

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5781611号
(P5781611)

(45) 発行日 平成27年9月24日 (2015. 9. 24)

(24) 登録日 平成27年7月24日 (2015. 7. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/75 (2006. 01)

C O 7 D 213/75 C S P

C O 7 D 237/20 (2006. 01)

C O 7 D 237/20

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 261/14 (2006. 01)

C O 7 D 261/14

請求項の数 11 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-526451 (P2013-526451)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月31日 (2011. 8. 31)
 (65) 公表番号 特表2013-540712 (P2013-540712A)
 (43) 公表日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/064943
 (87) 国際公開番号 W02012/028629
 (87) 国際公開日 平成24年3月8日 (2012. 3. 8)
 審査請求日 平成26年8月12日 (2014. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2011/001227
 (32) 優先日 平成23年7月26日 (2011. 7. 26)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2011/000511
 (32) 優先日 平成23年3月28日 (2011. 3. 28)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

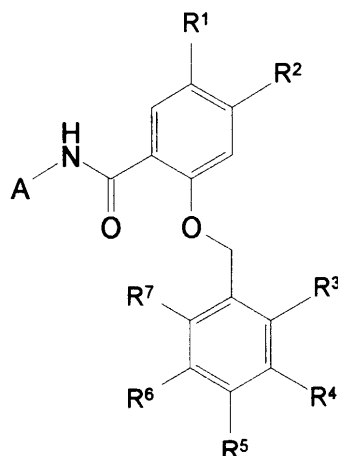
(54) 【発明の名称】 L R R K 2 キナーゼ阻害剤としての2- (ベンジルオキシ) ベンズアミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】

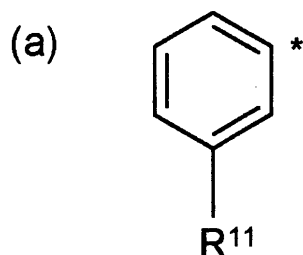


(I)

(式中 :

Aは、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 4 - イルまたはイソオキサゾール - 4 - イルまたは式 (a) の基 (* は結合点を表す) :

【化 2】



10

を表し、

ここで、Aがピリジン - 3 - イルを表す場合、ピリジニル環は、2位でフルオロ、メトキシまたは CH_2OH により、4位でメチルまたは CH_2OH により、または5位でフルオロによって置換されていてもよく；Aが1 H - ピラゾール - 4 - イルを表す場合、ピラゾリル環は、1位でメチルによって置換されていてもよく、Aがイソオキサゾール - 4 - イルを表す場合、イソオキサゾリル環は、3位でメチルにより、または5位でメチルによって置換されていてもよく；

20

R^1 および R^2 は、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ 、 $-(\text{CO})\text{R}^8$ 、窒素含有ヘテロアリール環 (メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい) を独立に表し；

n は1、2または3を表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、水素、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを独立に表し；

R^8 は、水素または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し； R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2もしくは3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒になって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよく；

30

R^{11} は水素、ハロ、 CN 、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CONHCH}_3$ を表す)。

【請求項 2】

Aがピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、1 H - ピラゾール - 4 - イルまたはイソオキサゾール - 4 - イルを表し、Aがピリジン - 3 - イルを表す場合、ピリジニル環は2位でフルオロにより置換されていてもよく、Aが1 H - ピラゾール - 4 - イルを表す場合、ピラゾリル環は1位でメチルにより置換されていてもよく、Aがイソオキサゾール - 4 - イルを表す場合、イソオキサゾリル環は3位でメチルによりまたは5位でメチルにより置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

Aが式 (a) の基を表し、 R_{11} が Cl または F である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が 4 - モルホリニルカルボニルまたは 4 - モルホリニルメチルを表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 が 4 - モルホリニルメチルまたは 4 - モルホリニルカルボニルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

R_2 が 1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール - 4 - イルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_2 が 1 - ピペリジニルカルボニルまたは 1 - ピペリジニルメチルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が 1 個または複数のフルオロ基で置換されていてもよい 1 - ピロリジニルカルボニルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、独立に水素またはフルオロである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 11】

パーキンソン病の治療または予防のための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、LRRK2 キナーゼ活性を阻害する新規化合物、それらの調製プロセス、それらを含む組成物、および LRRK2 キナーゼ活性により特徴づけられる疾患、特にパーキンソン病およびアルツハイマー病の治療におけるそれらの使用に関する。 20

