 (m、1H)、6.80 (d、 $J=7.5$ Hz、2H)、3.60 (s、2H)、2.50 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 447 $[M+1]^+$ HPLC : 90.0 %

【1049】

実施例147 : 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1050】

【化356】



10

【1051】

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 (20 mL) 中のモレキュラーシーブ (1.5 g) の攪拌溶液に、室温で、化合物 R (150 mg、0.44 mmol)、(3-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (127.9 mg、0.67 mmol)、酢酸銅 (134.4 mg、0.67 mmol)、及びピリジン (177.3 mg、2.24 mmol) を加え、 O_2 雰囲気下で12時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出 : 8% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (100 mg、47%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.69 (s、1H)、7.92 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.79–7.78 (m、1H)、7.67–7.60 (m、2H)、7.54–7.50 (m、2H)、7.42 (d、 $J=14.0$ Hz、2H)、7.36–7.31 (m、2H)、3.58–3.56 (m、2H)、2.50 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 479.4 $[M+1]^+$ HPLC : 97.7 %

20

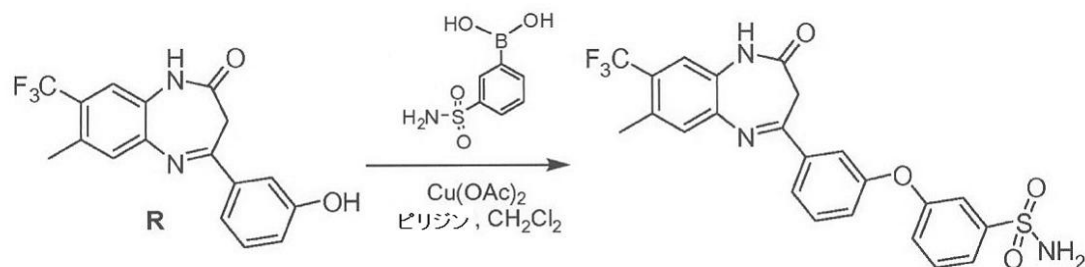
30

【1052】

実施例148 : 4-(3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

【1053】

【化357】



40

【1054】

CH_2Cl_2 (30 mL) 中のモレキュラーシーブ (1.5 g) の攪拌溶液に、室温で、化合物 R (180 mg、0.53 mmol)、(3-スルファモイルフェニル) ボロン酸 (1.08 g、粗製)、酢酸銅 (161.3 mg、0.80 mmol)、及びピリジン

50

(212, 8 mg, 2.69 mmol)を加えた。溶液を室温で48時間、O₂雰囲気下で攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、15%のMeOH/DCM(3×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出: 3%のMeOH/DCM]により精製して、茶色の液体として表題化合物(3.5 mg, 2%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.98–7.96 (m, 2H)、7.75–7.67 (m, 2H)、7.56–7.50 (m, 3H)、7.39 (s, 1H)、7.33–7.28 (m, 2H)、7.21 (br s, 2H)、3.47 (s, 2H)、2.51 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 490 [M+1]⁺ HPLC: 92.6%。

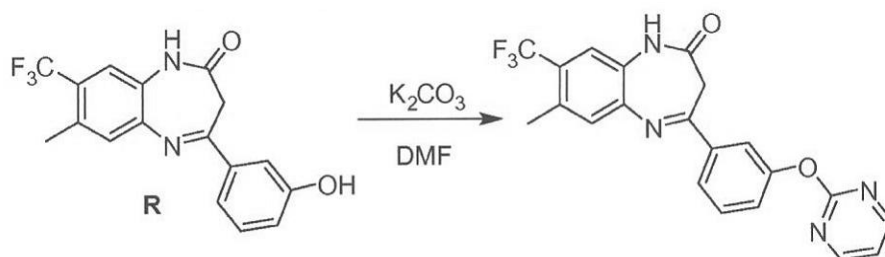
10

【1055】

実施例149: 7-メチル-4-(3-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1056】

【化358】



20

【1057】

不活性雰囲気下のDMF(10 mL)中の化合物R(100 mg, 0.29 mmol)の攪拌溶液に、0℃で炭酸カリウム(82.6 mg, 0.59 mmol)と2-(メチルスルホニル)ピリミジンを加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出: 50%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物(75 mg, 61%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.68 (s, 1H)、8.66–8.65 (m, 2H)、7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.60 (t, J=9.0 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.45–7.43 (m, 2H)、7.30–7.28 (m, 1H)、3.58 (s, 1H)、2.43 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 413 [M+1]⁺ HPLC: 90.3%。

30

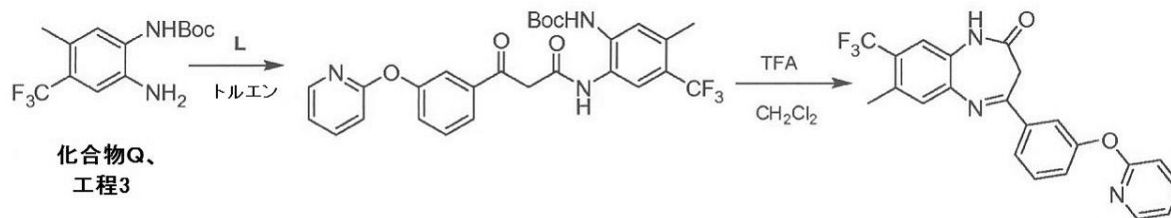
【1058】

実施例150: 7-メチル-4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1059】

40

【化 3 5 9】



【1060】

工程1：tert-ブチル（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）プロパンアミド）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート

不活性雰囲気下のトルエン（10 mL）中の、化合物Qの工程3の化合物（315 mg、1.08 mmol）の攪拌溶液に、化合物L（310 mg、1.08 mmol）を室温で加え；120℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をエーテル（2×10 mL）で粉碎して、無色の液体としてtert-ブチル（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）プロパンアミド）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（290 mg、50%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.84（s、1H）、9.73（s、1H）、8.67-8.66（m、1H）、8.13-8.12（m、1H）、7.88-7.86（m、2H）、7.81-7.80（m、1H）、7.61（d、J=8.5 Hz、1H）、7.46（d、J=8.0 Hz、1H）、7.37-7.27（m、1H）、7.16-7.09（m、1H）、7.06（d、J=8.0 Hz、1H）、4.20-4.13（m、2H）、2.38（s、3H）、1.48（s、9H）。

【1061】

工程2：7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

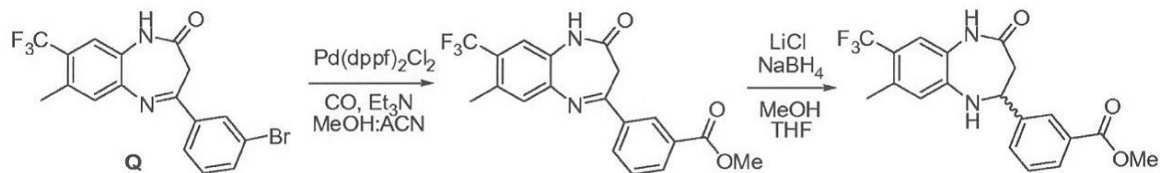
不活性雰囲気下のCH₂Cl₂（2 mL）中のtert-ブチル（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）プロパンアミド）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（26 mg、0.049 mmol）の攪拌溶液に、0℃でTFA（0.1 mL）を加え；室温に暖め、6時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（3×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル（2×4 mL）で粉碎し、オフホワイト固形物として表題化合物（13 mg、65%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 10.68（s、1H）、8.15-8.14（m、1H）、7.92-7.87（m、2H）、7.80（s、1H）、7.59（t、J=8.0 Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.44（s、1H）、7.34（t、J=10.0 Hz、1H）、7.16-7.10（m、2H）、3.56（s、2H）、2.43（s、3H）。MS（ESI）：m/z 412 [M+1]⁺ HPLC：96.1%。

【1062】

実施例151：（+）-メチル3-（8-メチル-4-オキソ-7-（トリフルオロメチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル）ベンゾアート（ラセミ体）

【1063】

【化 3 6 0】



【1 0 6 4】

工程 1：メチル 3－（7－メチル－2－オキソ－8－（トリフルオロメチル）－2，3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [b] [1，4] ジアゼピン－4－イル）ベンゾアート

10

【1 0 6 5】

化合物 Q（0.5 g、1.26 mmol）、MeOH：ACN（4：1、20 mL）、Et₃N（0.318 g、3.14 mmol）、及び Pd（dppf）₂Cl₂（0.184 g、0.25 mmol）を、室温で、窒素不活性の圧力容器鋼ボンベ（nitrogen-inerted pressure vessel steel bomb）の中で混合した。反応混合物をアルゴンで繰り返しパージして、残りの空気又は酸素を除去した。その後、鋼ボンベを通気して、一酸化炭素で 7 バールの絶対圧力に再加圧し、混合物を 80℃で 48 時間攪拌して、7 バールで容器内の一酸化炭素圧力を維持した。反応の完了後、反応混合物を周囲温度に冷却し、大気圧に放出し、その後、セライトのベッドを通して濾過し、固形物を除去した。その後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：15%の EtOAc／ヘキサン] により精製して、オフホワイト固形物としてメチル 3－（7－メチル－2－オキソ－8－（トリフルオロメチル）－2，3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [b] [1，4] ジアゼピン－4－イル）ベンゾアート（0.25 g、53%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 10.72（bs、1H）、8.65（s、1H）、8.34（d、J = 7.5 Hz、1H）、8.15（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.72（t、J = 7.5 Hz、1H）、7.52（s、2H）、3.91（s、1H）、3.62（s、2H）、2.46（s、3H）。MS（ESI）：m/z 377 [M+1]⁺。

20

【1 0 6 6】

工程 2：（+）－メチル 3－（8－メチル－4－オキソ－7－（トリフルオロメチル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ [b] [1，4] ジアゼピン－2－イル）ベンゾアート（ラセミ体）

30

MeOH（10 mL）中の LiCl（394 mg、0.93 mmol）の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃で NaBH₄（30 mg、0.79 mmol）を加えた。15 分間の攪拌後、THF（20 mL）中の化合物であるメチル 3－（7－メチル－2－オキソ－8－（トリフルオロメチル）－2，3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [b] [1，4] ジアゼピン－4－イル）ベンゾアート（100 mg、0.27 mmol）の溶液を反応混合物に滴下に加え、攪拌を更に 5 分間持続した。（TLC による）出発物質の消耗後、反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（2×100 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：25%の EtOAc／ヘキサン] により精製して、オフホワイト固形物としてラセミ体としてエステル（30 mg、30%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.56（bs、1H）、8.00（s、1H）、7.86（d、J = 8.0 Hz、1H）、7.66（d、J = 7.6 Hz、1H）、7.50（t、J = 8.0 Hz、1H）、7.16（s、1H）、6.85（s、1H）、6.72－6.71（m、1H）、5.10－5.09（m、1H）、3.84（s、3H）、2.81－2.78（m、2H）、2.28（s、3H）。

40

【1 0 6 7】

実施例 151A：（+）－メチル 3－（8－メチル－4－オキソ－7－（トリフルオロメチル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ [b] [1，4] ジアゼピン－2

50

ーイル) ベンゾアート エナンチオマー A ; 及び

実施例 151 B : (-) - メチル 3 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) ベンゾアート エナンチオマー B

エナンチオマーのキラル分取 HPLC : 実施例 151 のエナンチオマー (30 mg 、 0 . 079 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA、250×20 mm、5 μ ; 移動相として (A) n - ヘキサンにおける 0 . 1 % の TEA - (B) エタノール A : B : (85 : 15) を使用 ; 流速 : 1 . 0 mL / min) により分離して、(+) エナンチオマー (10 . 2 mg) と (-) エナンチオマー (8 . 4 mg) を得た。

【1068】

(+) エナンチオマーについての分析データ : ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) : δ 9 . 56 (bs、1 H)、8 . 00 (s、1 H)、7 . 86 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 66 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 50 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 16 (s、1 H)、6 . 85 (s、1 H)、6 . 72 - 6 . 71 (m、1 H)、5 . 10 - 5 . 09 (m、1 H)、3 . 84 (s、3 H)、2 . 81 - 2 . 78 (m、2 H)、2 . 28 (s、3 H)。キラル HPLC : 100 % R_t = 14 . 89 min (Chiralpak IA、250×4 . 6 mm、5 μ ; 移動相 (A) n - ヘキサンにおける 0 . 1 % の TEA (B) エタノール A : B : (85 : 15) ; 流速 : 1 . 00 mL / min) MS (ESI) : m / z 379 [M + 1] $^+$ 。HPLC : 99 . 2 %。旋光度 [α] D^{25} : + 24 . 56 ° (c 0 . 25、CHCl₃)。

【1069】

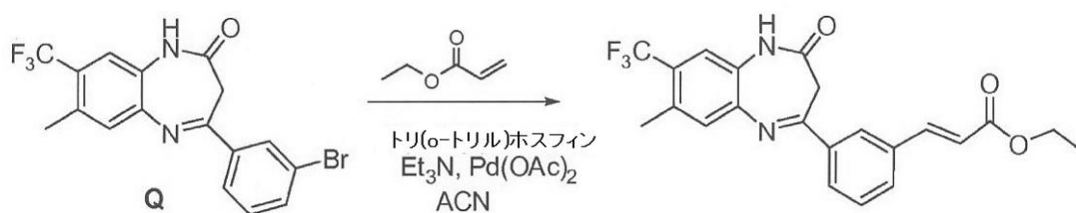
(-) エナンチオマーについての分析データ : ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) : δ 9 . 56 (bs、1 H)、8 . 00 (s、1 H)、7 . 86 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 66 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 50 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 16 (s、1 H)、6 . 85 (s、1 H)、6 . 72 - 6 . 71 (m、1 H)、5 . 10 - 5 . 09 (m、1 H)、3 . 84 (s、3 H)、2 . 81 - 2 . 78 (m、2 H)、2 . 28 (s、3 H)。キラル HPLC : 100 % R_t = 26 . 79 min (Chiralpak IA、250×4 . 6 mm、5 μ ; 移動相 (A) n - ヘキサンにおける 0 . 1 % の TEA (B) エタノール A : B : (85 : 15) ; 流速 : 1 . 00 mL / min)。MS (ESI) : m / z 379 [M + 1] $^+$ 。HPLC : 98 . 3 %。旋光度 [α] D^{25} : - 26 . 65 ° (c 0 . 25、CHCl₃)。

【1070】

実施例 152 : エチル 3 - (3 - ((E) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) フェニル) アクリラート

【1071】

【化361】



【1072】

化合物 Q (0 . 3 g、0 . 75 mmol)、ACN (15 mL)、トリ (オートリル) ホスフィン (0 . 045 g、0 . 15 mmol)、アクリル酸エチル (0 . 252 g、2 . 54 mmol)、及び Et₃N (0 . 303 g、3 . 02 mmol) を、室温でマイクロウェーブ容器の中で混合した。反応混合物を 15 分間アルゴンで脱気し、Pd (OAc)₂ (0 . 017 g、0 . 07 mmol) を室温に加え、更に 15 分間再び脱気した。結

果として生じる反応混合物を1時間90℃で、マイクロウェーブ中で加熱した。(TLCによる)出発物質の消耗後、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。得られた粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：15%のEtOAc/ヘキサン〕により精製して、白色固形物として表題化合物(0.2g、63.4%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：δ10.69(bs、1H)、8.38(s、1H)、8.12(d、J=7.5Hz、1H)、7.95(d、J=7.0Hz、1H)、7.77-7.74(m、1H)、7.60(t、J=7.5Hz、1H)、7.50(d、J=9.0Hz、2H)、6.79(d、J=16.0Hz、1H)、4.22(q、2H)、3.66(s、2H)、2.46(s、3H)、1.28(t、J=6.5Hz、3H)。MS(ESI)：418[M+H]⁺。

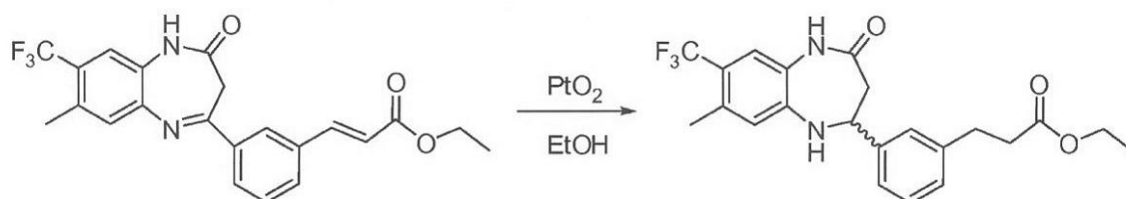
10

【1073】

実施例153：エチル3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパノアート(ラセミ体)

【1074】

【化362】



20

【1075】

EtOH(5mL)中のエチル3-(3-(E)-7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アクリラート(実施例152)(30mg、0.07mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温で触媒量の酸化白金を加えた。結果として生じる反応混合物を室温で、H₂雰囲気(バルーン圧力)の下で3時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。その後反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：25%のEtOAc/ヘキサン〕により精製して、白色固形物として表題化合物(15mg、49.6%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ9.56(bs、1H)、7.25-7.11(m、5H)、6.85(s、1H)、6.55-6.54(m、1H)、4.91-4.89(m、1H)、4.03(q、2H)、2.85-2.81(m、3H)、2.78-2.76(m、1H)、2.68-2.67(m、2H)、2.27(s、3H)、1.14(t、J=7.0Hz、3H)。質量：m/z 421[M+1]⁺。

30

【1076】

実施例153A：エチル3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパノアート エナンチオマーA：及び

40

実施例153B：エチル3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパノアート エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例153のエナンチオマー(15mg、0.34mmol)を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IA、250×20mm、5μ；移動相として(A)n-ヘキサンにおける0.1%のDEA(B)EtOH(A：B：70：30)を使用；流速：1.0mL/min)により分離して、(+)エナンチオマーA(室温で5.48分)(4.7mg)と(-)エナンチオマーB(室温で7.72分)(5.1mg)を得た。

50

【1077】

エナンチオマーAについての分析データ： ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6)： δ 9.56 (bs、1H)、7.25–7.11 (m、5H)、6.85 (s、1H)、6.55–6.54 (m、1H)、4.91–4.89 (m、1H)、4.03 (q、2H)、2.85–2.81 (m、3H)、2.78–2.76 (m、1H)、2.68–2.67 (m、2H)、2.27 (s、3H)、1.14 (t、 $J=7.0$ Hz、3H)。質量： m/z 421 $[M+1]^+$ 。HPLC純度：90.9%。キラルHPLC： R_t で100%=5.48 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ ；移動相(A) n-ヘキサンにおける0.1%のDEA (B) エタノール (A:B:70:30)；流速：1.00 mL/min)。

10

【1078】

エナンチオマーBについての分析データ： ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6)： δ 9.55 (bs、1H)、7.24–7.10 (m、5H)、6.84 (s、1H)、6.54–6.53 (m、1H)、4.90–4.88 (m、1H)、4.02 (q、2H)、2.82–2.80 (m、3H)、2.59–2.57 (m、3H)、2.26 (s、3H)、1.14 (t、 $J=7.0$ Hz、3H)。質量： m/z 421 $[M+1]^+$ 。HPLC純度：98.6%。キラルHPLC： R_t で100%=7.72 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ ；移動相(A) n-ヘキサンにおける0.1%のDEA (B) エタノール (A:B:70:30)；流速：1.00 mL/min)。

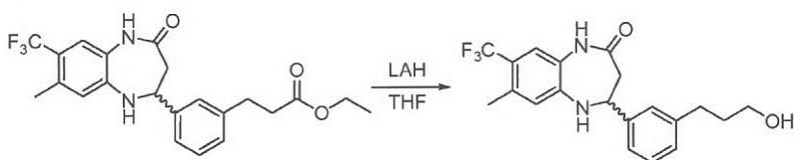
20

【1079】

実施例154：4-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

【1080】

【化363】



30

【1081】

THF (1.0 mL) 中のLAH (10.8 mg、0.28 mmol) の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でエチル3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパノアート(実施例153) (50 mg、0.12 mmol) を加えた。結果として生じる反応混合物を室温で2時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。次に反応混合物を飽和NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出：50%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物 (35 mg、78%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)： δ 9.56 (bs、1H)、7.50–7.16 (m、4H)、7.10 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、6.84 (s、1H)、6.56 (s、1H)、4.91–4.90 (m、1H)、4.44 (bs、1H)、3.41 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.81–2.77 (m、1H)、2.72–2.63 (m、1H)、2.60–2.57 (m、2H)、2.27 (s、3H)、1.72–1.66 (m、2H)。LCMS： m/z 379 $[M+1]^+$ at 3.40 RT (96.8%の純度)。HPLC：97.1%。

40

【1082】

50

実施例 154A: 4-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーA; 及び

実施例 154B: 4-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC: 実施例 154のエナンチオマー (35 mg、0.092 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相 (A) n-ヘキサン (B) DCM: MeOH: THF: A: B: C (60:20:20) A: B: (70:30); 流速: 1.0 mL/min) により分離して、エナンチオマーA (10 mg) とエナンチオマーB (10 mg) を得た。

【1083】

エナンチオマーAについての分析データ: ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): δ 9.56 (bs, 1H)、7.50–7.16 (m, 4H)、7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.56 (s, 1H)、4.91–4.90 (m, 1H)、4.44–4.43 (m, 1H)、3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.81–2.77 (m, 1H)、2.72–2.63 (m, 1H)、2.60–2.57 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、1.72–1.66 (m, 2H)。質量: m/z 379.3 $[M+1]^+$ 。HPLC: 90%。キラルHPLC: R_t で 99.5% = 7.87 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相 (A) n-ヘキサン (B) DCM: MeOH: THF: A: B: C (60:20:20) (A: B: 70:30); 流速: 1.00 mL/min)。

【1084】

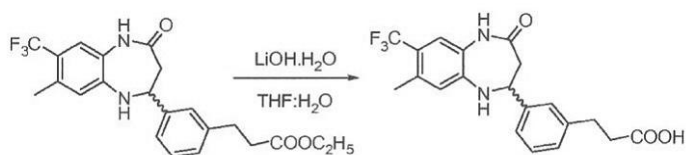
エナンチオマーBについての分析データ: ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): δ 9.56 (bs, 1H)、7.50–7.16 (m, 4H)、7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.56 (s, 1H)、4.91–4.90 (m, 1H)、4.44–4.43 (m, 1H)、3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.81–2.77 (m, 1H)、2.72–2.63 (m, 1H)、2.60–2.57 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、1.72–1.66 (m, 2H)。質量: m/z 379.4 $[M+1]^+$ 。HPLC: 82.4%。キラルHPLC: R_t で 100% = 10.10 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相 (A) n-ヘキサン (B) DCM: MeOH: THF: A: B: C (60:20:20) (A: B: 70:30); 流速: 1.00 mL/min)。

【1085】

実施例 155: 3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (ラセミ体)

【1086】

【化364】



【1087】

THF (10 mL) 中のエチル 3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパノアート (実施例 153) (75 mg、0.17 mmol) の攪拌溶液に、室温で H_2O (2 mL) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (37.5 mg、0.