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病は、選択的変性および脳幹の黒質領域中のドーパミン作動性ニューロンの細胞死により特徴づけられる神経変性障害である。パーキンソン病は、特発性であり、且つ未知の病因によると一般的に考えられている。しかしながら過去 5 年にわたり、ロイシンに富む反復キナーゼ 2 (LRRK2) 遺伝子における少数の変異が、パーキンソン病と結びつけられた (WO 2006068492 および WO 2006045392)。G2019S 変異は、常染色体の優性なパーキンソン症候群と共分離し、ヨーロッパにおける家族性パーキンソン病の症例の約 6%、および特発性パーキンソン病の症例の 3% を占める (Gillks et al., 2005, Lancet, 365: 415 - 416; Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307 - 317)。LRRK2 は、ROCO タンパク質ファミリーのメンバーであり、このファミリーの全メンバーは、5 つの保存されたドメインを共有する。G2019S 変異は、高度に保存されたキナーゼドメインで起こり、それ故 G2019S 変異は、キナーゼ活性に対して効果を有し得ると主張されている (WO 2006068492)。それは、この変異が、インビトロで、基質、モエシンおよび LRRKtide ペプチドに対して LRRK2 の Vmax を増大させることが実証されて (Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307 - 317) 以来のことである。第 2 残基 R1441 におけるアミノ酸置換もパーキンソン病に関連しており (Paisan-Ruiz 2009, Hum. Mutat. 30: 1153 - 1160 に総説がある)、やはり LRRK2 の GTP アーゼドメインによる GTP の加水分解速度を減少させることにより LRRK2 キナーゼ活性を上げることが示されている (Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658 - 3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223 - 232)。変異体タンパク質 LRRK2 R1441G の過剰発現は、パーキンソン病の症状およびトランスジェニックマウスモデルにおけるタウタンパク質の過剰リン酸化の原因になると報告されている (Li, Y. et al. 2009, Nature Neuroscience 12: 826 - 828)。この LRRK2 に推進される表現型も、減少したドーパミン放出により特徴づけられ、LRRK2 の 30 40 50

阻害剤はドーパミン放出を正に調節することが期待されることを示唆する。これらのデータは、キナーゼ触媒活性の新規なLRRK2阻害剤が、G2019S変異またはR1441G変異を有するLRRK2キナーゼを発現している患者において、特発性パーキンソン病および家族性パーキンソン病、特に家族性パーキンソン病を含むパーキンソン病の治療に有用であり得ることを示唆する。それに加えて、LRRK2阻害剤は、減少したドーパミンレベルにより特徴づけられる他の状態、例えば、薬剤習慣性に関連する引きこもり症状/再発など(Rothman et al., 2008, Prog. Brain Res., 172:385)、およびタウタンパク質の過剰リン酸化により特徴づけられるタウタンパク質オパシー疾患、例えば、染色体17(FTDP-17)に結びつく好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺および遺伝性前頭側頭型認知症およびパーキンソン症候群など(Goedert, M. and Jakes, R. (2005) Biochemica et Biophysica Acta 1739, 240-250)の治療に効用を有する可能性があり得る。

【0003】

軽症認知障害(MCI)からアルツハイマー病への移行に臨床的に関連する、LRRK2におけるさらに2つの変異が同定された(WO2007149798)。これらのデータは、LRRK2キナーゼ活性の阻害剤が、アルツハイマー病および神経変性障害と関連する他の認知症などの疾患の治療に有用であり得ることを示唆する。

【0004】

マーモセットにおけるパーキンソン病の実験的モデルにおいて、LRRK2 mRNAの上昇が、L-ドーパに誘発された運動異常のレベルと相関する様式で観察される(Hurley, M. J. et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26:171-177)。これは、LRRK2阻害剤が運動異常の寛解に効用を有し得ることを示唆する。

【0005】

証拠は、インビトロにおいてニューロン前駆体の分化を調節することにおいてもLRRK2の役割が見られることであり(Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4:25)、LRRK2の阻害剤が、インビトロにおけるニューロンの前駆体細胞の産生に役立ち、結果としてCNS障害の細胞療法における治療的応用に効用を有し得ることを示唆する。

【0006】

LRRK2 G2019S変異を有するパーキンソン病患者は、腎臓、乳房、肺、前立腺癌ならびに急性骨髄性白血病(AML)を含む非皮膚癌の頻度の増加を示すことが報告されている。LRRK2におけるG2019S変異がLRRK2キナーゼドメインの触媒活性を増大させると報告されていることを考慮すれば、癌、特に腎臓、乳房、肺、前立腺(例えば固体腫瘍)および血液の癌の治療に対するLRRK2の低分子阻害剤の効用があり得ると予想される(例えばAML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541)。LRRK2の増幅および過剰発現も、LRRK2とMETオンコジンの協同性が腫瘍細胞の成長および生存を助長し得る、乳頭状腎および甲状腺癌において報告されている(Loyenga et al., 2011 PNAS 108:1439-1444)。

【0007】

クローン病に関して広く調べた3種のゲノムのメタアナリシスにより、LRRK2遺伝子を含む遺伝子座を含む、疾患と関連する多数の遺伝子座が同定された(Barr et al., 2008, Nature Genetics, 40:955-962)。さらに最近、LRRK2は、クローン病の病原性に関係するシグナル伝達経路に関連している可能性があるIFN- 標的遺伝子であることを示唆する証拠が出現した(Gardet et al., 2010, The Journal of Immunology, 185:5577-5585)。これらの発見は、LRRK2の阻害剤が、クローン病の治療に効用を有し得ることを示唆する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 8 】

I F N - 標的遺伝子として、L R R K 2 は、多発性硬化症および関節リウマチなどの免疫系の他の疾患の底流にある T 細胞機序においても役割を演じている可能性がある。L R R K 2 阻害剤のさらなる効用の可能性は、B リンパ球が L R R K 2 を発現する細胞の主要な集団を構成すると報告された発見からくる (Maekawa et al., 2010, BBRC 392: 431 - 435)。これは、L R R K 2 阻害剤が B 細胞過剰を起こす免疫系の疾患の治療に有効であり得る、またはリンパ腫、白血病、多発性硬化症 (Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109)、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫溶血性の貧血、純粋赤血球形成不全、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、エバンス症候群、血管炎、水胞性皮膚障害、I 型真性糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性筋障害 (Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127 - 156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91 - 102) などにも有効であり得ることを示唆する。

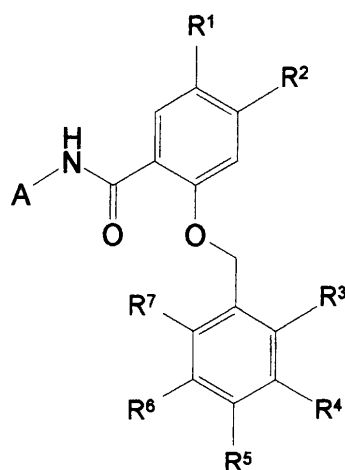
10

【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

本発明は、第一の態様において、式 (I) の化合物またはその塩を提供する：

【化 1】



20

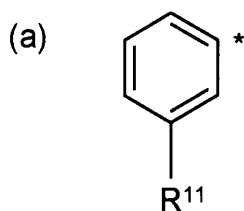
(I)

30

(式中、

A はピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 4 - イルもしくはイソオキサゾール - 4 - イルまたは式 (a) の基 (* は結合点を表す)：

【化 2】



40

を表し、

ここで、A がピリジン - 3 - イルを表す場合、そのピリジニル環は 2 位でフルオロ、メトキシまたは CH_2OH により、4 位でメチルまたは CH_2OH により、または 5 位でフルオロによって置換されていてもよく；A が 1 H - ピラゾール - 4 - イルを表す場合、そ

50

のピラゾリル環は、1位でメチルによって置換されていてもよく、Aがイソオキサゾール-4-イルを表す場合、そのイソオキサゾリル環は、3位でメチルにより、または5位でメチルによって置換されていてもよく；

R^1 および R^2 は、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-(CH_2)_n R^8$ 、 $-(CO) R^8$ 、窒素含有ヘテロアリール環（メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい）を独立に表し；

n は1、2または3を表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、水素、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを独立に表し；

R^8 は、水素または $-NR^9 R^{10}$ を表し； R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2もしくは3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と結合して一緒になり窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環はハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよく；