89 mmol) の溶液を加え、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、飽和クエン酸溶液を用いてpH~6に酸性化し、EtOAc(3×25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をジエチルエーテル(5 mL)で粉碎し、オフホワイト固形物として表題化合物(55 mg、78.6%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): δ 12.10 (bs、1H)、9.57 (bs、1H)、7.25–7.12 (m、5H)、6.85 (s、1H)、6.54 (s、1H)、4.90 (d、J=7.0 Hz、1H)、2.82–2.77 (m、3H)、2.67–2.64 (m、1H)、2.53–2.50 (m、2H)、2.27 (s、3H)。LCMS:m/z 393.2 [M+1]⁺ at 3.23 RT (97.6%の純度)。HPLC: 99.5%。

【1088】

実施例155A: 3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパン酸(エナンチオマーA); 及び

実施例155B: 3-(3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)プロパン酸(エナンチオマーB)

エナンチオマーのキラル分取HPLC: 実施例155のエナンチオマー(55 mg、0.14 mmol)を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相として(A)n-ヘキサンにおける0.1%のTFA-(B)DCM:MeOH:THF:A:B:C(60:20:20)(A:B:80:20); 流速:1.0 mL/min)により分離して、エナンチオマーA(15 mg)とエナンチオマーB(15 mg)を得た。

【1089】

エナンチオマーAについての分析データ: ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): δ 12.10 (bs、1H)、9.57 (bs、1H)、7.25–7.12 (m、5H)、6.85 (s、1H)、6.54 (s、1H)、4.90 (d、J=7.0 Hz、1H)、2.82–2.77 (m、3H)、2.67–2.64 (m、1H)、2.53–2.50 (m、2H)、2.27 (s、3H)。質量:m/z 393.4 [M+1]⁺。HPLC: 92.3%。キラルHPLC: R_tで96.9%=7.77 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相(A)n-ヘキサン(B)DCM:MeOH:THF:A:B:C(60:20:20)(A:B:70:30); 流速:1.00 mL/min)。

【1090】

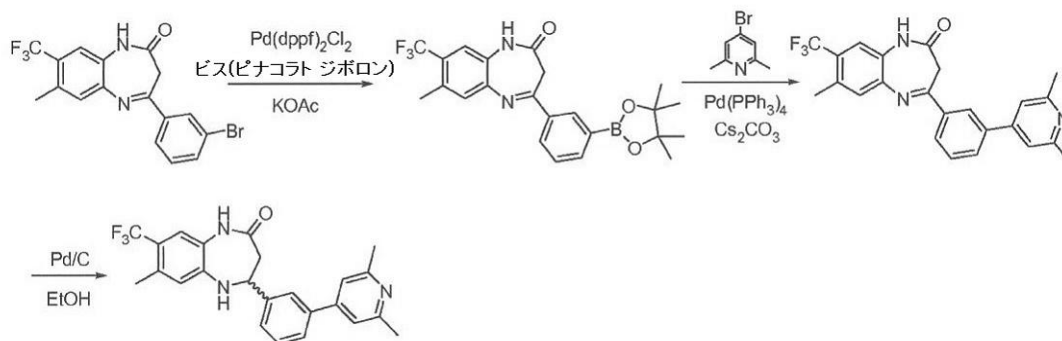
エナンチオマーBについての分析データ: ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): δ 12.10 (bs、1H)、9.57 (bs、1H)、7.25–7.12 (m、5H)、6.85 (s、1H)、6.54 (s、1H)、4.90 (d、J=7.0 Hz、1H)、2.82–2.77 (m、3H)、2.67–2.64 (m、1H)、2.53–2.50 (m、2H)、2.27 (s、3H)。質量:m/z 393.4 [M+1]⁺。HPLC: 82.3%。キラルHPLC: R_tで99.8%=9.86 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ; 移動相(A)n-ヘキサン(B)DCM:MeOH:THF:A:B:C(60:20:20)(A:B:70:30); 流速:1.00 mL/min)。

【1091】

実施例156: 4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

【1092】

【化 3 6 5】



10

【1093】

工程1：7-メチル-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン

1,4-ジオキサン(25 mL)中の化合物Q(0.5 g、1.25 mmol)の攪拌溶液に、ビス(ピナコラトジボロン)(0.38 g、1.51 mmol)とKOAc(0.37 g、3.77 mmol)を加えた。反応混合物を15分間アルゴンで脱気し、Pd(dppf)₂Cl₂(0.092 g、0.012 mmol)を加え、室温で更に15分間再び脱気した。結果として生じる反応混合物を110℃に加熱し、12時間攪拌した。

20

(TLCによる)出発物質の消耗後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製材料を、5%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト固形物として7-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン(450 mg、80.5%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 10.72 (bs、1H)、8.38 (s、1H)、8.19 (d、J=7.5 Hz、1H)、7.85 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.57 (t、J=7.0 Hz、1H)、7.51 (s、1H)、3.58 (2、2H)、2.46 (s、3H)、1.34 (s、12H)。MS(ESI)：m/z 445 [M+1]⁺。HPLC：85.2%。

30

【1094】

工程2：4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン

1,4-ジオキサン：EtOH：H₂O(10 mL、4：2：1)の中の、7-メチル-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン(0.23 g、0.52 mmol)の攪拌溶液に、4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン(0.096 g、0.52 mmol)とCs₂CO₃(0.50 g、1.55 mmol)を加えた。反応混合物を15分間アルゴンで脱気し、Pd(PPh₃)₄(0.059 g、0.05 mmol)を加え、室温で更に15分間再び脱気した。結果として生じる反応混合物を100℃に加熱し、12時間攪拌した。(TLCによる)出発物質の消耗後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製材料をEtOAc(5 mL)で粉碎して、茶色の固形物として4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン(62 mg、28.4%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆)：δ 10.70 (bs、1H)、8.39 (s、1H)、8.15 (d、J=7.5 Hz、1H)、7.96 (d、J=7.5 Hz、1H)、7.70-7.62 (

40

50

m、2H)、7.52-7.49 (m、2H)、7.45 (s、1H)、3.68 (s、2H)、2.51 (s、6H)、2.46 (s、3H)。MS (ESI): m/z 424 [M+1]⁺。

【1095】

工程3: 4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

エタノール(10 mL)中の4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(32 mg、0.075 mmol)の溶液に、N₂雰囲気の下、室温で10%のPd/C(5 mg)を加えた。結果として生じる反応混合物を室温で、H₂雰囲気(バルーン圧力)の下で4時間攪拌し;反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイトの固形物として表題化合物(15 mg、46.8%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.60 (bs、1H)、7.76 (s、1H)、7.65 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.50-7.46 (m、2H)、7.33 (s、2H)、7.18 (s、1H)、6.89 (s、1H)、6.65-6.64 (m、1H)、5.06-5.04 (m、1H)、2.92-2.87 (m、1H)、2.79-2.74 (m、1H)、2.50 (s、6H)、2.28 (s、3H)。HPLC: 91.8%。MS (ESI): m/z 426.4 [M+1]⁺。

【1096】

実施例156A: 4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(エナンチオマーA);及び

実施例156B: 4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(エナンチオマーB)

エナンチオマーのキラル分取HPLC: 実施例156のエナンチオマー(15 mg、0.035 mmol)を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IA、250×20 mm、5 μ;移動相(A)n-ヘキサンにおける0.1%のDEA(B)エタノールA:B(85:15);流速:1.00 mL/min)により分離して、エナンチオマーA(4.7 mg)とエナンチオマーB(5.1 mg)を得た。

【1097】

エナンチオマーAについての分析データ: ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.60 (bs、1H)、7.76 (s、1H)、7.65 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.50-7.46 (m、2H)、7.33 (s、2H)、7.18 (s、1H)、6.89 (s、1H)、6.65-6.64 (m、1H)、5.06-5.04 (m、1H)、2.92-2.87 (m、1H)、2.79-2.74 (m、1H)、2.50 (s、6H)、2.28 (s、3H)。キラルHPLC: 100% R_t=12.17 min(Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ;移動相(A)n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B)エタノールA:B(85:15);流速:1.00 mL/分)。MS (ESI): m/z 426.4 [M+1]⁺。HPLC: 85.4%。

【1098】

エナンチオマーBについての分析データ: ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.60 (bs、1H)、7.76 (s、1H)、7.65 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.50-7.46 (m、2H)、7.33 (s、2H)、7.18 (s、1H)、6.89 (s、1H)、6.65-6.64 (m、1H)、5.06-5.04 (m、1H)、2.92-2.87 (m、1H)、2.79-2.74 (m、1H)、2

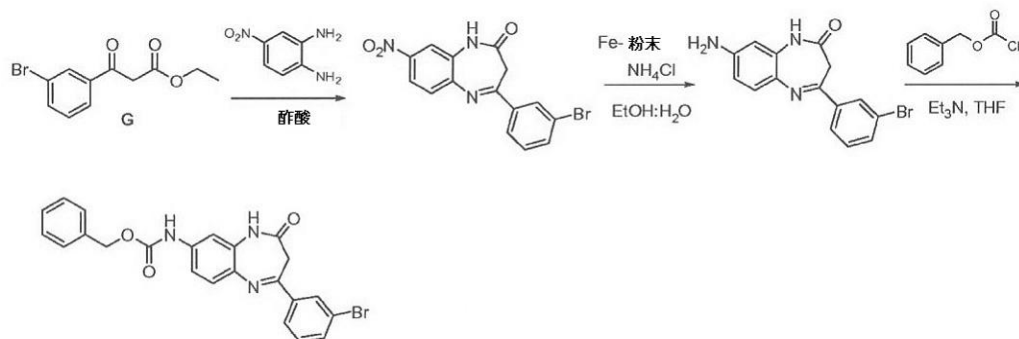
. 50 (s、6H)、2.28 (s、3H)。キラルHPLC：99.9% $R_t = 16.70 \text{ min}$ (Chiralpak IA、 $250 \times 4.6 \text{ mm}$ 、 5μ ；移動相(A) n-ヘキサンにおける0.1%のDEA (B) エタノール A : B : (85 : 15)；流速：1.00 mL/min)。MS (ESI) : m/z 426.5 $[M+1]^+$ 。HPLC : 98.5%。

【1099】

実施例157：ベンジル(4-(3-ブロモフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-8-イル)カルバマート

【1100】

【化366】



【1101】

工程1：4-(3-ブロモフェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

酢酸(20 mL)中の4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン(1.0 g、6.53 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温でエチル3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロパノアート(A)(1.75 g、6.53 mmol)を加えた。結果として生じる反応混合物を110℃に加熱し、12時間攪拌した。(TLCによる)出発物質の完全な消耗後、反応混合物を室温に冷却し、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出：25%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、黄色固形物として4-(3-ブロモフェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(0.91 g、39.5%)を得た。 ^1H NMR(500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.91 (bs、1H)、8.25 (s、1H)、8.09–8.01 (m、3H)、7.82 (d、 $J=6.4 \text{ Hz}$ 、1H)、7.68 (d、 $J=7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.57–7.48 (m、1H)、3.67 (s、2H)。MS (ESI) : 361 $[M+H]^+$ 。

【1102】

工程2：8-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

EtOH : H_2O (10 mL、6 : 3)中の4-(3-ブロモフェニル)-8-ニトロ-1H-8-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(0.1 g、0.27 mmol)の攪拌溶液に、室温で、Fe粉末(0.076 g、1.39 mmol)、その後 NH_4Cl (0.037 g、0.70 mmol)を加えた。結果として生じる反応混合物を90℃に加熱し、1時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。次に反応混合物を室温にまで冷却した。反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水(10 mL)で希釈し、次にEtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、黄色固形物として8-アミノ-4-(3-ブロモフェニル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(35 mg、38%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.32 (bs、1H)、8.15–8.13 (m、1H)、7.

9.7 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48 (bs, 2H), 3.42 (s, 2H)。質量： m/z 331 $[M+1]^+$ 。

【1103】

工程3：ベンジル（4-（3-ブロモフェニル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-8-イル）カルバマート

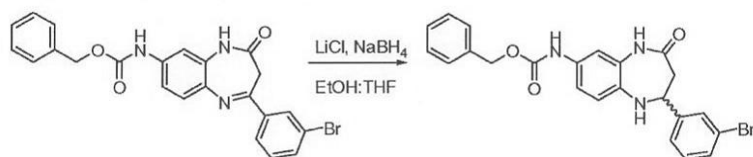
THF（5 mL）中の8-アミノ-4-（3-ブロモフェニル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（50 mg, 0.15 mmol）の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でEt₃N（0.031 mL, 0.22 mmol）、その後クロロギ酸ベンジル（1.06 mL, 0.18 mmol）を加えた結果として生じる反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。（TLCによる）出発物質の完全な消耗後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：35%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（15 mg, 21.4%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.60 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 9H), 5.18 (s, 2H), 3.49 (s, 2H)。MS (ESI)：466 $[M+H]^+$ 。HPLC：87.6%。

【1104】

実施例158：ベンジル（2-（3-ブロモフェニル）-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-7-イル）カルバマート（ラセミ体）

【1105】

【化367】



【1106】

EtOH（3 mL）中のLiCl（19 mg, 0.45 mmol）の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でNaBH₄（17 mg, 0.45 mmol）を加えた。室温で45分間の攪拌後、0℃でのTHF（10 mL）中のベンジル（4-（3-ブロモフェニル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-8-イル）カルバマート（実施例157）（70 mg, 0.15 mmol）の溶液を反応混合物に滴下に加え、攪拌を更に5分間持続した。結果として生じる反応混合物を室温に暖め、48時間攪拌した。（TLCによる）出発物質の消耗後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：35%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、薄茶色の固形物として表題化合物（15 mg, 21%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.57 (bs, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.46–7.28 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.92–4.90 (m, 1H), 2.65–2.62 (m, 1H), 2.45–2.41 (m, 1H)。HPLC：90.7%。MS (ESI)： m/z 466.3 $[M+1]^+$ 。

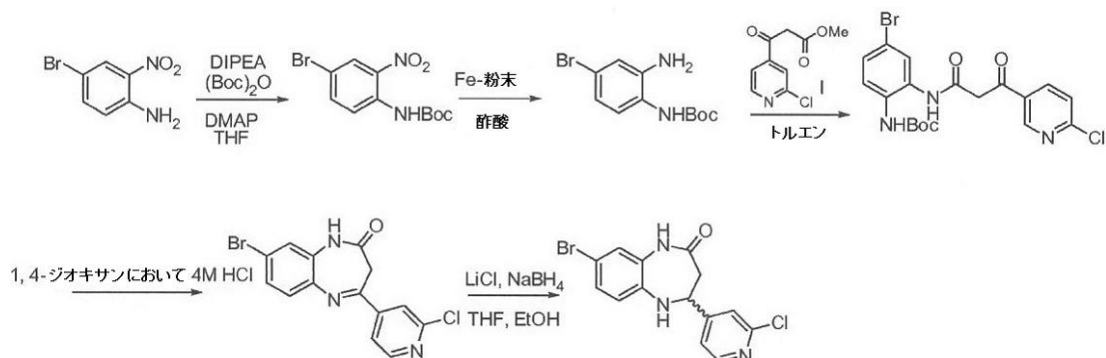
【1107】

実施例159：8-ブロモ-4-（2-（2-クロロピリジン-4-イル）-4,5-ジ

ヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

【1108】

【化368】



10

【1109】

工程1: tert-ブチル(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)カルバマート

THF(300mL)中の4-ブロモ-2-ニトロアニリン(10g、46.08mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、 -10°C でDIPEA(24.1mL、138.24mmol)、その後Boc-無水物(10.6mL、46.1mmol)を加えた。 -10°C で10分間の攪拌後、DMAP(28.1g、23.01mmol)を上記の溶液に一部ずつ加え、 -10°C で更に15分間攪拌を続けた。その後、Boc-無水物(20.1mL、92.2mmol)を、 -10°C で反応混合物に再び加え、10分間攪拌した。結果として生じる反応混合物を室温に暖め、15分間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。次に反応混合物を 0°C にまで冷却し；水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物をクエン酸で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、黄色固形物としてtert-ブチル(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)カルバマート(15.4g、96%)を得た。これを更に精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3)： δ 8.27–8.17(m、1H)、7.78–7.74(m、1H)、7.28–7.18(m、1H)、1.4(s、9H)。MS(ESI)： m/z 318 $[\text{M}+1]^+$ 。

20

【1110】

工程2: tert-ブチル(2-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバマートの合成

酢酸(8mL)中のtert-ブチル(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)カルバマート(1.0g、3.15mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下、室温でFe粉末(0.53g、9.46mmol)を加え、結果として生じる反応混合物を還流温度で30分間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固形物としてtert-ブチル(2-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバマート(0.11g、12%)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3)： δ 7.14(d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、6.91–6.87(m、2H)、6.09(bs、1H)、3.78(bs、2H)、1.50(s、9H)。質量： m/z 288 $[\text{M}+1]^+$ 。

40

【1111】

工程3: tert-ブチル(4-ブロモ-2-(3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)フェニル)カルバマート

トルエン(15mL)中のtert-ブチル(2-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバマート(0.3g、1.04mmol)とメチル3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-オキソプロパノアート(化合物I)(0.268g、1.25mmol)の混合物を、還流温度で48時間攪拌し；反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し；反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物としてそのエノール形(0.