R^{11} は水素、ハロ、 CN 、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシまたは $-CONHCH_3$ を表す）。

【0010】

本明細書中で使用する用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨード基を指す。

【0011】

本明細書中で使用する用語「 C_{x-y} アルキル」は、 x ないし y 個の炭素原子を含有する線状または分岐飽和炭化水素基を指す。 C_{1-3} アルキル基の例としてメチル、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピルが挙げられる。

【0012】

本明細書中で使用する用語「 C_{x-y} ハロアルキル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンで置き換えられている本明細書中で定義した C_{x-y} アルキル基を指す。そのような基の例としてフルオロエチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロエチル等が挙げられる。

【0013】

本明細書中で使用する用語「 C_{x-y} アルコキシ」は、 C_{x-y} アルキルが上で定義された式 $-O-C_{x-y}$ アルキルの基の基を指す。 C_{1-3} アルコキシ基の例としてメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、およびイソプロポキシが挙げられる。

【0014】

本明細書中で使用する用語「窒素含有モノヘテロ環式環」は、4～7員単環式環を指し、それは飽和していてもまたは部分的に不飽和であってもよく、且つ少なくとも1個の窒素原子を含有する。場合により、環は酸素、窒素またはイオウから選択される1ないし3個の他のヘテロ原子を含有してもよい。窒素含有ヘテロシクリル基の例として、ピロリジニル、アゼチジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジアゼパニル、アゼパニル等が挙げられる。

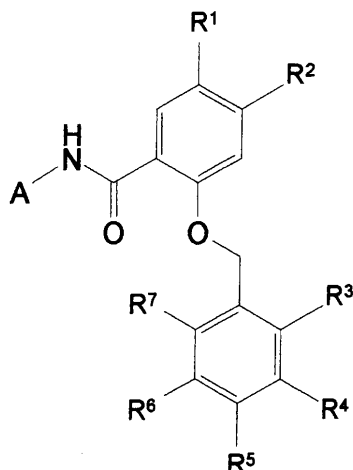
【0015】

本明細書中で使用する用語「窒素含有ヘテロアリール環」は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～6員単環式芳香環を指す。場合により、その芳香環は、酸素、窒素およびイオウから選択されるさらに1ないし3個のヘテロ原子を含有していてもよい。そのような単環式芳香環の例として、フラザニル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジニル、トリアジニル、テトラジニル等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

一つの実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩を提供する：

【 化 3 】



(I)

(式中、

A は、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 4 - イルまたはイソオキサゾール - 4 - イルを表し、ここで、A がピリジン - 3 - イルを表す場合、ピリジニル環は、2 位でフルオロ、メトキシまたは CH_2OH により、4 位でメチルもしくは CH_2OH により、または 5 位でフルオロによって置換されていてもよく；A が 1 H - ピラゾール - 4 - イルを表す場合、ピラゾリル環は、1 位でメチルによって置換されていてもよく、A がイソオキサゾール - 4 - イルを表す場合、イソオキサゾリル環は 3 位でメチルによりまたは 5 位でメチルによって置換されていてもよく；

R^1 および R^2 は、ハロ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ 、 $-(\text{CO})\text{R}^8$ 、窒素含有ヘテロアリール環 (1、2 または 3 個のメチル基で置換されていてもよい) を独立に表し；

n は 1、2 または 3 を表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、水素、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを独立に表し；

R^8 は、水素または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し； R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 または 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2 もしくは 3 個のメチル基で置換されていてもよい窒素含有モノヘテロ環式環を形成している) 。

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物、および式 (I) の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の医学的使用を提供する。

【 発明の具体的説明 】

【 0 0 1 8 】

上述のように、第一の態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩を提供する：

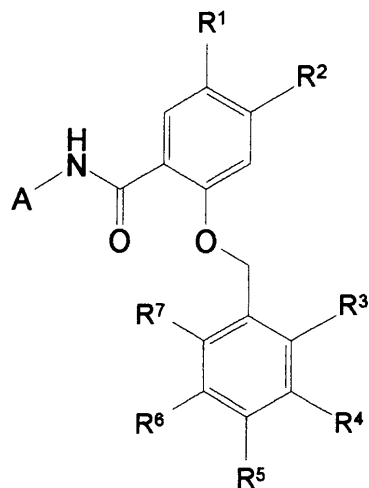
10

20

30

40

【化 4】

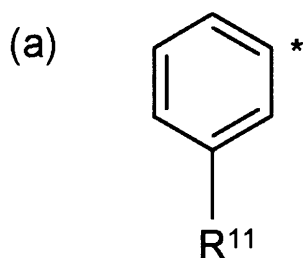


(I)

(式中、

Aは、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1 H - ピラゾール - 4 - イルまたはイソオキサゾール - 4 - イルまたは式 (a) の基 (* は結合点を表す) :

【化 5】



を表し、

ここで、Aがピリジン - 3 - イルを表す場合、ピリジニル環は、2位でフルオロ、メトキシまたは CH_2OH により、4位でメチルもしくは CH_2OH により、または5位でフルオロによって置換されていてもよく；Aが1 H - ピラゾール - 4 - イルを表す場合、ピラゾリル環は、1位でメチルによって置換されていてもよく、Aがイソオキサゾール - 4 - イルを表す場合、イソオキサゾリル環は、3位でメチルにより、または5位でメチルによって置換されていてもよく；

R^1 および R^2 は、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ 、 $-(\text{CO})\text{R}^8$ 、窒素含有ヘテロアリール環 (メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい) を独立に表し；

n は1、2または3を表し；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、水素、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシを独立に表し；

R^8 は、水素または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し； R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2または3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒になって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で

10

20

30

40

50

置換されていてもよく；

R^1 は水素、ハロ、CN、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシまたは $-CONHCH_3$ を表す)。

【0019】

幾つかの実施態様において、 R^1 は、ハロを表す。他の実施態様において、 R^1 は、プロモまたはクロロを表す。一つの実施態様において、 R^1 は、プロモを表す。

【0020】

幾つかの実施態様において、 R^1 は、 C_{1-3} ハロアルキルを表す。他の実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルを表す。

【0021】

幾つかの実施態様において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1、2 または 3 であり、 R^8 は水素または $-NR^9 R^{10}$ を表す。他の実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1 であり、 R^8 は水素または $-NR^9 R^{10}$ を表す。

【0022】

幾つかの実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1 であり、 R^8 は水素を表す。

【0023】

他の実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1、2 または 3 であり、 R^8 は $-NR^9 R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にになって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 もしくは 3 個の基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1、2 または 3 でありおよび R^8 は $-NR^9 R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にになって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2 もしくは 3 個のメチル基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9 R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にになって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 もしくは 3 個の基で置換されていてもよい。他の実施態様において、 R^1 は $-(CH_2)_n R^8$ を表し、ここで n は 1 でありおよび R^8 は $-NR^9 R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノまたは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にになって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2 もしくは 3 個のメチル基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 R^1 は、4 - モルホリニルメチル、1 - ピペリジニルメチルまたは 1 - ピロリジニルメチルを表し、ここで、モルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニル環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。他の実施態様において、 R^1 は 4 - モルホリニルメチルを表す。

【0024】

幾つかの実施態様において、 R^1 は、 $-(CO) R^8$ を表し、および R^8 は $-NR^9 R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択

10

20

30

40

50

されるいずれかであり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキル基は、1、2もしくは3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは $C_1 \sim C_2$ アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 R^1 は、 $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキル基は、1、2もしくは3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは $C_1 \sim C_2$ アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 R^1 は、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニルまたは1-ピロリジニルカルボニルを表し、ここで、モルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニル環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。他の実施態様において、 R^1 は、4-モルホリニルカルボニルを表す。

10

【0025】

R^1 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表すある実施態様において、 R^9 および R^{10} は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択されるいずれかである。 R^1 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表す他の実施態様において、 R^9 および R^{10} は、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。 R^1 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表すある実施態様において、 R^9 および R^{10} は、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 $-NR^9R^{10}$ は、モルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニルを表し、それらの環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。他の実施態様において、 $-NR^9R^{10}$ は、非置換のモルホリニルを表す。

20

【0026】

さらなる実施態様において、 R^1 は、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリアル環を表す。幾つかの実施態様において、 R^1 は、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリアル環を表す。他の実施態様において、 R^1 は、メチルまたはトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよいピラゾリルを表す。幾つかの実施態様において、 R^1 は、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリルを表す。他の実施態様において、 R^1 は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリルを表す。幾つかの実施態様において、 R^1 は、1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール-4-イル、例えば1-メチルピラゾール-4-イルなどを表す。