50

2 g、41%)との混合物として、tert-ブチル(4-ブロモ-2-(3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)フェニル)カルバマートを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 13.96 (bs, 1H)、9.74-9.73 (m, 1H)、8.72-8.67 (m, 1H)、8.58-8.53 (m, 1H)、7.87-7.86 (m, 1H)、7.73-7.66 (m, 2H)、7.56-7.49 (m, 1H)、7.36-7.31 (m, 1H)、6.33 (s, 1H)、4.27 (s, 1H)、1.47 (s, 9H)。LCMS: m/z 468.3 [M+1]⁺ at 3.94 RT。

【1112】

工程4: 8-ブロモ-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

1,4-ジオキサン(2.5 mL)における4MのHCl中のtert-ブチル(4-ブロモ-2-(3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)フェニル)カルバマート(0.2 g、0.43 mmol)の溶液を、室温で36時間撹拌した。(TLCによる)出発物質の消耗後、反応混合物を水に注ぎ、飽和NaHCO₃溶液で塩基化し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、固形物として8-ブロモ-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(0.12 g、81%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 10.77 (bs, 1H)、8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.96-7.95 (m, 1H)、7.43-7.39 (m, 3H)、3.59 (s, 2H)。LCMS: m/z 348 [M-1]⁺ at 3.60 RT。HPLC: 99.6%。

【1113】

工程5: 8-ブロモ-4-(2-(2-クロロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

EtOH(1 mL)中のLiCl(27 mg、0.64 mmol)の撹拌溶液に、不活性雰囲気の下、0℃でNaBH₄(25 mg、0.64 mmol)を加えた。室温で30分間の撹拌後、0℃でのTHF(1 mL)中の8-ブロモ-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(75 mg、0.21 mmol)の溶液を、反応混合物に滴下に加え、撹拌を室温で更に16時間持続した。(TLCによる)出発物質の消耗後、反応混合物を水(10 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2×100 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出: 35%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイト固形物としてラセミ体クロロピリジン(25 mg、33.3%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.64 (bs, 1H)、8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.44 (d, J=3.6 Hz, 1H)、7.12-7.09 (m, 1H)、7.04-7.03 (m, 1H)、6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.21-6.20 (m, 1H)、5.04-5.02 (m, 1)、2.84-2.80 (m, 1H)、2.70-2.64 (m, 1H)。MS(ESI): m/z 350.1 [M]⁺。HPLC: 96.1%。

【1114】

実施例159A: (-)-8-ブロモ-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(エナンチオマーA); 及び

実施例159B: (+)-8-ブロモ-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(エナンチオマーB)

エナンチオマーのキラル分取HPLC: 実施例159のエナンチオマー(25 mg、0

10

20

30

40

50

． 07mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IC、250×4.6mm、5 μ ；移動相として (A) n-ヘキサンにおける 0.1% の DEA- (B) エタノール A : B : (70 : 30) を使用；流速：1.0mL/min) により分離して、エナンチオマー A (6.4mg) とエナンチオマー B (7.4mg) を得た。

【1115】

エナンチオマー A についての分析データ：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 9.64 (bs、1H)、8.37 (d、J=5.2Hz、1H)、7.52 (s、1H)、7.44 (d、J=3.6Hz、1H)、7.12-7.09 (m、1H)、7.04-7.03 (m、1H)、6.87 (d、J=8.8Hz、1H)、6.21-6.20 (m、1H)、5.04-5.02 (m、1)、2.84-2.80 (m、1H)、2.70-2.64 (m、1H)。キラル HPLC : 100% R_t = 14.75 min (Chiralpak IC、250×4.6mm、5 μ ；移動相として (A) n-ヘキサンにおける 0.1% の DEA- (B) エタノール A : B : (70 : 30) を使用；流速：1.0mL/min)。MS (ESI) : m/z 350.1 [M]⁺。HPLC : 99.8%。旋光度 [α] D²⁵ : -10.64° (c 0.1、アセトン)。

10

【1116】

エナンチオマー B についての分析データ：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 9.64 (bs、1H)、8.37 (d、J=5.2Hz、1H)、7.52 (s、1H)、7.44 (d、J=3.6Hz、1H)、7.12-7.09 (m、1H)、7.04-7.03 (m、1H)、6.87 (d、J=8.8Hz、1H)、6.21-6.20 (m、1H)、5.04-5.02 (m、1)、2.84-2.80 (m、1H)、2.70-2.64 (m、1H)。キラル HPLC : 100% R_t = 9.50 min (Chiralpak IC、250×4.6mm、5 μ ；移動相として (A) n-ヘキサンにおける 0.1% の DEA- (B) エタノール A : B : (70 : 30) を使用；流速：1.0mL/min)。MS (ESI) : m/z 350.1 [M]⁺。HPLC : 99.8%。旋光度 [α] D²⁵ : +21.44° (c 0.1、アセトン)。

20

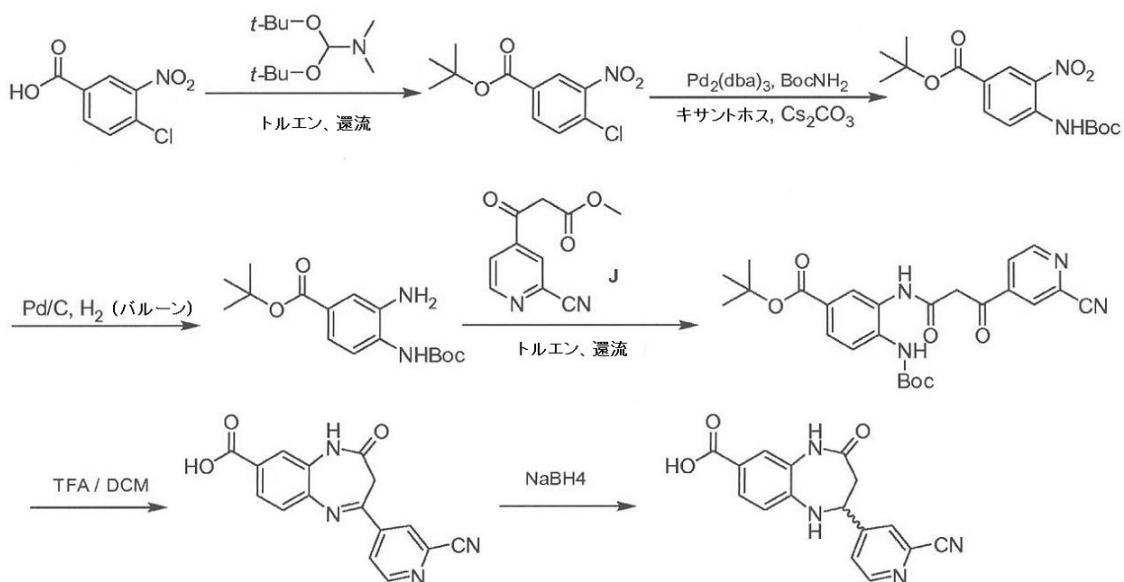
【1117】

実施例 160 : 2-(2-シアノピリジン-4-イル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (ラセミ体)

30

【1118】

【化369】



40

【1119】

工程 1 : tert-ブチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート

50

トルエン (100 mL) 中の 4-クロロ-3-ニトロ安息香酸 (5 g、24.8 mmol) の溶液に、1, 1-ジ-tert-ブトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (20 mL) を 30 分にわたり滴下で加えた。混合物を還流で 1 時間加熱した。反応の完了後、混合物を冷却した。混合物を水 (100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機質層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラム分離により精製して、所望の生成物として tert-ブチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (4.6 g、収率：71.8%) を得た。

【1120】

工程 2：tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ニトロベンゾアート

10

ジオキサン (100 mL) 中の tert-ブチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (4.5 g、17.5 mmol) の溶液に、NH₂Boc (8.2 g、70.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.4 g、1.75 mmol)、X-phos (833 mg、1.75 mmol)、及び Cs₂CO₃ (11.4 mg、35.0 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 5 時間、N₂ の雰囲気下で加熱した。溶媒の除去後、残留物を EtOAc/H₂O (200 mL) で抽出した。有機質層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラム分離により精製して、tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ニトロベンゾアート (2.3 g、収率：39.0%) を得た。

【1121】

工程 3：tert-ブチル 3-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾアート

20

MeOH (130 mL) 中の tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ニトロベンゾアート (2.0 g、6.47 mmol) の溶液に、Pd/C (400 mg) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間、H₂ の雰囲気 (50 psi) 下で撹拌した。反応の完了後、混合物を濾過して乾燥し、tert-ブチル 3-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾアート (1.8 g、収率：90.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.46 (s、1H)、7.46 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.25 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.08–7.10 (m、1H)、5.10 (s、2H)、1.51 (s、9H)、1.47 (s、9H)。LC/MS : 253.1。

30

【1122】

工程 4：tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(2-シアノピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)ベンゾアート

トルエン (10 mL) 中の化合物 J (170 mg、0.83 mmol) の溶液に、tert-ブチル 3-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾアート (281 mg、0.91 mmol) を加えた。混合物を 16 時間、加熱還流した。溶媒を取り除き、tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(2-シアノピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)ベンゾアート (200 mg) を得て、それを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【1123】

40

工程 5：4-(2-シアノピリジン-4-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-8-カルボン酸

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(3-(2-シアノピリジン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド)ベンゾアート (180 mg、0.37 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒の除去後、残留物を MeOH (10 mL) で洗浄して粗製生成物を得て、それを分取 HPLC により精製し、4-(2-シアノピリジン-4-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-8-カルボン酸 (50 mg、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.86 (s、1H)、8.96 (d、J = 4.8 Hz、1H)、8.58 (s、

50

1 H)、8.30 (d、J=5.2 Hz、1 H)、7.85 (s、1 H)、7.79 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.54 (d、J=8.4 Hz、1 H)、3.66 (s、2 H) LC/MS: 307.0 (M+1)。

【1124】

工程6: 2-(2-シアノピリジン-4-イル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (ラセミ体)

MeOH (5 mL) 中の4-(2-シアノピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-8-カルボン酸 (150 mg、0.49 mmol) の溶液に、0℃でNaBH₄ (72 mg、1.96 mmol) を加えた。混合物を25℃で5時間攪拌した。溶媒の除去後、残留物をHPLCにより精製して、固形物として表題化合物 (40 mg、26%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.66 (s、1 H)、8.74 (d、J=5.2 Hz、1 H)、8.05 (s、1 H)、7.77 (d、J=5.2 Hz、1 H)、7.53 (s、1 H)、7.51 (s、1 H)、6.93 (d、J=8.8 Hz、1 H)、6.84 (d、J=4.8 Hz、1 H)、5.19-5.15 (m、1 H)、2.98-2.78 (m、3 H)。LC/MS: 309.1 (M+1)。

10

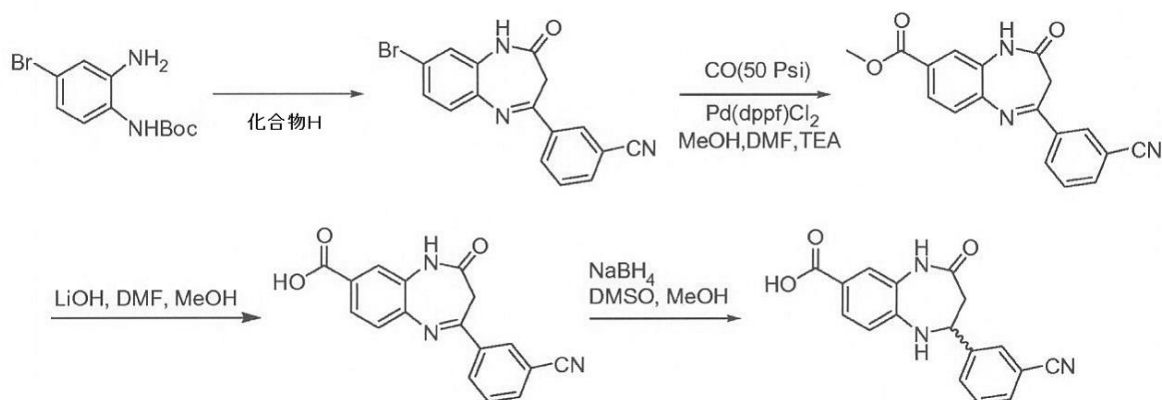
【1125】

実施例161: 2-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (ラセミ体)

【1126】

【化370】

20



30

【1127】

工程1: 3-(8-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-4-イル) ベンゾニトリル

DMF (15 mL) と MeOH (5 mL) 中の tert-ブチル 2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバマート (1.2 g、3.5 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (127 mg、0.18 mmol) と TEA (5 mL) を加えた。混合物を80℃で24時間、COの雰囲気 (50 psi) 下で攪拌した。溶媒の除去後、残留物をEtOAc/H₂O (200 mL) で抽出した。有機質層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、ギ酸を用いたHPLCにより精製して、3-(8-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-4-イル) ベンゾニトリル (600 mg、収率: 53.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.50 (s、1 H)、8.39 (d、J=8.4 Hz、1 H)、8.06 (d、J=7.6 Hz、1 H)、7.85 (s、1 H)、7.75-7.80 (m、1 H)、7.55 (d、J=8.8 Hz、1 H)、3.88 (s、3 H)、3.64 (s、2 H)。LC/MS: 319.9 (M+1)。

40

【1128】

工程2: メチル 4-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-8-カルボキシラート

50

DMF/MeOH (1:1、5 mL) 中の 3-(8-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-4-イル) ベンズニトリル (100 mg、0.31 mmol) に、H₂O (1 mL) 中の LiOH (30 mg、1.24 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 4 時間攪拌した。溶媒の除去後、残留物を、ギ酸を用いた HPLC により精製して、メチル 4-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-8-カルボキシレート (29 mg、収率: 26.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 10.78 (s、1H)、8.49 (s、1H)、8.40 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.06 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.82 (s、1H)、7.75-7.79 (d、J=8.4 Hz、1H)、3.63 (s、2H)。LC/MS: 305.0 (M+1)。

10

【1129】

工程 3: 2-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (ラセミ体)

メチル 4-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-8-カルボキシレートを、実施例 160 の工程 6 に記載される手順を用いて、DMSO と MeOH 中の NaBH₄ を使用して還元し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.4 (br s、1H)、9.65 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.74 (m、2H)、7.58 (m、1H)、7.49 (m、2H)、6.92 (d、1H)、6.82 (d、1H)、5.11 (m、1H)、2.83 (m、2H)。LC/MS: 308.1 (M+1)。

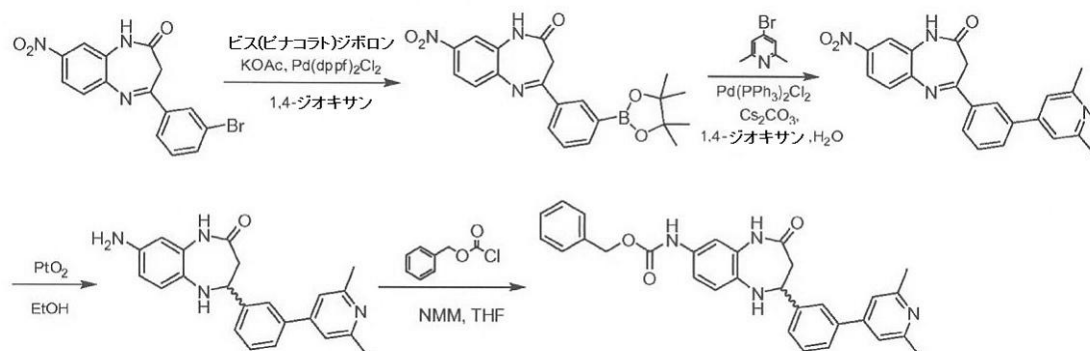
20

【1130】

実施例 162: ベンジル (2-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-7-イル) カルバマート (ラセミ体)

【1131】

【化 371】



30

【1132】

工程 1: 8-ニトロ-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン

40

不活性雰囲気下の 1,4-ジオキサン (25 mL) 中の 4-(3-ブロモフェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン (1 g、2.77 mmol) の攪拌溶液に、縮合した酢酸カリウム (817.8 mg、8.33 mmol)、及びビス(ピナコラト)ジボロン (775.9 mg、3.05 mmol) を加え、10 分間アルゴンでパージした。その後、Pd(dppf)₂Cl₂ (203.2 mg、0.27 mmol) を加え、更に 15 分間再び脱気し、100 °C に加熱し、3 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生

50

成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：25%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色固形物として8-ニトロ-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン(700mg、62%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：δ10.94(s、1H)、8.37(s、1H)、8.24(d、J=8.5Hz、1H)、8.11(s、1H)、8.06-8.04(m、1H)、7.88(d、J=7.0Hz、1H)、7.89-7.75(m、1H)、7.61-7.59(m、1H)、3.65(s、2H)、1.17(s、12H)。

【1133】

工程2：4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下の1,4-ジオキサン：H₂O(3：0.1、15.5mL)中の8-ニトロ-4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン(950mg、2.33mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(2.28g、7.01mmol)と4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン(478.7mg、2.57mmol)を加え、10分間アルゴンでパージした。その後、Pd(pph₃)₂Cl₂(164.2mg、0.23mmol)を加え、更に15分間再び脱気し；100℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(2×25mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：40%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイトの固形物として4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)オン(440mg、49%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ10.95(s、1H)、8.40(s、1H)、8.18(d、J=7.6Hz、1H)、8.12-8.11(m、1H)、8.08-8.05(m、1H)、7.85(d、J=8.0Hz、1H)、7.72-7.66(m、2H)、7.46(s、2H)、3.77(s、2H)、2.50(s、6H)。

【1134】

工程3：8-アミノ-4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下のEtOH(10mL)中の4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-8-ニトロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン(100mg、0.25mmol)の攪拌溶液に、H₂雰囲気(バルーン圧力)の下、室温で酸化白金(IV)(60mg)を加え、18時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、オフホワイトの固形物として粗製の8-アミノ-4-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン(100mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：δ9.39(s、1H)、7.79(s、1H)、7.70-7.69(m、1H)、7.43-7.40(m、2H)、7.35-7.33(m、3H)、6.68(d、J=8.0Hz、1H)、6.29-6.28(m、1H)、6.32-6.22(m、1H)、4.88-4.86(m、2H)、4.66-4.62(m、2H)、2.63-2.67(m、1H)、2.42(s、6H)。

【1135】

工程4：ベンジル(2-(3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-7-イル)カルバマート(ラセミ体)

不活性雰囲気下の乾燥THF（7 mL）中の8-アミノ-4-（3-（2, 6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2（3H）-オン（100 mg、0.27 mmol）の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン（56.4 mg、0.55 mmol）とクロロギ酸ベンジル（56.9 mg、0.33 mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温に暖め、1時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（15 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：3%のMeOH/CH₂Cl₂] により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（ラセミ体）（40 mg、29%）を得た。

10

【1136】

実施例162A：ベンジル（2-（3-（2, 6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-7-イル）カルバマート（エナンチオマーA）；及び

実施例162B：ベンジル（2-（3-（2, 6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-7-イル）カルバマート（エナンチオマーB）；

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例162のエナンチオマー（40 mg、0.08 mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA、250×4.0 mm、5 μm）；（A）n-ヘキサン（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：55：45）；流速：1.0 mL/min）により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA（15 mg）とエナンチオマーB（15 mg）を得た。

20

【1137】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）：δ 7.60（s、1H）、7.55（d、J=7.0 Hz、1H）、7.47-7.33（m、7H）、7.31（s、1H）、7.18-7.16（m、2H）、7.14（s、1H）、6.99（d、J=7.0 Hz、1H）、6.71（d、J=8.5 Hz、1H）、6.61（br s、1H）、5.20（s、2H）、5.08-5.05（m、1H）、3.72（br s、1H）、2.88-2.85（m、2H）、2.58（s、6H）。キラルHPLC：100% R_t=24.19 min（Chiralpak IA、250×4.0 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサン（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：55：45）；流速：1.0 mL/min）MS（ESI）：m/z 493 [M+1]⁺ HPLC：99.7%。

30

【1138】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）：δ 7.60（s、1H）、7.55（d、J=8.0 Hz、1H）、7.47-7.34（m、7H）、7.29（s、1H）、7.18-7.16（m、2H）、7.14（s、1H）、6.99（d、J=8.5 Hz、1H）、6.81（d、J=8.5 Hz、1H）、6.61（br s、1H）、5.20（s、2H）、5.08-5.05（m、1H）、3.72（br s、1H）、2.88-2.85（m、2H）、2.58（s、6H）。キラルHPLC：99.89% R_t=29.87 min（Chiralpak IA、250×4.0 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサン（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：55：45）；流速：1.0 mL/min）MS（ESI）：m/z 493 [M+1]⁺ HPLC：99.9%。

40

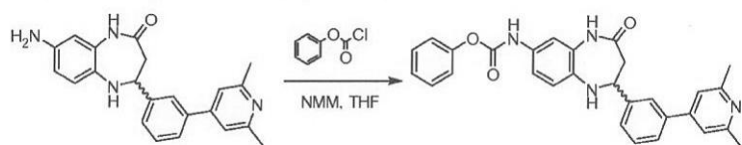
【1139】

実施例163：フェニル（2-（3-（2, 6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-7-イル）カルバマート（ラセミ体）

50

【1140】

【化372】



【1141】

不活性雰囲気下の乾燥THF（5 mL）中の8-アミノ-4-（3-（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1，4]ジアゼピン-2（3H）-オン（100 mg、0.27 mmol）の攪拌溶液に、N-メチルモルホリン（56.4 mg、0.55 mmol）とクロロギ酸フェニル（52.4 mg、0.33 mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温に暖め、1時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：3%のMeOH/DCM〕により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物（40 mg、30%）を得た。

【1142】

実施例163A：フェニル（2-（3-（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1，4]ジアゼピン-7-イル）カルバマート エナンチオマーA；及び

実施例163B：フェニル（2-（3-（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1，4]ジアゼピン-7-イル）カルバマート エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例163のエナンチオマー（40 mg、0.08 mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；（A）n-ヘキサン（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：50：50）；流速：1.0 mL/min）により分離し、黄色固形物としてエナンチオマーA（10 mg）とエナンチオマーB（10 mg）を得た。

【1143】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 7.61（s、1H）、7.57-7.55（m、1H）、7.48-7.38（m、5H）、7.32（br s、1H）、7.19（d、J=7.6 Hz、2H）、7.15（s、1H）、7.09-7.07（m、2H）、6.88-6.84（m、2H）、5.10-5.06（m、1H）、3.76（br s、1H）、2.90-2.80（m、2H）、2.59（s、6H）。キラルHPLC：100% R_t=16.76 min（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサン（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：50：50）；流速：1.0 mL/min）MS（ESI）：m/z 479 [M+1]⁺ HPLC：99.4%。

【1144】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 7.61（s、2H）、7.56-7.48（m、1H）、7.46-7.39（m、4H）、7.37（br s、1H）、7.24-7.19（m、3H）、7.18（d、J=8.0 Hz、1H）、7.17（s、1H）、7.11（d、J=8.4 Hz、1H）、6.98（br s、1H）、6.85（d、J=8.4 Hz、1H）、5.08-5.05（m、1H）、3.77（br s、1H）、2.90-2.87（m、2H）、2.58（s、6H）。キラルHPLC：99.95% R_t=23.50 min（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサン（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：50：50）；流速：1.0 mL/min）

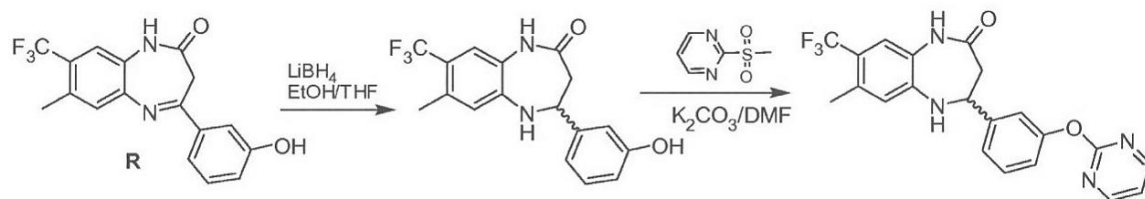
min) MS (ESI) : m/z 479 $[M+1]^+$ HPLC : 99.5%。

【1145】

実施例164 : 7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

【1146】

【化373】



10

【1147】

工程1 : 4-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

不活性雰囲気下の EtOH (40 mL) 中の塩化リチウム (253.8 mg、5.98 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (226.5 mg、5.98 mmol) を 0℃ で加えた。30 分間の攪拌後、乾燥 THF (40 mL) 中の化合物 R (400 mg、1.19 mmol) の溶液を反応混合物に滴下に加え、攪拌を室温で 48 時間持続した。反応の進行を TLC によりモニタリングし、反応の完了後、揮発性物質を除去し、次に反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出 : 30% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、オフホワイトの固形物として 4-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (190 mg、42%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.52 (s、1H)、7.19 (s、1H)、7.11 (t、J = 5.0 Hz、1H)、6.81 (s、1H)、6.75–6.72 (m、2H)、6.64 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.58–6.56 (m、1H)、4.81–4.79 (m、1H)、2.80–2.79 (m、1H)、2.70–2.69 (m、1H)、2.15 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 414 $[M+1]^+$ HPLC : 96.0%。

20

30

【1148】

工程2 : 7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

不活性雰囲気下の DMF (20 mL) 中の 4-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (120 mg、0.35 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (49.3 mg、0.35 mmol) と 2-(メチルスルホニル)ピリミジン (56.4 mg、0.35 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温に暖め、48 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出 : 50% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物 (ラセミ体) (30 mg、20%) を得た。

40

【1149】

実施例164A : 7-メチル-4-(3-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-

50

8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーA;及び

実施例164B:7-メチル-4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC:実施例164のエナンチオマー(70mg、0.07mmol)を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ);(A)n-ヘキサン(B)DCM:MeOH(50:50)(A:B:85:15);流速:1.0mL/minにより分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA(6mg)とエナンチオマーB(8mg)を得た。

10

【1150】

エナンチオマーAについての分析データ:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ9.57(s、1H)、8.64-8.62(m、2H)、7.38(t、J=8.0Hz、1H)、7.27-7.25(m、2H)、7.16(d、J=9.0Hz、1H)、7.10(d、J=7.0Hz、1H)、6.83(s、1H)、6.68-6.67(m、1H)、5.00-4.98(m、1H)、2.85-2.73(m、2H)、2.22(s、3H)。キラルHPLC:100% R_t=20.18min(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ);移動相(A)n-ヘキサン(B)DCM:メタノール(50:50)(A:B:85:15);流速:1.0mL/min)MS(ESI):m/z 415[M+1]⁺HPLC:99.0%。

20

【1151】

エナンチオマーBについての分析データ:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ9.57(s、1H)、8.64-8.62(m、2H)、7.40(t、J=7.6Hz、1H)、7.27-7.25(m、2H)、7.16(d、J=9.0Hz、2H)、7.09(d、J=8.4Hz、1H)、6.83(s、1H)、6.68-6.67(m、1H)、4.99-4.98(m、1H)、2.85-2.77(m、2H)、2.26(s、3H)。キラルHPLC:88.76% R_t=22.74min(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ);移動相(A)n-ヘキサン(B)DCM:メタノール(50:50)(A:B:85:15);流速:1.0mL/min)MS(ESI):m/z 415[M+1]⁺HPLC:97.8%。

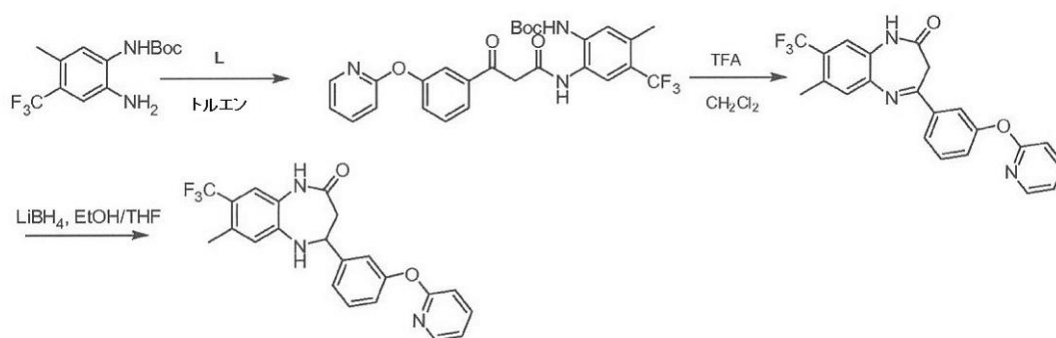
30

【1152】

実施例165:7-メチル-4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(ラセミ体)

【1153】

【化374】



40

【1154】

工程1:tert-ブチル(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)プロパンアミド)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマート

50

不活性雰囲気下のトルエン（10 mL）中の *tert*-ブチル 2-アミノ-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマートからの化合物（315 mg、1.08 mmol）の攪拌溶液に、室温で中間体 L（310 mg、1.08 mmol）を加え；120℃に加熱し、12時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル（2×10 mL）で粉砕して、無色の液体として *tert*-ブチル（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）プロパンアミド）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（290 mg、50%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-*d*₆）：δ 9.84（s、1H）、9.73（s、1H）、8.67–8.66（m、1H）、8.13–8.12（m、1H）、7.88–7.86（m、2H）、7.81–7.80（m、1H）、7.61（d、J=8.5 Hz、1H）、7.46（d、J=8.0 Hz、1H）、7.37–7.27（m、1H）、7.16–7.09（m、1H）、7.06（d、J=8.0 Hz、1H）、4.20–4.13（m、2H）、2.38（s、3H）、1.48（s、9H）。

【1155】

工程2：7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

不活性雰囲気下の CH₂Cl₂（2 mL）中の *tert*-ブチル（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）プロパンアミド）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（26 mg、0.049 mmol）の攪拌溶液に、0℃で TFA（0.1 mL）を加え；室温に暖め、6時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（3×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル（2×4 mL）で粉砕して、オフホワイト固形物として 7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（13 mg、65%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-*d*₆）：δ 10.68（s、1H）、8.15–8.14（m、1H）、7.92–7.87（m、2H）、7.80（s、1H）、7.59（t、J=8.0 Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.44（s、1H）、7.34（t、J=10.0 Hz、1H）、7.16–7.10（m、2H）、3.56（s、2H）、2.43（s、3H）。MS（ESI）：m/z 412 [M+1]⁺ HPLC：96.1%。

【1156】

工程3：7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（ラセミ体）

不活性雰囲気下の EtOH（5 mL）中の塩化リチウム（46.4 mg、1.09 mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（41.3 mg、1.09 mmol）を0℃に加えた。1時間の攪拌後、乾燥 THF（10 mL）中の 7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（150 mg、0.36 mmol）の溶液を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を室温で6時間持続した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（15 mL）で希釈し、EtOAc（2×15 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：25%の EtOAc/ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として 3（ラセミ体；43 mg、29%）を得た。

【1157】

実施例 165A：7-メチル-4-（3-（ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-8

ー（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン エナンチオマーＡ；及び

実施例１６５Ｂ：７－メチル－４－（３－（ピリジン－２－イルオキシ）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン エナンチオマーＢ

エナンチオマーのキラル分取ＨＰＬＣ：実施例１６５のエナンチオマー（４３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ、２５０×４．６ｍｍ、５μｍ）；（Ａ）ｎ－ヘキサン：ＴＨＦ（８０：２０）；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ）により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーＡ（１０ｍｇ）とエナンチオマーＢ（１２ｍｇ）を得た。

10

【１１５８】

エナンチオマーＡについての分析データ：¹H NMR（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－*d*₆）：δ ９．５６（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｔ、*J*＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｔ、*J*＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、*J*＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、*J*＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、７．０２－６．９７（ｍ、１Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｄ、*J*＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．００－４．９７（ｍ、１Ｈ）、２．８３－２．７３（ｍ、２Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）。キラルＨＰＬＣ：９７．９％ *R*_t＝２２．３４ｍｉｎ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ、２５０×４．６ｍｍ、５μｍ）；移動相（Ａ）ｎヘキサン：ＴＨＦ（８０：２０）；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ）ＭＳ（ＥＳＩ）：*m/z* ４１４ [M+1]⁺ ＨＰＬＣ：９６．１％。

20

【１１５９】

エナンチオマーＢについての分析データ：¹H NMR（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－*d*₆）：δ ９．５６（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、*J*＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｔ、*J*＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｔ、*J*＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、*J*＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、*J*＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．０２－６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８１（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、５．０３－４．９８（ｍ、１Ｈ）、３．７５－３．７１（*br s*、１Ｈ）、２．８３－２．７３（ｍ、２Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）。キラルＨＰＬＣ：９９．２９％ *R*_t＝２８．６８ｍｉｎ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ、２５０×４．６ｍｍ、５μｍ）；移動相（Ａ）ｎヘキサン：ＴＨＦ（８０：２０）；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ）ＭＳ（ＥＳＩ）：*m/z* ４１４ [M+1]⁺ ＨＰＬＣ：９５．９６％。

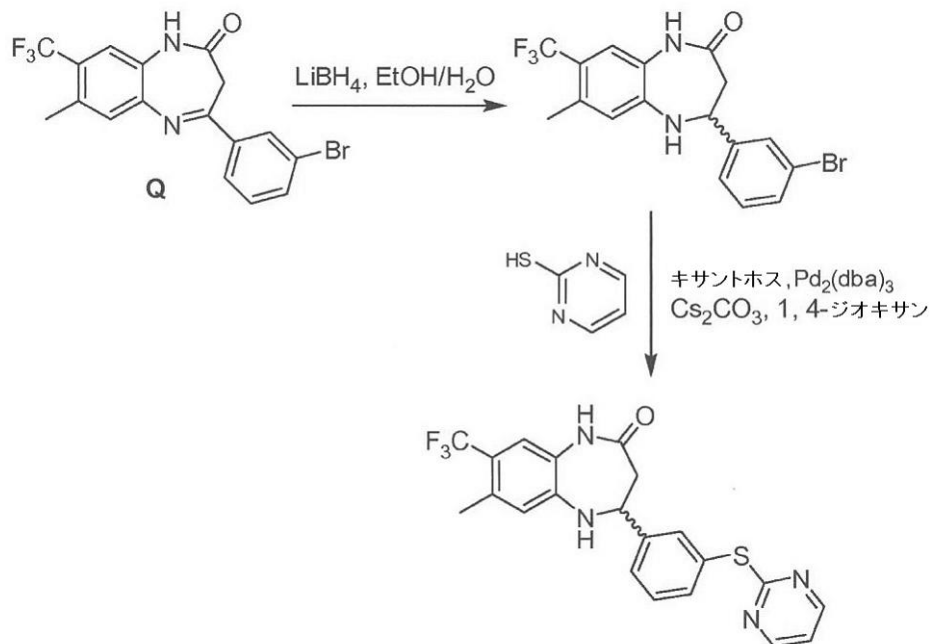
30

【１１６０】

実施例１６６：７－メチル－４－（３－（ピリミジン－２－イルチオ）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（ラセミ体）

【１１６１】

【化 3 7 5】



10

【1162】

20

工程1：4-（3-ブロモフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

不活性雰囲気下のEtOH（4mL）中の塩化リチウム（32.0mg、0.75mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（9.5mg、0.25mmol）を0℃で加えた。1時間の攪拌後、乾燥THF（4mL）中の化合物Q（100mg、0.25mmol）の溶液を反応混合物に滴下で加え、攪拌を室温で12時間持続した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を除去し、反応混合物を水（30mL）で希釈し、EtOAc（2×20mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：30%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として4-（3-ブロモフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（60mg、60%）を得た。¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）：δ 9.56（s、1H）、7.56（s、1H）、7.45（d、J=7.5Hz、1H）、7.37（d、J=8.0Hz、1H）、7.30（t、J=7.5Hz、1H）、7.14（s、1H）、6.82（s、1H）、6.68-6.66（m、1H）、5.00-4.97（m、1H）、2.80-2.77（m、2H）、2.27（s、3H）。

30

【1163】

40

工程2：7-メチル-4-（3-（ピリミジン-2-イルチオ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（ラセミ体）

不活性雰囲気下の1,4-ジオキサン（20mL）中の4-（3-ブロモフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（390mg、0.97mmol）の攪拌溶液に、室温でピリミジン-2-チオール（109.7mg、0.97mmol）、炭酸セシウム（573.2mg、1.76mmol）、キサントホス（25.3mg、0.04mmol）を加え、30分間アルゴンでパージした。その後、Pd₂（dba）₃（35.8mg、0.04mmol）を加え、更に15分間再びパージし、100℃に加熱し、36時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質

50

を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：60%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物（310mg、74%）を得た。

【1164】

実施例166A：7-メチル-4-（3-（ピリミジン-2-イルチオ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーA；及び

実施例166B：7-メチル-4-（3-（ピリミジン-2-イルチオ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーB

10

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例166のエナンチオマー（310mg、0.72mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IC、250×4.6mm、5μ）；（A）n-ヘキサンにおける0.1%のDEA（B）エタノール：THF（50：50）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/minにより分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマーA（15mg）とエナンチオマーB（15mg）を得た。

【1165】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.57（s、1H）、8.59-8.57（m、2H）、7.59（s、1H）、7.51-7.49（m、3H）、7.23（t、J=4.8Hz、1H）、7.16（s、1H）、6.83（s、1H）、6.68-6.69（m、1H）、5.02-5.00（m、1H）、2.86-2.83（m、2H）、2.26（s、3H）。キラルHPLC：97.8% R_t=12.20min（Chiralpak IC、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおける0.1%のDEA（B）エタノール：THF（50：50）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 431 [M+1]⁺ HPLC：97.5%。

20

【1166】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.57（s、1H）、8.59-8.57（m、2H）、7.59（s、1H）、7.51-7.49（m、3H）、7.23（t、J=4.8Hz、1H）、7.16（s、1H）、6.83（s、1H）、6.68-6.69（m、1H）、5.02-5.00（m、1H）、2.86-2.83（m、2H）、2.26（s、3H）。キラルHPLC：96.7% R_t=14.38min（Chiralpak IC、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおける0.1%のDEA（B）エタノール：THF（50：50）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 431 [M+1]⁺ HPLC：94.0%。

30

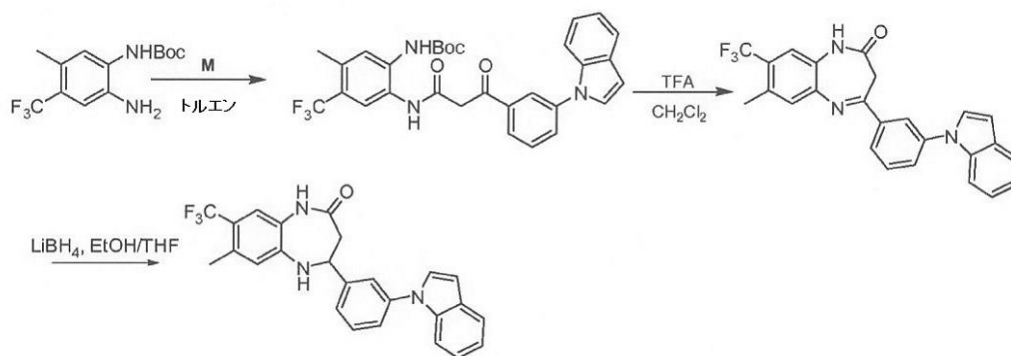
【1167】

実施例167：4-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-1H-（3H）-オン（ラセミ体）

40

【1168】

【化 3 7 6】



10

【1169】

工程1：tert-ブチル（2-（3-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート

不活性雰囲気下のトルエン（10 mL）中のtert-ブチル2-アミノ-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニルカルバマート（500 mg、1.72 mmol）の攪拌溶液に、室温で中間体M（529.8 mg、1.72 mmol）を加え；110℃に加熱し、15時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：30%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色固形物としてtert-ブチル（2-（3-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（270 mg、28%）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.79（s、1H）、8.71（s、1H）、8.19（s、1H）、8.03-8.02（m、2H）、7.76-7.65（m、3H）、7.63-7.60（m、1H）、7.17-7.16（m、2H）、6.76-6.74（m、1H）、4.34-4.31（m、2H）、2.40（s、3H）、1.43（s、9H）。

20

【1170】

工程2：4-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-1H-（3H）-オン

不活性雰囲気下のCH₂Cl₂（40 mL）中のtert-ブチル（2-（3-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-3-オキソプロパンアミド）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）カルバマート（220 mg、0.39 mmol）の攪拌溶液に、0℃でTFA（12 mL）を加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水性NaHCO₃溶液（25 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（3×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：20%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色固形物として4-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン（110 mg、64%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 10.73（s、1H）、8.24（s、1H）、8.10（d、J=8.0 Hz、1H）、7.84-7.74（m、4H）、7.69（d、J=7.6 Hz、1H）、7.60（d、J=8.4 Hz、1H）、7.51（d、J=9.6 Hz、1H）、7.21-7.16（m、1H）、6.76-6.75（m、1H）、3.67. 3.65（m、2H）、2.50（s、3H）。MS（ESI）：m/z 434 [M+1]⁺ HPLC：91.1%。

30

40

【1171】

工程3：4-（3-（1H-インドル-1-イル）フェニル）-7-メチル-8-（トリ

50

フルオロメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-1H - (3H) - オン (ラセミ体)

不活性雰囲気下の EtOH (10 mL) 中の塩化リチウム (32.3 mg、0.76 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (28.8 mg、0.76 mmol) を 0℃ で加えた。30 分間の攪拌後、乾燥 THF (10 mL) 中の 4- (3- (1H-インドル-1-イル) フェニル) -7-メチル-8- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (110 mg、0.25 mmol) の溶液を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を室温で 6 時間持続した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 20% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (ラセミ体; 100 mg、91%) を得た。

【1172】

実施例 167A: 4- (3- (1H-インドル-1-イル) フェニル) -7-メチル-8- (トリフルオロメチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン エナンチオマー A 及び

実施例 167B: 4- (3- (1H-インドル-1-イル) フェニル) -7-メチル-8- (トリフルオロメチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン エナンチオマー B

エナンチオマーのキラル分取 HPLC: 実施例 167 のエナンチオマー (100 mg、0.22 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ) ; (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: MeOH (80:20) (A: B: 70:30) ; 流速: 1.0 mL/min) により分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマー A (15 mg) とエナンチオマー B (15 mg) を得た。

【1173】

エナンチオマー A についての分析データ: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.63 (s、1H)、7.65-7.53 (m、5H)、7.46 (d、J = 9.0 Hz、1H)、7.38 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.19-7.10 (m、3H)、6.87 (s、1H)、6.77-6.75 (m、1H)、6.70-6.68 (m、1H)、5.10-5.09 (m、1H)、2.95-2.90 (m、1H)、2.85-2.81 (m、1H)、2.26 (s、3H)。キラル HPLC: 99.93% R_t = 7.57 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ) ; 移動相 (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: メタノール (80:20) (A: B: 70:30) ; 流速: 1.0 mL/min) MS (ESI) : m/z 436 [M+1]⁺ HPLC: 90.7%。

【1174】

エナンチオマー B についての分析データ: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 9.63 (s、1H)、7.65-7.53 (m、5H)、7.46 (d、J = 9.0 Hz、1H)、7.38 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.19-7.10 (m、3H)、6.87 (s、1H)、6.77-6.75 (m、1H)、6.70-6.68 (m、1H)、5.10-5.09 (m、1H)、2.95-2.90 (m、1H)、2.85-2.81 (m、1H)、2.26 (s、3H)。キラル HPLC: 99.9% R_t = 10.69 min (Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μ) ; 移動相 (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: メタノール (80:20) (A: B: 70:30) ; 流速: 1.0 mL/min) MS (ESI) : m/z 436 [M+1]⁺ HPLC: 91.4%

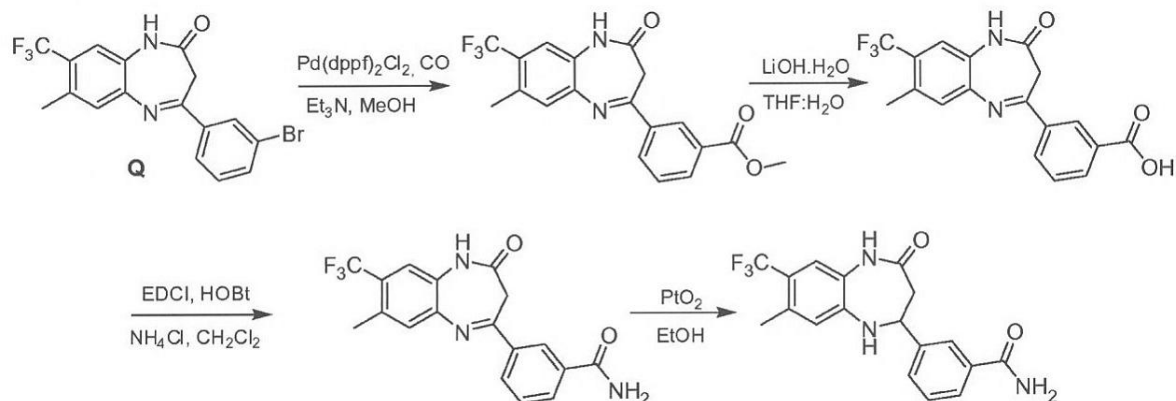
【1175】

実施例 168: 3- (8-メチル-4-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンゾアミド

【1176】

【化377】



10

【1177】

工程1：メチル3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾアート

不活性雰囲気下のMeOH:ACN(4:1)(20mL)中の化合物Q(500mg、1.25mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.04mL、3.14mmol)を加え、20分間パージした。反応混合物を銅ポンベに入れ、Pd(dppf)₂Cl₂(184.3mg、0.25mmol)を加え、80℃で3日間、CO雰囲気(80psi)下で加熱した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出:25%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、オフホワイト固形物としてメチル3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾアート(320mg、68%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ 10.72(s、1H)、8.65(s、1H)、8.34(d、J=8.4Hz、1H)、8.15(d、J=8.0Hz、1H)、7.72(t、J=8.0Hz、1H)、7.52(s、2H)、3.91(s、1H)、3.62(s、2H)、2.50(s、3H)。

20

30

【1178】

工程2：3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

THF:H₂O(5:1;6mL)中のメチル3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾアート(125mg、0.33mmol)の攪拌溶液に、室温で水酸化リチウム水和物(69.8mg、1.66mmol)を加え、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を飽和クエン酸溶液(pH~4)で酸性化し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をジエチルエーテル(2×3mL)で粉碎して、オフホワイト固形物として3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(110mg、92%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆):δ 10.70(s、1H)、8.6(s、1H)、8.32-8.28(m、1H)、8.18-8.14(m、1H)、7.62-7.61(m、2H)、7.58(s、1H)、3.65(s、3H)、2.45(s、3H)。MS(ESI):m/z 361[M-1] HPLC:94.4%。

40

50

【1179】

工程3：3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 (3 mL) 中の3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸 (5 mg、0.01 mmol) の攪拌溶液に、室温でDIPEA (17.8 mg、0.13 mmol)、HOBt (9.3 mg、0.06 mmol)、EDCI・HCl (13.2 mg、0.06 mmol)、及び塩化アンモニウム (7.4 mg、0.01 mmol) を加え、15時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：50%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色固形物として3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (3 mg、60%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 10.69 (s、1H)、8.56 (s、1H)、8.21 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、8.17 (s、1H)、8.06 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.63 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.51–7.50 (m、3H)、3.64 (s、2H)、2.46 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 362 $[M+1]^+$ HPLC : 99.6%。

10

20

【1180】

工程4：3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンズアミド

EtOH (12 mL) 中の3-(7-メチル-2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (60 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、室温で酸化白金(IV) (24 mg) を加え、 H_2 雰囲気 (バルーン圧力) 下で2時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：3%のMeOH/DCM] により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物 (50 mg、83%) を得た。

30

【1181】

実施例168A：3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンズアミド エナンチオマーA；及び

実施例168B：3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンズアミド エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例168のエナンチオマー (50 mg、0.13 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IC、250×4.6 mm、5 μ) ; (A) n-ヘキサン (B) DCM : MeOH (80 : 20) (A : B : 65 : 35) ; 流速 : 1.0 mL/min) により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA (15 mg) とエナンチオマーB (15 mg) を得た。

40

【1182】

エナンチオマーAについての分析データ： ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 9.56 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.89 (s、1H)、7.76 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.51 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.41 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.34 (s、1H)、7.17 (s、1H)、6.85 (s、1H)、6.64–6.63 (m、1H)、5.02–5.00 (m、1H)、2

50

. 86-2. 73 (m, 2H)、2. 28 (s, 3H)。キラルHPLC: 99. 5%
 $R_t = 19. 72 \text{ min}$ (Chiralpak IC、 $250 \times 4. 6 \text{ mm}$ 、 5μ) ; 移動相 (A) n-ヘキサン (B) DCM:メタノール (80:20) (A:B:65:35)
) ; 流速: $1. 0 \text{ mL/min}$ MS (ESI) : m/z 364 $[M+1]^+$ HPLC
 : 98. 8%

【1183】

エナンチオマーBについての分析データ: ^1H NMR (400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) : 89. 56 (s, 1H)、7. 94 (s, 1H)、7. 89 (s, 1H)、7. 76 (d、 $J=7. 5 \text{ Hz}$ 、1H)、7. 51 (d、 $J=7. 5 \text{ Hz}$ 、1H)、7. 41 (t、 $J=7. 5 \text{ Hz}$ 、1H)、7. 34 (s, 1H)、7. 16 (s, 1H)、6. 85 (s, 1H)、6. 64 (s, 1H)、5. 03-4. 99 (m, 1H)、2. 85-2. 81 (m, 1H)、2. 76-2. 74 (m, 1H)、2. 28 (s, 3H)。キラルHPLC: 97. 9% $R_t = 21. 69 \text{ min}$ (Chiralpak IC、 $250 \times 4. 6 \text{ mm}$ 、 5μ) ; 移動相 (A) n-ヘキサン (B) DCM:メタノール (80:20) (A:B:65:35) ; 流速: $1. 0 \text{ mL/min}$ MS (ESI) : m/z 364 $[M+1]^+$ HPLC: 99. 8%。

10

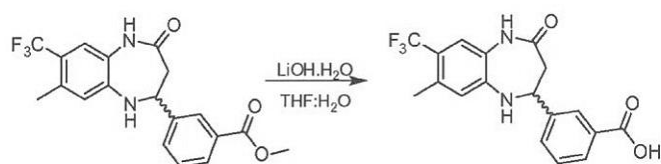
【1184】

実施例169: 3-(8-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) 安息香酸

【1185】

20

【化378】



【1186】

THF:H₂O (5:1; 6 mL) 中のメチル 3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) ベンゾアート (実施例151) (150 mg、0. 39 mmol) の攪拌溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (83. 1 mg、0. 19 mmol) を加え、12時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を飽和クエン酸溶液 (pH~4) で酸性化し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製材料をn-ペンタン (2×5 mL) で粉碎し、浅黄色固形物として表題化合物 (140 mg、97%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) : 812. 93 (br s, 1H)、9. 56 (s, 1H)、7. 97 (s, 1H)、7. 84-7. 82 (m, 1H)、7. 61 (d、 $J=8. 0 \text{ Hz}$ 、1H)、7. 46 (t、 $J=7. 6 \text{ Hz}$ 、1H)、6. 84 (s, 1H)、6. 78 (s, 1H)、6. 72-6. 71 (m, 1H)、5. 09-5. 07 (m、1H)、2. 81-2. 80 (m, 2H)、2. 28 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z 365 $[M+1]^+$ 。HPLC: 91. 14%。

30

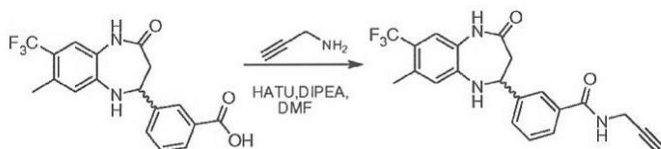
40

【1187】

実施例170: 3-(8-メチル-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) -N-(プロプ-2-イン-1-イル) ベンズアミド (ラセミ体)

【1188】

【化 3 7 9】



【1 1 8 9】

不活性雰囲気下のDMF（2 mL）中の3-（8-メチル-7-（トリフルオロメチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1, 4]ジアゼピン-2-イル）安息香酸（実施例169）（25 mg、0.06 mmol）の攪拌溶液に、室温でDIPEA（44.3 mg、0.34 mmol）、HATU（40.1 mg、0.10 mmol）、及びプロパルギルアミン（5.6 mg、0.10 mmol）を加え、3時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（15 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン溶液（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：30%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（20 mg、73%）を得た。

【1 1 9 0】

実施例170A：3-（8-メチル-4-オキソ-7-（トリフルオロメチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1, 4]ジアゼピン-2-イル）-N-（プロプ-2-イン-1-イル）ベンズアミド エナンチオマーA；及び

実施例170B：3-（8-メチル-4-オキソ-7-（トリフルオロメチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1, 4]ジアゼピン-2-イル）-N-（プロプ-2-イン-1-イル）ベンズアミド エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例170のエナンチオマー（20 mg、0.04 mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IC、250×4.6 mm、5 μm）；（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：80：20）；流速：1.0 mL/minにより分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA（30 mg）とエナンチオマーB（30 mg）を得た。

【1 1 9 1】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.57（s、1H）、8.90（t、J=5.6 Hz、1H）、7.88（s、1H）、7.74（d、J=7.2 Hz、1H）、7.54（d、J=7.6 Hz、1H）、7.44（t、J=8.0 Hz、1H）、7.17（s、1H）、6.86（s、1H）、6.65-6.64（m、1H）、5.03-4.99（m、1H）、4.05-4.03（m、2H）、3.10（s、1H）、2.84-2.80（m、1H）、2.50（s、3H）。キラルHPLC：99.4% R_t=29.97 min（Chiralpak IC、250×4.6 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：80：20）；流速：1.0 mL/min MS（ESI）：m/z 402 [M+1]⁺ HPLC：99.4%。

【1 1 9 2】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.57（s、1H）、8.90（t、J=5.6 Hz、1H）、7.88（s、1H）、7.74（d、J=8.0 Hz、1H）、7.54（d、J=8.0 Hz、1H）、7.44（t、J=8.0 Hz、1H）、7.16（s、1H）、6.86（s、1H）、6.65-6.64（m、1H）、5.02-4.99（m、1H）、4.05-4.03（m、2H）、3.10（s、1H）、2.86-2.80（m、1H）、2

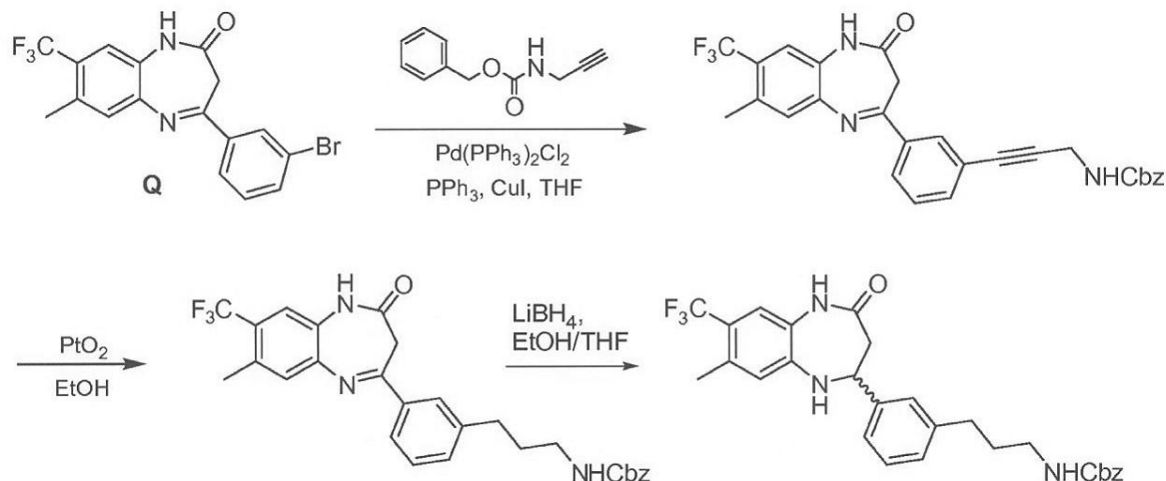
． 28 (s, 3H)。キラルHPLC：99.3% $R_t = 32.54 \text{ min}$ (Chiralpak IC, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, 5μ)；移動相 (A) n -ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：80：20)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)： m/z 402 $[M+1]^+$ HPLC：99.6%

【1193】

実施例171：ベンジル (3- (3- (8-メチル-4-オキソ-7- (トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) フェニル) プロピル) カルバマート

【1194】

【化380】



【1195】

工程1：ベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロプ-2-イン-1-イル) カルバマート

不活性雰囲気下の THF (10 mL) 中の化合物 Q (160 mg、0.40 mmol) の攪拌溶液に、室温で、化合物ベンジルプロプ-2-イン-1-イルカルバマート (152 mg、0.80 mmol)、ヨウ化銅 (1.5 mg、0.008 mmol)、トリフェニルホスフィン (5.2 mg、0.002 mmol)、及びトリエチルアミン (183 mg、1.81 mmol) を加え、30 分間アルゴン下でパージした。その後、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg、0.002 mmol) を反応生成量に加え、更に10分間再びパージし；反応混合物を60℃に加熱し、24時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル ($2 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：20%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色固形物としてベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロプ-2-イン-1-イル) カルバマート (60 mg、30%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO-}d_6$)： δ 10.71 (s, 1H)、8.08–8.06 (m, 2H)、7.86–7.84 (m, 1H)、7.64–7.61 (m, 5H)、7.58–7.48 (m, 2H)、7.37–7.31 (m, 2H)、5.07 (s, 2H)、4.11–4.10 (m, 2H)、3.57 (s, 2H)、2.50 (s, 3H)。

【1196】

工程2：ベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロプ-2-イン-1-イル) カルバマート

ー2, 3-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロピル) カルバマート

EtOH (10 mL) 中のベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロプ-2-イン-1-イル) カルバマート (60 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に、酸化白金 (IV) (15 mg) を加え、室温で3時間、H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) 下で攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 30%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色固形物としてベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロピル) カルバマート (20 mg、33%) を得た。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.66 (s、1H)、7.93-7.88 (m、2H)、7.55-7.43 (m、4H)、7.38-7.31 (m、6H)、5.02 (s、2H)、3.57 (s、2H)、3.07-3.02 (m、2H)、2.69-2.65 (m、2H)、2.50-2.45 (m、3H)、1.78-1.71 (m、2H)。

【1197】

工程3: ベンジル (3- (3- (8-メチル-4-オキソ-7- (トリフルオロメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) フェニル) プロピル) カルバマート

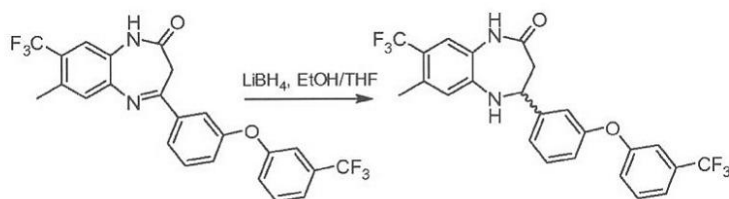
不活性雰囲気下のEtOH (5 mL) 中の塩化リチウム (8.3 mg、1.95 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (7.4 mg、1.95 mmol) を室温で加えた。1時間の攪拌後、乾燥THF (5 mL) 中のベンジル (3- (3- (7-メチル-2-オキソ-8- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) フェニル) プロピル) カルバマート (20 mg、0.39 mmol) を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を24時間持続した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 30%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (4 mg、20%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD-d₄) : δ 7.33-7.19 (m、9H)、6.12-6.10 (m、1H)、6.83 (s、1H)、5.05 (s、2H)、4.97-4.95 (m、1H)、3.12-3.09 (m、2H)、2.90-2.86 (m、1H)、2.88-2.78 (m、1H)、2.64-2.61 (m、2H)、2.34-2.33 (m、3H)、1.83-1.77 (m、2H)。MS (ESI) : m/z 512 [M+1]⁺ HPLC : 94.1%。

【1198】

実施例172: 7-メチル-8- (トリフルオロメチル) -4- (3- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

【1199】

【化381】



10

20

30

40

50

【1200】

不活性雰囲気下のEtOH（10mL）中の塩化リチウム（26.6mg、0.62mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（23.7mg、0.62mmol）を室温で加えた。1時間の攪拌後、乾燥THF（10mL）中の7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4-（3-（3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）フェニル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（実施例147）（100mg、0.20mmol）の溶液を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を12時間持続した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を除去し、反応混合物を水（20mL）で希釈し、EtOAc（2×25mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：30%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物（60mg、60%）を得た。

10

【1201】

実施例172A：7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4-（3-（3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）フェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーA；及び

実施例172B：7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4-（3-（3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）フェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーB

20

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例172のエナンチオマー（60mg、0.12mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：88：12）；流速：1.0mL/min）により分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマーA（15mg）とエナンチオマーB（15mg）を得た。

【1202】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.55（s、1H）、7.62-7.58（m、1H）、7.46（d、J=7.6Hz、1H）、7.41（t、J=8.0Hz、1H）、7.29-7.21（m、3H）、7.13（d、J=8.8Hz、2H）、7.00-6.97（m、1H）、6.78（s、1H）、6.67-6.66（m、1H）、5.01-4.99（m、1H）、2.80-2.77（m、2H）、2.24（s、3H）。キラルHPLC：99.9% R_t=18.80min（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：88：12）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 481 [M+1]⁺ HPLC：99.3%。

30

【1203】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.55（s、1H）、7.62-7.58（m、1H）、7.46（d、J=8.0Hz、1H）、7.41（t、J=8.0Hz、1H）、7.29-7.21（m、3H）、7.14-7.12（m、2H）、7.00-6.97（m、1H）、6.79（s、1H）、6.67-6.66（m、1H）、5.02-4.98（m、1H）、2.80-2.73（m、2H）、2.24（s、3H）。キラルHPLC：99.9% R_t=25.70min（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：88：12）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 481 [M+1]⁺ HPLC：98.5%。

40

【1204】

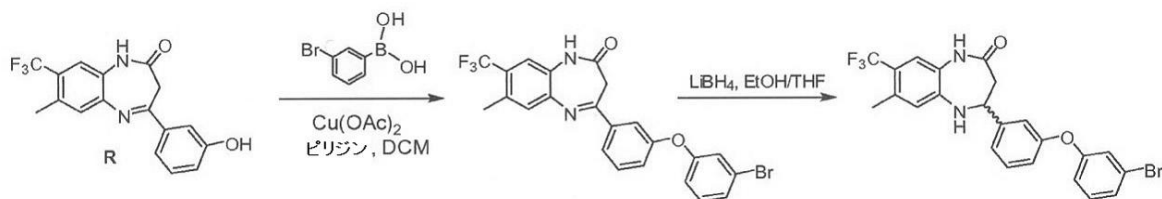
実施例173：4-（3-（3-ブロモフェノキシ）フェニル）-7-メチル-8-（ト

50

リフルオロメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

【1205】

【化382】



10

【1206】

工程1: 4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

不活性雰囲気下の CH_2Cl_2 (20 mL) 中のモレキュラーシーブ (1.5 g) の攪拌溶液に、室温で、化合物 R (150 mg、0.44 mmol)、(3-ブロモフェニル) ボロン酸 (135.2 mg、0.67 mmol)、酢酸銅 (134.4 mg、0.67 mmol)、及びピリジン (177.3 mg、2.24 mmol) を加え、 O_2 雰囲気下で12時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空中で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 8% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、浅黄色固形物として4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (100 mg、46%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.69 (s、1H)、7.89 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.75-7.55 (m、1H)、7.61 (t、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.45 (s、1H)、7.38-7.36 (m、2H)、7.30-7.28 (m、2H)、7.08-7.05 (m、1H)、3.58-3.56 (m、2H)、2.50 (s、3H)。MS (ESI) : m/z 490 $[\text{M}+1]^+$ HPLC : 98.6%。

20

【1207】

工程2: 4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

不活性雰囲気下の EtOH (5 mL) 中の塩化リチウム (26 mg、0.61 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (23.1 mg、0.61 mmol) を室温で加えた。1時間の攪拌後、エタノール (10 mL) 中の4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (100 mg、0.20 mmol) の溶液を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を12時間持続した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (25 mL) で希釈し、 EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出: 30% の EtOAc / ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (75 mg、75%) を得た。

30

40

【1208】

実施例173A: 4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン エナンチオマーA; 及び

実施例173B: 4-(3-(3-ブロモフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン エナンチオマーB

50

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例173のエナンチオマー（75mg、0.15mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/minにより分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマーA（25mg）とエナンチオマーB（25mg）を得た。

【1209】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.55（s、1H）、7.40（t、J=8.0Hz、1H）、7.34-7.31（m、2H）、7.20（d、J=7.6Hz、1H）、7.16（d、J=6.4、1H）、7.10（s、1H）、6.996-6.98（m、1H）、6.80（s、1H）、6.65-6.64（m、1H）、5.00-4.98（m、1H）、2.79-2.75（m、2H）、2.25（s、3H）。キラルHPLC：100% R_t=18.08min（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 491 [M+1]⁺ HPLC：98.6%。

10

【1210】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 9.56（s、1H）、7.40（t、J=8.0Hz、1H）、7.34-7.29（m、2H）、7.22-7.18（m、4H）、7.16（d、J=7.6Hz、1H）、7.10（s、1H）、6.79（s、1H）、6.66-6.65（m、1H）、5.00-4.98（m、1H）、2.79-2.75（m、2H）、2.25（s、3H）。キラルHPLC：99.9% R_t=24.98min（Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ）；移動相（A）n-ヘキサンにおける0.1%のDEA（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：85：15）；流速：1.0mL/min）MS（ESI）：m/z 491 [M+1]⁺ HPLC：97.1%。

20

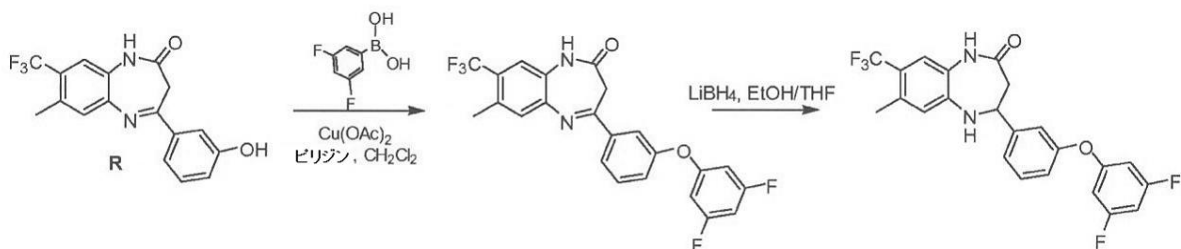
【1211】

実施例174：4-（3-（3,5-ジフルオロフェノキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

30

【1212】

【化383】



40

【1213】

工程1：4-（3-（3,5-ジフルオロフェノキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン

不活性雰囲気下のDCM（20mL）中のモレキュラーシーブ（2g）の攪拌溶液に、室温で、化合物R（200mg、0.59mmol）、（3,5-ジフルオロフェニル）ボロン酸（141.9mg、0.89mmol）、酢酸銅（179.2mg、0.89mmol）、及びピリジン（236.5mg、2.99mmol）を加え、O₂雰囲気下で15時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシ

50

リカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：7%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色固形物として4-(3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン (125 mg, 45%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.70 (s, 1H)、7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.62 (t, J=8.4 Hz, 1H)、7.51-7.49 (m, 2H)、7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.06-7.04 (m, 1H)、6.80 (d, J=7.5 Hz, 2H)、3.60 (s, 2H)、2.50 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z 447 [M+1]⁺ HPLC : 90.0%。

【1214】

工程2：4-(3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン

不活性雰囲気下のEtOH (10 mL) 中の塩化リチウム (31.3 mg, 0.73 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (27.9 mg, 0.73 mmol) を室温で加えた。1時間の攪拌後、乾燥THF (8 mL) 中の4-(3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン (110 mg, 0.24 mmol) の溶液を、反応混合物に滴下で加え、攪拌を12時間持続した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出：25%のEtOAc/ヘキサン] により精製して、浅黄色の固形物として表題化合物 (90 mg, 82%) を得た。

【1215】

実施例174A：4-(3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン エナンチオマーA；及び

実施例174B：4-(3-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例174のエナンチオマー (90 mg, 0.20 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ) ; (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM: MeOH (80:20) (A:B:85:15) ; 流速: 1.0 mL/min) により分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマーA (20 mg) とエナンチオマーB (20 mg) を得た。

【1216】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.56 (s, 1H)、7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.15 (s, 2H)、7.04-6.94 (m, 2H)、1H、6.80 (s, 1H)、6.70-6.66 (m, 3H)、5.03-5.00 (m, 1H)、2.84-2.74 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)。キラルHPLC : 99.8% R_t = 15.64 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ) ; 移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM: MeOH (80:20) (A:B:85:15) ; 流速: 1.0 mL/min) MS (ESI) : m/z 449 [M+1]⁺ HPLC : 98.8%。

【1217】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.56 (s, 1H)、7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.25 (d

10

20

30

40

50

、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.15 (s, 2 H) 、 $7.04 - 6.94 \text{ (m, 2 H)}$ 、 6.80 (s, 1 H) 、 $6.70 - 6.66 \text{ (m, 3 H)}$ 、 $5.02 - 5.00 \text{ (m, 1 H)}$ 、 $2.91 - 2.73 \text{ (m, 2 H)}$ 、 2.25 (s, 3 H) 。キラル HPLC： 99.6% $R_t = 20.19 \text{ min}$ (Chiralpak IA、 $250 \times 4.6 \text{ mm}$ 、 5μ)；移動相 (A) n -ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM:MeOH (80:20) (A:B:85:15)；流速： 1.0 mL/min MS (ESI)： m/z 449 $[M+1]^+$ HPLC： 99.6% 。

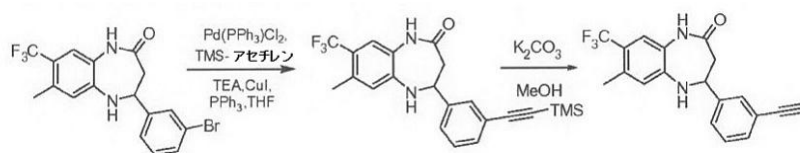
【1218】

実施例 175：4-(3-エチニルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

10

【1219】

【化384】



【1220】

工程 1：7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

20

不活性雰囲気下の THF (3 mL) 中の 4-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (実施例 166、工程 1) (204 mg 、 0.51 mmol) の攪拌溶液に、室温で、TMS アセチレン (100 mg 、 1.02 mmol)、ヨウ化銅 (1.9 mg 、 0.01 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.7 mg 、 0.02 mmol)、及びトリエチルアミン (232.2 mg 、 2.29 mmol) を加え、30 分間アルゴンでパージした。その後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.9 mg 、 0.02 mmol) を反応混合物に加え、更に 10 分間再びパージし、 60°C に加熱し、48 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を 5% のクエン酸溶液 (10 mL) で希釈し、 EtOAc ($2 \times 30 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出： 5% の EtOAc /ヘキサン] により精製して、オフホワイト固形物として 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (130 mg 、 61%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$)： δ 9.54 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.38–7.37 (m, 1H)、7.34–7.33 (m, 2H)、7.14 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、6.65–6.64 (m, 1H)、4.99–4.97 (m, 1H)、2.79–2.78 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、0.02 (s, 9H)。

30

40

【1221】

工程 2：4-(3-エチニルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (ラセミ体)

不活性雰囲気下の MeOH (10 mL) 中の化合物 7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4-(3-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (130 mg 、 0.31 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (86.2 mg 、 0.62 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温に暖め、30 分間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリ

50

ングした。反応の完了後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：30%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（70 mg、65%）を得た。

【1222】

実施例175A：4-（3-エチニルフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン
エナンチオマーA；及び

実施例175B：4-（3-エチニルフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン
エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例175のエナンチオマー（70 mg、0.20 mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：MeOH（80：20）（A：B：80：20；流速：1.0 mL/min）により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA（30 mg）とエナンチオマーB（30 mg）を得た。

【1223】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.55（s、1H）、7.46（br s、1H）、7.38-7.34（m、3H）、7.14（s、1H）、6.67-6.64（m、1H）、6.67-6.64（m、1H）、5.08-5.03（m、1H）、4.15（s、1H）、2.83-2.75（m、2H）、2.26（s、3H）。キラルHPLC：100% R_t=11.94 min（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：80：20）；流速：1.0 mL/min）MS（ESI）：m/z 345 [M+1]⁺ HPLC：97.4%

【1224】

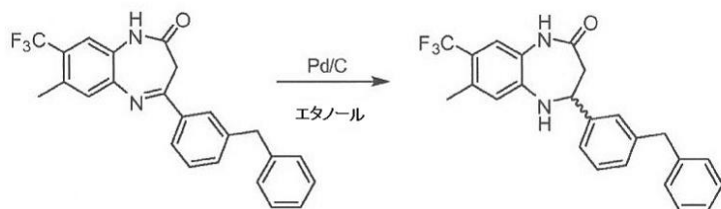
エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 9.55（s、1H）、7.46（br s、1H）、7.38-7.34（m、3H）、7.14（s、1H）、6.82（s、1H）、6.67-6.64（m、1H）、5.01-4.98（m、1H）、4.19（s、1H）、2.81-2.76（m、2H）、2.26（s、3H）。キラルHPLC：99.7% R_t=15.27 min（Chiralpak IA、250×4.6 mm、5 μm）；移動相（A）n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、（B）DCM：メタノール（80：20）（A：B：80：20）；流速：1.0 mL/min）MS（ESI）：m/z 345 [M+1]⁺ HPLC：95.7%

【1225】

実施例176：4-（3-ベンジルフェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕〔1,4〕ジアゼピン-2（3H）-オン（ラセミ体）

【1226】

【化 3 8 5】



【1 2 2 7】

不活性雰囲気下の EtOH (10 mL) 中の 4-(3-ベンジルフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-(3H)-オン (実施例 142) (50 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に、室温で Pd/C (10 mg) を加え、H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) 下で 4 時間攪拌した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、浅黄色固形物として表題化合物 (40 mg、80%) を得た。

10

【1 2 2 8】

実施例 176A: 4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-(3H)-オン エナンチオマー A; 及び

20

実施例 176B: 4-(3-ベンジルフェニル)-7-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-(3H)-オン エナンチオマー B

エナンチオマーのキラル分取 HPLC: 実施例 176 のエナンチオマー (40 mg、0.09 mmol) を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: MeOH (80:20) (A:B:75:25; 流速: 1.0 mL/min) により分離し、オフホワイト固形物としてエナンチオマー A (5 mg) とエナンチオマー B (15 mg) を得た。

30

【1 2 2 9】

エナンチオマー A についての分析データ: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H)、7.36–7.10 (m, 9H)、6.81 (s, 1H)、6.55–6.54 (m, 1H)、4.91–4.89 (m, 1H)、4.14–4.12 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)、2.81–2.76 (m, 1H)、2.68–2.64 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)。キラル HPLC: 100% R_t = 8.13 min (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: メタノール (80:20) (A:B:75:25); 流速: 1.0 mL/min) MS (ESI): m/z 411 [M+1]⁺ HPLC: 91.8%。

40

【1 2 3 0】

エナンチオマー B についての分析データ: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 9.56 (s, 1H)、7.28–7.10 (m, 9H)、6.81 (s, 1H)、6.55–6.54 (m, 1H)、4.91–4.89 (m, 1H)、4.14–4.12 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)、2.81–2.76 (m, 1H)、2.68–2.64 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)。キラル HPLC: 99.9% R_t = 12.30 min (Chiralpak IA、250 × 4.6 mm、5 μm); 移動相 (A) n-ヘキサンにおいて 0.1% の DEA、(B) DCM: メタノール (80:20) (A:B:75:25); 流速: 1.0 mL/min) MS (ESI): m/z 411 [M+1]⁺ HPLC: 93.6%。

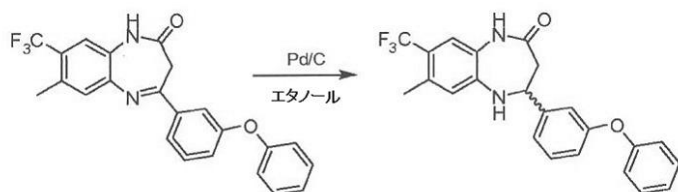
50

【1231】

実施例177：7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

【1232】

【化386】



10

【1233】

不活性雰囲気下のEtOH(10mL)中の7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(50mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、室温でPd/C(15mg)を加え、H₂雰囲気(バルーン圧力)下で1時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出：20%のEtOAc/ヘキサン]により精製して、浅黄色の固形物として3(ラセミ体；45mg、90%)を得た。

20

【1234】

実施例177A：7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーA；及び

実施例177B：7-メチル-4-(3-フェノキシフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例177のエナンチオマー(45mg、0.10mmol)を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ)；(A)n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B)DCM：MeOH(80：20)(A：B：75：25；流速：1.0mL/min)により分離し、浅黄色固形物としてエナンチオマーA(15mg)とエナンチオマーB(15mg)を得た。

30

【1235】

エナンチオマーAについての分析データ：¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：δ9.54(s、1H)、7.35(d、J=8.0Hz、3H)、7.13-7.09(m、3H)、7.04(br s、1H)、6.97(d、J=7.5Hz、2H)、6.85-6.90(m、1H)、6.77(s、1H)、6.62(d、J=3.5Hz、1H)、4.98-4.95(m、1H)、2.77-2.71(m、2H)、2.23(s、3H)。キラルHPLC：100% R_t=8.22min(Chiralpak IA、250×4.6mm、5μ)；移動相(A)n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B)DCM：メタノール(80：20)(A：B：75：25)；流速：1.0mL/min)MS(ESI)：m/z 413[M+1]⁺HPLC：99.6%

40

【1236】

エナンチオマーBについての分析データ：¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：δ9.54(s、1H)、7.35(d、J=8.0Hz、3H)、7.13-7.09(m、3H)、7.04(br s、1H)、6.97(d、J=7.5Hz、2H)、6.85-6.90(m、1H)、6.77(s、1H)、6.62(d、J=3.5Hz、1H)、4.98-4.95(m、1H)、2.77-2.71(m、2H)

50

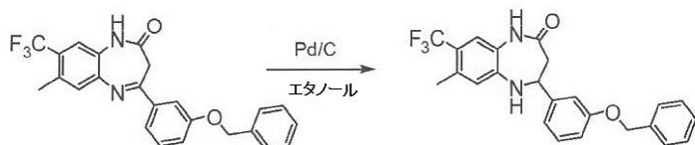
、2.24 (s, 3H)。キラルHPLC：99.9% $R_t = 11.68 \text{ min}$ (Chiralpak IA, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, 5μ)；移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：75：25)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)：m/z 413 $[M+1]^+$ HPLC：99.7%。

【1237】

実施例178：4-（3-（ベンジルオキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（ラセミ体）

【1238】

【化387】



【1239】

不活性雰囲気下のEtOH（10 mL）中の4-（3-（ベンジルオキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン（実施例144）（120 mg、0.28 mmol）の攪拌溶液に、室温でPd/C（30 mg）を加え、 H_2 雰囲気（バルーン圧力）下で2時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出：18%のEtOAc／ヘキサン〕により精製して、オフホワイト固形物として表題化合物（90 mg、75%）を得た。

【1240】

実施例178A：4-（3-（ベンジルオキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーA；及び

実施例178B：4-（3-（ベンジルオキシ）フェニル）-7-メチル-8-（トリフルオロメチル）-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2（3H）-オン エナンチオマーB

エナンチオマーのキラル分取HPLC：実施例178のエナンチオマー（90 mg、0.21 mmol）を、正常相の分取高速液体クロマトグラフィー（Chiralpak IA, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, 5μ ）；(A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：MeOH（80：20）（A：B：75：25；流速：1.0 mL/min）により分離して、オフホワイト固形物としてエナンチオマーA（30 mg）とエナンチオマーB（30 mg）を得た。

【1241】

エナンチオマーAについての分析データ： ^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 9.55 (s, 1H)、7.41 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.36 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.32 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H)、7.24 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.15 (s, 1H)、7.00 (s, 1H)、6.92 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)、6.83 (s, 1H)、6.79–6.58 (m, 1H)、5.06 (s, 1H)、4.90 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H)、2.82–2.77 (m, 1H)、2.70–2.67 (m, 1H)、2.26 (s, 3H)。キラルHPLC：100% $R_t = 12.76 \text{ min}$ (Chiralpak IA, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, 5μ)；移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：75：25)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)：m/z 427 $[M+1]^+$ HPLC：95.1%。

【1242】

エナンチオマーBについての分析データ： ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)： δ 9.55 (s、1H)、7.41 (d、 $J=7.5$ Hz、2H)、7.36 (t、 $J=7.5$ Hz、2H)、7.32 (d、 $J=10$ Hz、1H)、7.24 (t、 $J=7.5$ Hz、1H)、7.15 (s、1H)、7.00 (s、1H)、6.92 (d、 $J=8.5$ Hz、2H)、6.83 (s、1H)、6.79–6.58 (m、1H)、5.06 (s、1H)、4.90 (t、 $J=4.0$ Hz、1H)、2.82–2.78 (m、1H)、2.70–2.67 (m、1H)、2.26 (s、3H)。キラルHPLC：99.9% $R_t=20.52$ min (Chiralpak IA、 250×4.6 mm、 5μ)；移動相 (A) n-ヘキサンにおいて0.1%のDEA、(B) DCM：メタノール (80：20) (A：B：75：25)；流速：1.0 mL/min) MS (ESI)： m/z 427 $[M+1]^+$ HPLC：99.3%。

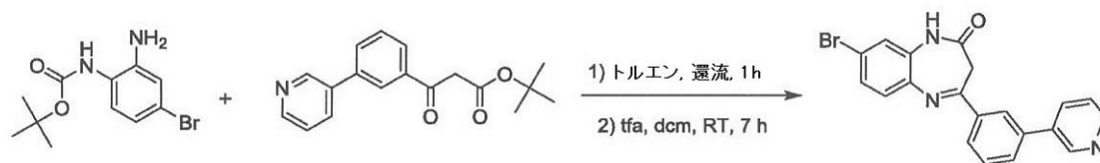
10

【1243】

実施例179：8-ブロモ-4-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1244】

【化388】



20

【1245】

tert-ブチル (2-アミノ-4-ブロモフェニル) カルバマート (0.861 g、3 mmol) と tert-ブチル 3-オキソ-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル) プロパノアート (0.981 g、3.3 mmol) を、トルエン (5 mL) に溶かし、1時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、過剰な溶媒を減圧下で除去した。ヘキサンを反応混合物に加え、沈殿した化合物を濾過して乾燥した。粗製の間体をDCM中で得て、それにTFA (3.42 g、30 mmol) を0℃で、滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を7時間室温で攪拌した。粗製混合物を重炭酸ナトリウムで洗浄し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、その後、ヘキサン：酢酸エチル (1：1) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うことで、浅黄色固形物として表題化合物 (0.600 g、51%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6)： δ 10.69 (s、1H)、8.96 (d、 $J=2.3$ Hz、1H)、8.61 (d、 $J=6.0$ Hz、1H)、8.33 (s、1H)、8.16–8.09 (m、2H)、7.66 (t、 $J=7.8$ Hz、1H)、7.48–7.42 (m、1H)、7.39–7.38 (m、3H)、3.64 (s、2H)。HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$ $[M+H]^+$. 392.0320。Found：392.0397。

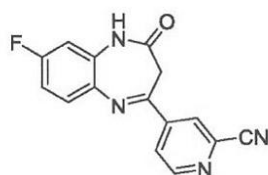
30

【1246】

実施例180：4-(8-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

【1247】

【化389】



【1248】

40

50

実施例 179 に記載されるような同様の手順を用いて、適切な出発物質から黄色固形物として表題化合物 (0.186 g、66%) を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.74 (s、1H)、8.91 (d、 $J=5.0$ Hz、1H)、8.55 (s、1H)、8.26–8.24 (m、1H)、7.30–7.23 (m、3H)、3.62 (s、2H)。LCMS ESI m/z : 281.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。281.0762。Found : 281.0834。

【1249】

実施例 179 に記載される基本手順に従い、適切な *tert*-ブチル (2-アミノフェニル) カルバマート (1 mmol) と *tert*-ブチル 3-オキソフェニルプロパノ

10

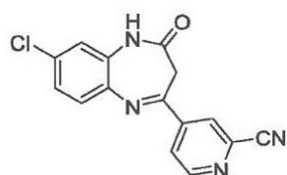
アート (1.1 mmol) と TFA (10 mmol) から、実施例 181–201 を合成した。

【1250】

実施例 181 : 4-(8-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [1,4] ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

【1251】

【化390】



20

【1252】

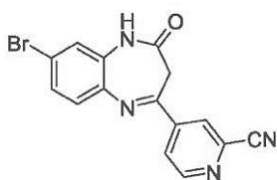
黄色固形物 (0.184 g、62%)。LCMS ESI m/z : 297.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。297.0467、found 297.0538。

【1253】

実施例 182 : 4-(8-ブromo-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [1,4] ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

【1254】

【化391】



30

【1255】

黄色固形物 (0.267 g、78%)、 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s、1H)、8.89 (d、 $J=5.0$ Hz、1H)、8.51 (s、1H)、8.24 (dd、 $J=1.0$ Hz、5.0 Hz、1H)、7.41–7.36 (m、3H)、3.61 (s、2H)。LCMS ESI m/z : 341.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

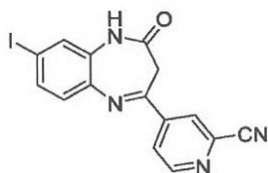
40

【1256】

実施例 183 : 4-(8-ヨード-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [1,4] ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

【1257】

【化 3 9 2】



【1 2 5 8】

白色固形物 (0.352 g、90%)、mp: 253–255 °C。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.74 (s、1H)、8.92 (d、J = 5.0 Hz、1H)、8.54 (s、1H)、8.25–8.23 (m、1H)、7.58–7.56 (m、2H)、7.24 (d、J = 8.2 Hz、1H)、3.62 (s、2H)。LCMS ESI m/z : 389.00 [M+H]⁺。

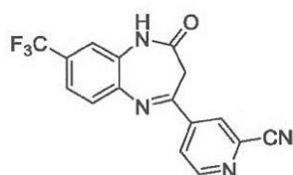
10

【1 2 5 9】

実施例 184 : 4-(2-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

【1 2 6 0】

【化 3 9 3】



20

【1 2 6 1】

黄色固形物 (0.261 g、79%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.93 (s、1H)、8.95 (d、J = 5.5 Hz、1H)、8.53 (s、1H)、8.26–8.24 (m、1H)、7.64–7.53 (m、3H)、3.71 (s、2H)。LCMS ESI m/z : 332.00 [M+H]⁺。

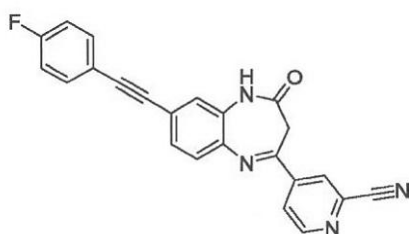
【1 2 6 2】

実施例 185 : 4-(8-((4-フルオロフェニル)エチニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) ピコリノニトリル

30

【1 2 6 3】

【化 3 9 4】



40

【1 2 6 4】

黄色固形物 (0.258 g、68%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.83 (s、1H)、8.92 (d、J = 5.0 Hz、1H)、8.56 (s、1H)、8.26–8.25 (m、1H)、7.65–7.61 (m、2H)、7.50–7.25 (m、5H)、3.64 (s、2H)。LCMS ESI m/z : 381.00 [M+H]⁺。

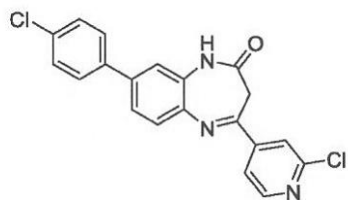
【1 2 6 5】

実施例 186 : 8-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-オン

【1 2 6 6】

50

【化 3 9 5】



【1 2 6 7】

黄色固形物 (0.210 g、55%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.75 (s、1H)、8.58 (d、J = 5.0 Hz、1H)、8.02–7.96 (m、2H)、7.73–7.68 (m、2H)、7.59–7.52 (m、4H)、7.48–7.46 (m、1H)、3.60 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 382.00 [M+H]⁺。

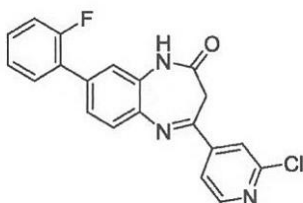
10

【1 2 6 8】

実施例 187 : 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(2-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 2 6 9】

【化 3 9 6】



20

【1 2 7 0】

黄色固形物 (0.172 g、47%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.89 (s、1H)、8.61–8.57 (m、2H)、8.04–7.97 (m、2H)、7.57–7.32 (m、6H)、3.62 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 366.00 [M+H]⁺。

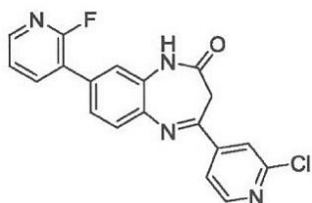
【1 2 7 1】

実施例 188 : 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

30

【1 2 7 2】

【化 3 9 7】



40

【1 2 7 3】

黄色固形物 (0.139 g、38%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 10.85 (s、1H)、8.60–8.58 (m、1H)、8.27–8.26 (m、1H)、8.19–8.11 (m、1H)、8.02–7.92 (m、2H)、7.61–7.47 (m、4H)、3.62 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 367.00 [M+H]⁺。

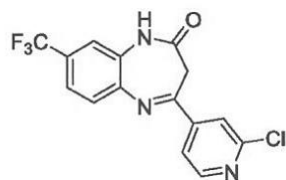
【1 2 7 4】

実施例 189 : 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 2 7 5】

50

【化 3 9 8】



【1 2 7 6】

白色固形物 (0.271 g、68%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.56 (s、1H)、8.56 (d、J=5.0 Hz、1H)、8.01 (d、J=1.0 Hz、1)、7.87–7.85 (m、1H)、7.65–7.62 (m、1H)、7.56–7.55 (m、1H)、7.46 (s、1H)、3.57 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z: 340.00 [M+H]⁺。

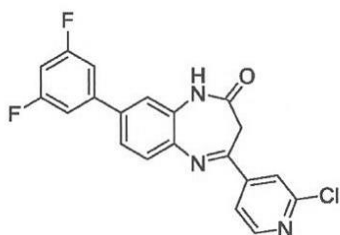
10

【1 2 7 7】

実施例 190: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 2 7 8】

【化 3 9 9】



20

【1 2 7 9】

黄色固形物 (0.161 g、42%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.76 (s、1H)、8.60 (d、J=5.0 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.98 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.63–7.58 (m、1H)、7.57–7.55 (m、2H)、7.44–7.42 (m、2H)、7.31–7.28 (m、1H)、3.62 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z: 384.00 [M+H]⁺。

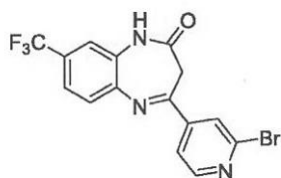
30

【1 2 8 0】

実施例 191: 4-(2-ブロモピリジン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 2 8 1】

【化 4 0 0】



40

【1 2 8 2】

黄色固形物 (0.260 g、68%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.91 (s、1H)、8.56 (d、J=5.0 Hz、1H)、7.98 (s、1H)、7.98 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.67–7.65 (m、2H)、7.20–7.10 (m、1H)、3.62 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z: 384.00 [M+H]⁺。

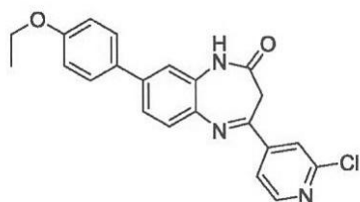
【1 2 8 3】

50

実施例 192: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(4-エトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1284】

【化401】



10

【1285】

黄色固形物 (0.207 g、53%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.52 (d、J=5.9 Hz、1H)、8.32 (s、1H)、8.02-8.01 (m、1H)、7.87-7.86 (m、1H)、7.56-7.53 (m、4H)、7.24 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.01 (d、J=8.7 Hz、2H)、4.11 (q、J=7.3 Hz、2H)、3.57 (s、2H)、1.44 (t、J=7.3 Hz、3H)。LCMS (ESI) m/z: 392.00 [M+H]⁺。

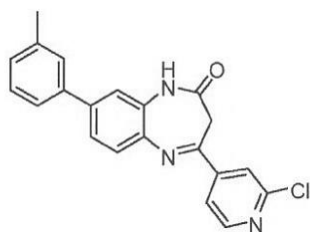
【1286】

実施例 193: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(m-トリル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

20

【1287】

【化402】



【1288】

黄色固形物 (0.199 g、55%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.80 (s、1H)、8.52 (d、J=5.0 Hz、1H)、8.01 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.87-7.85 (m、1H)、7.58-7.53 (m、2H)、7.43-7.22 (m、5H)、3.56 (s、2H)、2.45 (s、3H)。LCMS (ESI) m/z: 362.00 [M+H]⁺。

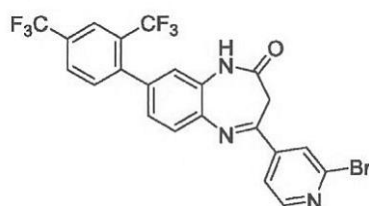
30

【1289】

実施例 194: 8-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1290】

【化403】



【1291】

黄色固形物 (0.311 g、59%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.88 (s、1H)、8.62 (d、J=5.0 Hz、1H)、8.17 (s、

40

50

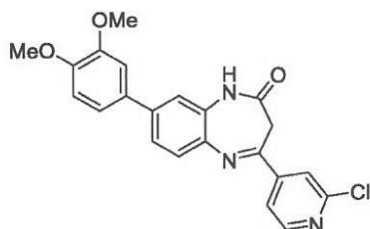
2 H)、8.05 (s、1 H)、8.00–7.99 (m、1 H)、7.72 (d、J=8.2 Hz、1 H)、7.56 (d、J=8.2 Hz、1 H)、7.29–7.26 (m、1 H)、7.20–7.19 (m、1 H)、3.62 (s、2 H)。LCMS (ESI) m/z: 528.00 [M+H]⁺。

【1292】

実施例195: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1293】

【化404】



10

【1294】

黄色固形物 (0.200 g、49%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.70 (s、1 H)、8.58 (d、J=5.5 Hz、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.96 (d、J=5.0 Hz、1 H)、7.58–7.56 (m、1 H)、7.51–7.47 (m、2 H)、7.23–7.20 (m、2 H)、7.05 (d、J=8.2 Hz、1 H)、3.85 (s、3 H)、3.79 (s、3 H)、3.58 (s、2 H)。LCMS (ESI) m/z: 408.00 [M+H]⁺。

20

【1295】

実施例196: 8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1296】

【化405】



30

【1297】

黄色固形物 (0.130 g、33%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.77 (s、1 H)、8.60 (d、J=5.5 Hz、1 H)、8.04 (s、1 H)、7.98 (d、J=5.5 Hz、1 H)、7.52 (d、J=8.2 Hz、1 H)、7.43–7.42 (m、1 H)、7.35–7.33 (m、1 H)、7.26–7.24 (m、2 H)、7.17–7.16 (m、1 H)、3.61 (s、2 H)、2.23 (s、3 H)。LCMS (ESI) m/z: 397.00 [M+H]⁺。

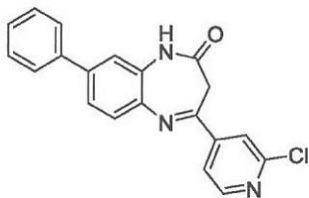
40

【1298】

実施例197: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1299】

【化 4 0 6】



【1 3 0 0】

黄色固形物 (0.174 g、50%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.77 (s、1H)、8.57 (d、J = 5.5 Hz、1H)、8.02 (s、1H)、7.97 (d、J = 5.5 Hz、1H)、7.67–7.64 (m、2H)、7.58–7.56 (m、2H)、7.53 (s、1H)、7.40–7.37 (m、3H)、3.59 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 348.00 [M+H]⁺。

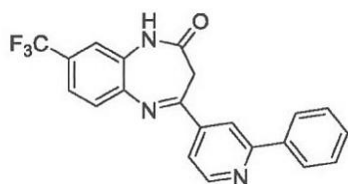
10

【1 3 0 1】

実施例 198 : 4-(2-フェニルピリジン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 3 0 2】

【化 4 0 7】



20

【1 3 0 3】

黄色固形物 (0.263 g、69%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.89 (s、1H)、8.58 (d、J = 5.5 Hz、1H)、8.45 (s、1H)、8.16 (d、J = 6.9 Hz、2H)、7.93–7.92 (m、1H)、7.69–7.67 (m、1H)、7.59–7.45 (m、5H)、3.73 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 382.00 [M+H]⁺。

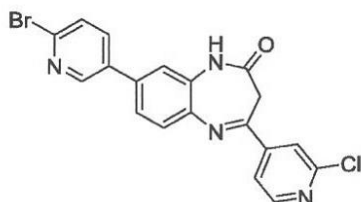
30

【1 3 0 4】

実施例 199 : 8-(6-ブロモピリジン-3-イル)-4-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン

【1 3 0 5】

【化 4 0 8】



40

【1 3 0 6】

黄色固形物 (0.204 g、48%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.81 (s、1H)、8.78 (s、1H)、8.62–8.58 (m、2H)、8.06–8.04 (m、1H)、7.99 (d、J = 5.5 Hz、1H)、7.79–7.77 (m、2H)、7.67–7.65 (m、1H)、7.60–7.53 (m、1H)、3.62 (s、2H)。LCMS (ESI) m/z : 427.00 [M+H]⁺。

【1 3 0 7】

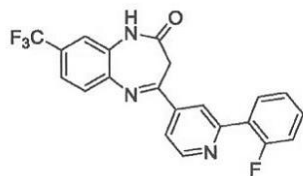
実施例 200 : 4-(2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)-8-(トリ

50

フルオロメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン - 2 -
オン

【 1 3 0 8 】

【化 4 0 9】



【 1 3 0 9 】

10

白色固体物 (0.223 g, 5.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.02–7.98 (m, 1H)、7.92–7.89 (m, 1H)、7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.56–7.54 (m, 1H)、7.42–7.39 (m, 4H)、3.63 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 400.00 [M+H]⁺。

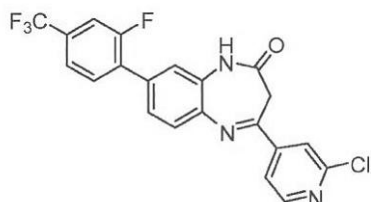
【 1 3 1 0 】

実施例 201: 4-(2-クロロピリジン-4-イル)-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] ジアゼピシン-2-オン

【 1 3 1 1 】

20

【化 4 1 0】



【 1 3 1 2 】

黄色固体物 (0.290 g, 6.7%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.8 (s, 1H)、8.60 (d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.78 (dd, $J=1.0\text{ Hz}$, 5.0 Hz , 1H)、7.82–7.70 (m, 3H)、7.60–7.45 (m, 3H)、3.63 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 434.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

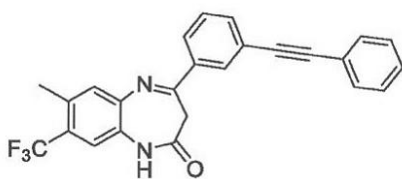
30

【 1 3 1 3 】

実施例 202: 7-メチル-4-(3-フェニルエチニル-フェニル)-8-トリフルオ
ロメチル-1, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2-オン

【 1 3 1 4 】

【化 4 1 1】



40

【 1 3 1 5 】

THF (10 mL) と $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (10 mL) の中の、4-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (100 mg, 0.25 mmol) の溶液に、 N_2 の下で CuI (9.5 mg, 0.05 mmol) と Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0.025 mmol) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。エチルベンゼン (510 mg, 5.0 mmol) を上述の溶液に加え、反応混合物を 80°C で一晩攪拌した。反応物を水でクエン

50

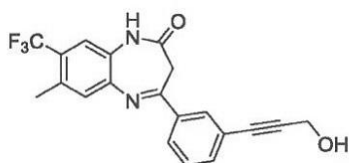
チし、混合物を濃縮して大半のMeOHを除去した。水相をEtOAc (30 mL×3) で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PEからPE/EtOAcまで=20/1-5/1) により精製し、分取HPLCにより更に精製して、黄色固形物として10 mgの7-メチル-4-(3-フェニルエチニル-フェニル)-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (収率: 10%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.75 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 8.14-8.10 (1H, m), 7.79-7.75 (1H, m), 7.68-7.42 (8H, m), 3.62 (2H, s), 2.42 (3H, s)。MS: m/z 419.2 (M+H⁺)。 10

【1316】

実施例203: 4-[3-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)-フェニル]-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン

【1317】

【化412】



【1318】

DCM (4 mL) 中のプロパ-2-イン-1-オール (300 mg, 5.36 mmol) とTBSCl (893 mg, 5.95 mmol) の溶液に、TEA (0.85 mL, 5.95 mmol) を加えた。次に混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。反応物を5 mLの水でクエンチした。混合物をEtOAc (20 mL×2) で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶液を濃縮して、黄色の油として500 mgのtert-ブチルジメチルプロパ-2-イニルオキシシラン (収率: 55%) を得て、それを更に生成することなく次の工程に使用した。N₂の下でフラスコの中にある、4-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (180 mg, 0.455 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0.0455 mmol)、CuI (8 mg, 0.0455 mmol) の混合物に、TEA (5 mL) とTHF (5 mL) 中のtert-ブチルジメチルプロパ-2-イニルオキシシラン (155 mg, 0.909 mmol) を加えた。次に混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を5 mLの水で希釈した。混合物をEtOAc (20 mL×2) で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することで乾燥した。残留物を分取HPLCにより精製して、白色固形物として30 mgの4-{3-[3-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)プロパ-1-イニル]-フェニル}-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (収率: 16%) を得た。MS: m/z 486.9 (M+H⁺)。THF中の4-{3-[3-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)プロパ-1-イニル]-フェニル}-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (30 mg, 0.0617 mmol) の溶液に、室温でTBAF (17 mg, 0.0679 mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水性NH₄Clで処理した。混合物をEtOAc (10 mL×2) で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶液を濃縮して乾燥し、残留物を分取HPLCにより精製して、白色固形物として15 mgの4-[3-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)-フェニル]-7-メチル-8-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2-オン (収率: 65%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8 50

． 1 9 (1H、s)、8． 0 6 (1H、d)、7． 9 3 (1H、b r s)、7． 5 7 (1H、d)、7． 4 5 (1H、t)、7． 4 1 (1H、s)、7． 3 3 (1H、s)、4． 5 3 (2H、s)、3． 5 7 (2H、s)、2． 5 2 (3H、s)。MS：m/z 373． 2 (M+H⁺)。

【1319】

＜医薬組成物の実施例＞

実施例A1：非経口組成物

注入による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、又は(IVb)の化合物の水溶性の塩、或いはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、又は立体異性体100mgを、2%のHPMC、DI水の中の1%のTween80に溶かし、MSAでpH2．2にし、少なくとも20mg/mLの十分な量とした。混合物を、注入による投与に適した投与量単位の形態で組み込む。

10

【1320】

実施例A2：経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IV)、(IVa)、又は(IVb)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ体、又は立体異性体100mgを、750mgのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適する、例えばハードゼラチンカプセルのような経口投与量単位に組み込む。

20

【1321】

＜生物学的実施例＞

実施例B1：mGlu₂とmGlu₃のインビトロでのGIRKタリウム流入アッセイ

ラットmGlu受容体2、3、4、6、7、又は8及びGタンパク質共役型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル__ENREF__54を同時発現する、ヒト胚腎臓(HEK-293)細胞株を、5%のCO₂の存在下で、37℃で、45%のDMEM、45%のF-12、10%のFBS、20mMのHEPES、2mMのL-グルタミン、抗生物質/抗真菌剤、非必須アミノ酸、700μg/mLのG418、及び0．6μg/mLのピューロマイシンを含有する成長培地内で成長させた。特記されない限り、全ての細胞培養試薬をInvitrogen Corp. (Carlsbad, CA)から購入した。群II(mGlu₂とmGlu₃)のmGlu_sにおける化合物活性を、GIRKチャネルを通るタリウム流入を用いて評価した。簡潔に、細胞を、10%の透析されたFBS、20mMのHEPES、及び1100単位/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを含有するDMEM(アッセイ培地)において、15,000の細胞/20μL/ウェルの密度で、384-ウェルの、黒い壁で囲まれた、底が透明なポリ-D-リジンで覆われたプレートに蒔いた。蒔かれた細胞を、5%のCO₂の存在下、37℃で一晩インキュベートした。翌日、ELX405マイクロプレートウォッシャー(BioTek)を用いて、培地を細胞からアッセイバッファー[20mMのHEPESを含有するハンス平衡塩類溶液(Invitrogen)、pH7．3]へと換え、20μL/ウェルを残し、その後、アッセイバッファーにおいて20μL/ウェルのFluoZin2-AM(330nMの終末濃度)指示染料(Invitrogen; DMSO中にストックとして調製され、1:1の比率でプルロニック酸F-127と混合される)を加えた。細胞を室温で1時間インキュベートし、ELX405を用いて染料をアッセイバッファーへ換え、20μL/ウェルを残した。アッセイバッファーにおいて、試験化合物をその最終所望濃度の2倍に希釈した(0．3%のDMSO終末濃度)。アゴニストを、終末濃度の5倍でタリウムバッファー[125mMの重炭酸ナトリウム(実験の午前中に新しく加えられる)、1mMの硫酸マグネシウム、1．8mMの硫酸カルシウム、5mMのグルコース、12mMの硫酸タリウム、及び10mMのHEPES、pH7．3]において希釈し、分析を行った。細

30

40

50

胞プレートと化合物プレートを、運動イメージングプレートリーダー (FDSS 6000 又は7000; Hamamatsu Corporation, Bridgewater, NJ) に置いた。適切なベースラインの読み取りを行い (1 Hzで10の画像; 励起、 470 ± 20 nm; 発光、 540 ± 30 nm)、アゴニストを含む又は含まない10 μ Lのタリウムバッファの追加前に示されるように、試験化合物を20 μ L容量に加え、2.5分又は60分の何れかでインキュベートした。アゴニストの追加後、更に約2.5分間データを集めた。Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA) を用いてデータを分析した。タリウム/アゴニストの追加後5秒で始まり、タリウム/アゴニスト追加後15秒で終了する、蛍光増加の勾配を計算し、ビヒクル及び最大アゴニスト対照勾配値 (vehicle and maximal agonist control slope values) に補正し、XLfit (ID Business Solutions Ltd) 又はPrism software (GraphPad Software, San Diego, CA) を用いてプロットして、濃度反応曲線を生成した。4点パラメータのロジスティック方程式を用いて、効能を適合 (fits) から計算した。濃度反応曲線実験のために、化合物を10点の濃度反応曲線に1:3で連続的に希釈し、音響エコープレートリフォーマッタ (Echo acoustic plate reformatter) (Labcyte, Sunnyvale, CA) を用いて娘のプレートに移した。試験化合物を適用し、その後グルタマートのEC₈₀濃縮物を適用した。

10

【1322】

20

代表的なインビトロの生化学的データの選択性データを表1に示す。

【1323】

【表 1 - 1】

表 1. NAM に関するタリウム流入アッセイにおける mGlu2 又は mGlu3 受容体に対するインビトロの効能

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
1	0.33	0.48	1.21	>10
2	>30	>10	>30	>10
3	>30	>10	>10	>10
4	2.26	2.50	>10	>10
5	1.35	0.85	3.11	2.55
6	>10	>10	>10	>10
7	2.40	>10	>10	>30
8	>10	1.92	>10	>10
9	0.64	0.35	>10	>30
10	>10	>10	>10	>10
11	1.59	3.40	>30	>30
12	1.73	2.14	1.77	2.86
13	>10	>10	>10	>30
14	>30	>10	>30	>10
15	1.50	0.93	>10	>10
16	2.57	1.93	3.32	>10
17	>30	>30	>30	>10
18	>10	>30	>10	>30
19	3.67	1.55	>10	>10
20	>30	>10	>30	>10
21	>10	>10	>10	>10
22	>30	>10	>30	>10
23	1.81	1.35	>10	>10
24	0.57	0.80	0.79	1.33
25	>10	>10	>10	>10
26	>30	>30	>10	>10
27	>10	>30	>30	>30
28	0.42	0.20	>10	>10
29	2.58	1.10	4.02	>10
30	>10	>10	>30	>30
31	1.23	0.67	3.09	>10
32	>10	4.98	>30	>10

【 1 3 2 4 】

【表 1 - 2】

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
33	4.83	>10	>10	>10
34	>10	0.28	>10	>10
35	3.83	0.27	>10	0.83
36	3.47	>10	>10	>10
37	2.98	1.72	>10	>10
38	0.10	0.05	0.52	0.46
39	0.32	0.05	2.28	0.45
40	0.40	0.10	2.78	0.59
41	0.89	0.11	>10	>10
42	3.63	3.71	>10	>10
43	0.17	0.11	3.43	1.23
44	0.68	0.18	>10	>10
45	>10	>10	>10	>10
46	>10	>10	>30	>10
47	>10	>10	>30	>30
48	1.33	0.79	>10	>10
49	>10	>30	>10	>10
49A	>10	>10	1.36	0.89
50	0.59	1.48	>10	>10
51	>10	>10	5.80	1.87
52	>10	>10	3.11	1.51
53	>10	3.67	4.29	1.68
54	>10	2.71	3.90	1.40
55	>10	6.58	2.96	0.46
56	3.22	>10	>10	1.16
57	>10	>10	>10	2.32
58	>10	>10	5.56	0.85
59	>10	3.78	>10	2.63
60	>10	>10	5.30	1.97
61	>30	>30	>10	>10
62	>10	>30	0.21	>30
63	>10	>10	4.45	2.29
64	>10	>30	>10	>10
65	>10	>30	>30	>30
66	>10	>10	>10	>10

【 1 3 2 5】

【表 1 - 3】

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
67	>10	>10	>10	2.63
68	>10	>30	>10	>30
69	0.95	0.11	1.07	0.34
70	1.26	0.20	1.58	1.09
71	>10	>10	>10	>10
72	>10	>10	>10	>10
73	0.82	0.17	1.18	0.78
74	6.76	>10	6.52	>10
75	1.27	0.50	>10	1.35
76	1.53	0.09	1.61	0.52
77	0.96	0.29	1.59	1.70
78	3.49	1.18	6.32	1.95
79	0.83	0.09	0.89	0.62
80	0.78	0.13	2.40	1.59
81	3.78	0.44	2.13	0.25
82	1.42	0.49	1.32	0.53
83	2.95	1.23	>10	6.25
84	2.79	ND	4.91	ND
85	>30	>10	>30	>10
86	0.80	0.04	0.92	0.12
87	1.07	0.06	1.00	0.25
87A	1.12	0.24	1.26	0.40
88	0.68	0.34	1.13	0.55
89	1.24	0.14	2.25	0.25
90	3.68	2.49	>10	>10
91	1.52	0.28	>10	>10
92	2.79	0.40	3.37	0.73
93	>10	1.60	>10	2.31
94	0.15	0.14	0.28	0.27
95	>10	ND	>10	ND
96	5.38	1.08	6.11	1.52
97	1.07	0.36	2.21	1.71
98	2.87	0.35	2.47	1.23
99	>10	1.30	2.83	1.48
100	1.21	0.16	2.21	1.24

【 1 3 2 6 】

【表 1 - 4】

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
101	>10	0.95	>10	1.39
102	3.33	0.88	3.12	1.48
103	4.69	0.99	4.54	1.41
104	1.44	0.24	1.90	0.53
105	>10	3.19	>10	>10
106	1.19	1.42	5.06	6.39
107	4.53	0.42	>10	1.12
108	1.50	0.15	1.49	0.68
109	1.34	0.297	2.13	0.63
110	4.08	0.65	5.34	1.51
111	>10	>10	>10	>10
112	3.19	0.75	3.14	1.61
113	0.40	0.23	1.15	0.45
114	0.40	0.15	1.36	0.14
115	0.28	0.12	0.96	0.45
116	2.11	0.27	8.58	>10
117	0.08	0.07	0.28	0.46
118	0.26	1.01	1.38	4.82
119	0.05	0.06	0.35	0.54
120	1.43	0.35	1.41	0.56
121	0.35	0.31	2.21	1.56
122	0.15	0.07	0.53	0.08
123	0.75	0.43	2.39	1.46
124	ND	1.29	ND	2.60
125	>10	>10	>30	>10
126	>30	>10	>30	>10
127	5.33	>10	3.90	3.14
128	>30	>30	>30	>10
129	>10	3.25	>10	6.48
130	>30	>10	>30	>10
131	>10	3.36	>10	3.44
132	>10	7.10	5.26	2.93
133	ND	0.73	ND	0.33
134	ND	>10	ND	>10
135	ND	>10	ND	2.45

【 1 3 2 7】

【表 1 - 5】

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
136	0.88	0.04	0.81	0.12
137	0.45	0.06	0.30	0.06
138	ND	>10	ND	4.15
139	ND	ND	ND	ND
140	ND	ND	ND	ND
141	ND	>10	ND	>10
142	3.22	1.04	2.97	0.96
143	2.21	1.19	2.62	1.93
144	>10	2.36	2.93	0.74
145	>10	>10	>10	1.65
146	>10	>10	>10	1.10
147	ND	ND	ND	ND
148	ND	ND	ND	ND
149	0.42	0.02	0.37	0.15
150	2.79	0.42	1.52	0.70
151	ND	>10	ND	>10
152	ND	3.26	ND	3.39
153	ND	ND	ND	ND
154	>10	4.43	>10	>10
155B	ND	>10	ND	>10
156	>10	3.70	>10	>10
157	ND	>10	ND	>10
158	ND	>10	ND	>10
159	ND	ND	ND	ND
160	ND	>30	ND	>30
161	ND	>30	ND	>30
162	>10	5.36	>10	5.81
163	>10	>10	>10	>10
164	>10	1.56	5.57	2.89
165	4.37	1.47	3.47	1.90
166B	8.47	1.23	4.53	1.59
167B	ND	>10	ND	>10
168A	ND	>10	ND	>10
169	ND	ND	ND	ND
170B	ND	3.68	ND	>10

10

20

30

40

【表 1 - 6】

Ex.	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)	mGlu3 EC ₅₀ (μM) (2.5 分)	mGlu2 EC ₅₀ (μM) (60 分)
171	ND	ND	ND	ND
172B	ND	>10	ND	>10
173B	ND	>10	ND	3.25
174B	ND	>10	ND	4.97
175B	ND	4.47	ND	4.53
176	ND	ND	ND	ND
177	>10	>10	>10	>10
178	ND	>10	ND	>10
179	2.74	0.02	1.37	0.10
180	0.88	0.31	0.86	2.92
181	>10	ND	>10	ND
182	0.04	0.04	0.04	0.05
183	0.11	0.03	0.07	0.16
184	0.49	0.07	0.41	0.39
185	>10	ND	1.45	ND
186	2.42	1.01	1.36	2.25
187	0.98	ND	0.71	ND
188	>10	ND	1.70	ND
189	0.29	0.08	0.28	0.42
190	>10	ND	>10	ND
191	0.25	0.08	0.18	0.39
192	>10	ND	>10	ND
193	>10	0.95	>10	2.16
194	>10	3.47	>10	>10
195	3.83	2.62	1.39	2.24
196	3.59	0.60	2.94	1.13
197	>10	ND	>10	ND
198	>10	0.26	0.46	0.55
199	1.70	4.27	1.82	>10
200	>10	0.22	0.75	0.40
201	>10	0.52	1.61	1.58
202	>10	>10	>10	>10
203	0.65	0.02	0.39	0.32

ND = 判定されず

【1329】

実施例 B 2 : ミクロソームの安定性のインビトロアッセイ

プールした (P o o l e d) ラットの肝臓ミクロソーム (B D B i o s c i e n c e s , # 4 5 2 7 0 1) を、N A D P H が無い状態で、3 7 . 5 °C で 5 分間、試験化合物で予めインキュベートした。N A D P H の追加により反応を発生させ、同じ条件下でインキュベートした。最終のインキュベーション濃縮物は、p H 7 . 4 のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) における、4 μM の試験化合物、2 mM の N A D P H、及び 1 m g / m L (総タンパク量) の肝臓ミクロソームであった。インキュベーション混合物の 1 つのアリコー

ト（100 μ L）を15分の時点で引き抜き、100 μ LのACN／MeOHと組み合わせた。混合後、サンプルを12分間、約13000 rpmで遠心分離した。上清を濾過し、オートサンプラーバイアルに移して、試験化合物の量を、Shimadzu LCMS-2010 EV質量分析計を使用して定量化した。時間に応じた親化合物のAUC（曲線下面積）の変化を、ミクロソームの安定性の尺度として用いた。試験化合物を、正の対照と重複して供した。

【1330】

代表的なミクロソームの安定性データを表2に示す。

【1331】

実施例B3：血漿の安定性のインビトロアッセイ

試験化合物のDMSOにおける10mMの溶液の20 μ Lのアリコート、2.0mLのヘパリン処理したラット血漿（Lampire, P1-150N）に加えて、100 μ Mの最終溶液を得た。混合物を37.5℃で1時間インキュベートした。100 μ Lのアリコートを15分間隔で得て、100 μ LのMeOH／ACNで希釈した。混合後、サンプルを12分間、約13000 rpmで遠心分離した。上清を濾過し、オートサンプラーバイアルに移して、試験化合物の量を、Shimadzu LCMS-2010 EVシステムを使用して定量化した。時間に応じた親化合物のAUC下面積の変化を、血漿の安定性の尺度として用いた。

【1332】

代表的な血漿の安定性データを表2に示す。

【1333】

【表2】

表2. 代表的なNAMに関する血漿及びミクロソームの安定性のデータ

実施例	血漿の安定性*	ミクロソームの安定性*
184	100	97
179	100	30
149	97	91
136	99	90
137	66	68
86	100	100
79	86	82
76	100	95
87	97	92
89	100	82
122	83	83
114	93	66
1	93	3
9	98	4
38	65	2
43	95	66
* 1時間で残る割合		

10

20

30

40

50

【1334】

実施例B4：強制水泳試験（FST）

強制水泳試験研究に使用した、重量175–225g（Charles River, Portage, IN）のオスのウィスターラット（Charles River, Hollister, CA）を、温度と湿度を制御した動物施設（20℃）において、試験中を除いて、適宜食物と水が利用可能な状態で、ペアで収容させた。午後6時に灯りをつける、12時間の逆の明-暗のサイクルでラットを維持した。暗サイクル中に生じる全ての実験手順は、Scripps Research Instituteの動物実験委員会により承認されたものであり、実験動物ケア評価認証協会（AAALAC）のガイドラインに従うものであった。任意の手順の開始前に少なくとも1週間、動物を新しい環境に慣れさせ、その間、少なくとも2回取り扱った。

10

【1335】

泳ぎに慣れた後、及び試験水泳の24時間前に、 $mGlu_{2/3}$ NAMの3回量の1回分をラットに投与し、容量と前処理時間は、各化合物についてPK研究により判定されるような最大の脳透過性に基づく。血液と脳組織をFSTの直後に集め、各化合物のPK特性をFST挙動と一緒に分析した。修正した強制水泳試験を、前述のCryan et al., 2003におけるように行なった。簡潔に、ラットを動物施設から連れ出し、その後直ぐに、15分間パイレックス（登録商標）シリンダ（21×46cm; Fisher Scientific, Tustin, CA）に個々に配し、前記シリンダは30cmの深さにまで水で満たされている。試験室は明るく、2つの灯り（60ワット）のランプにより、シリンダの上に余分な照明をもたらした。ラットを15分後に取り除き、乾燥して、ホームケージに入れた。最初の曝露の24時間後、動物を再び水泳装置に5分間配して、後の分析のために行動をビデオカメラで上部からモニタリングした。行動パターンの評価者は、記録されている実験条件に関しては判断できなかった（blind）。時間サンプリング技法を利用し、それにより、300秒の試験の5秒ごとの期間における主な行動を記録した。よじ登り行動は、水泳チャンバの側に沿った前足の上方への動作上向きの動作から成った。水泳行動は、水泳チャンバの至る所での動作（通常は水平方向）として定められ、それはまた、別の四分円への交差も含んでいた。付加的な活動がラットの頭部を水上に維持することを必要とするものを除いて観察されなかった場合、不動性を割り当てた。

20

30

【1336】

不動性を減らし、及び、図1に示されるような強制水泳試験（FTR）データにおける水泳の増加により、化合物182と191は、抗うつ性活性を表示した。

【1337】

代表的なインビトロの生化学的データの選択性データを表3に示す。

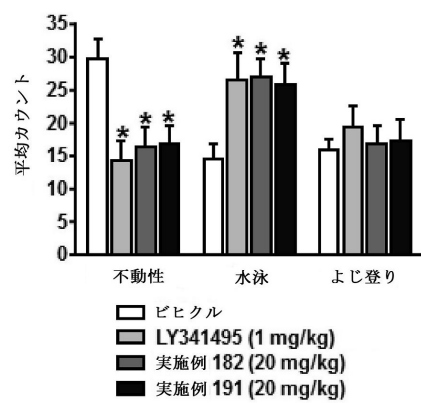
【表3】

表3. 代表的なNAMに関するPKデータ

実施例	脳 (μM)	血漿 (μM)
191	1.43 ± 0.46	0.28 ± 0.06
182	0.28 ± 0.10	0.16 ± 0.03
73	0.14 ± 0.09	9.01 ± 2.23
94	0.49 ± 0.06	15.90 ± 0.95
43	0.21 ± 0.04	4.69 ± 0.78
49	0.50 ± 0.05	19.20 ± 2.10

40

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 271/06 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 249/08 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 285/08 (2006.01)
 C 0 7 D 275/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/425 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/30 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 C 0 7 D 277/26 (2006.01)
 C 0 7 D 333/24 (2006.01)
 C 0 7 D 307/54 (2006.01)
 C 0 7 D 263/32 (2006.01)
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)
 C 0 7 D 405/10 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)

F I

C 0 7 D 271/06
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 249/08 5 3 5
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 403/10
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 285/08
 C 0 7 D 275/02
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/425
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/02
 C 0 7 D 277/26
 C 0 7 D 333/24
 C 0 7 D 307/54
 C 0 7 D 263/32
 C 0 7 D 261/08
 C 0 7 D 405/10
 C 0 7 D 231/12 B
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/341

A 6 1 K	31/421	(2006.01)	A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ラビーンドラーパニッカル, ダーニャ
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1
- (72)発明者 シェフラー, ダグラス, ジェイ.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2006-516110 (JP, A)
特表2008-543971 (JP, A)
特表2009-531370 (JP, A)
特表2010-524852 (JP, A)
特表2006-522128 (JP, A)
特表2004-536037 (JP, A)
特表2005-526081 (JP, A)
国際公開第2011/116356 (WO, A1)
特表2005-522440 (JP, A)
特表2004-525965 (JP, A)
国際公開第2013/033246 (WO, A1)
国際公開第2009/153665 (WO, A1)
SYNTHESIS, 2013年, 45, pp.75-84

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
CAplus/REGISTRY (STN)