30

【0027】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 がハロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 がクロロまたはプロモを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 がプロモを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

40

【0028】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 がトリフルオロメチルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0029】

他の実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は1、2または3で

50

あり、 R^8 は水素または $-NR^9R^{10}$ を表す) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 でありおよび R^8 は水素または $-NR^9R^{10}$ を表す) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0030】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 でありおよび R^8 は水素を表す) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0031】

他の実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1、2 または 3 でありおよび R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒に becoming 窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 もしくは 3 個の基で置換されていてもよい) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。一つの実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1、2 または 3 でありおよび R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかであり、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒に becoming 窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 もしくは 3 個の基で置換されていてもよい) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 でありおよび R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒に becoming 窒素含有モノヘテロ環式環を形成しその環は、1、2 もしくは 3 個のメチル基で置換されていてもよい) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が 4 - モルホリニルメチル、1 - ピペリジニルメチルまたは 1 - ピロリジニルメチルを表し、ここでモルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニル環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 が 4 - モルホリニルメチルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0032】

さらなる実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2 もしくは 3 個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒に becoming 窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 もしくは 3 個の基で置換されていてもよい) を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明

10

20

30

40

50

は、 R^2 が $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、前記 C_{1-3} アルキル基は、1、2もしくは3個のハロ、ヒドロキシ、シアノもしくは C_{1-2} アルコキシ基で置換されていてもよく、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよい)を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニルまたは1-ピロリジニルカルボニルを表し、ここでモルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニル環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 が、4-モルホリニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニルまたは1-ピロリジニルカルボニルを表し、ここで、モルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニル環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R_2 が1-ピペリジニルカルボニルまたは1-ピペリジニルメチルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R_2 が、1個または複数のフルオロ基で置換されていてもよい1-ピロリジニルカルボニルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が4-モルホリニルカルボニルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、 R_2 は $-C(=O)N(CH_3)_2$ を表す。

【0033】

ある実施態様において、本発明は、 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表し、 R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択されるいずれかである、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表す他の実施態様において、 R^9 および R^{10} は、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。 R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ または $-(CO)R^8$ を表すある実施態様において、 R^9 および R^{10} は、共にそれらが結合している窒素原子と一緒にあって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 $-NR^9R^{10}$ は、モルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニルを表し、それらの環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。幾つかの実施態様において、 $-NR^9R^{10}$ は、非置換のモルホリニルを表す。

【0034】

さらなる実施態様において、本発明は、 R^2 が、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリアル環を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリアル環を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 が、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよいピラゾリルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が、1、2または3個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^2 が1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^2 が、1-メチルピラゾール-4-イルなどの1個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール-4-イルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【 0 0 3 5 】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^1 および R^2 の一方が、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリール環を表し、 R^1 および R^2 の他方が $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1、2 または 3 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^1 および R^2 の一方が 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリール環を表し、 R^1 および R^2 の他方が $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1、2 または 3 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^1 および R^2 の一方が、1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリール環を表し、 R^1 および R^2 の他方が $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^1 および R^2 の一方が、1 個のメチル基で置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリール環を表し、 R^1 および R^2 の他方が $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R_1 および R_2 の一方が、1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル、特に 1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール - 4 - イル、例えば 1 - メチルピラゾール - 4 - イルなどを表し、 R_1 および R_2 の他方が、 $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒になって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、ハロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^1 および R^2 の一方が、1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R_1 および R_2 の一方が、1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール - 4 - イル、例えば 1 - メチルピラゾール - 4 - イルなどを表し、 R_1 および R_2 の他方が $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで R^9 および R^{10} は、水素および C_{1-3} アルキルから独立に選択され、あるいは、共にそれらが結合している窒素原子と一緒になって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2 または 3 個のメチル基で置換されていてもよい) のいずれかを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R_1 および R_2 の一方が、1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾリル、特に 1 個のメチル基で置換されていてもよいピラゾール - 4 - イル、例えば 1 - メチルピラゾール - 4 - イルなどを表し、 R_1 および R_2 の他方が、 $-(CO)R^8$ または $-(CH_2)_nR^8$ (n は 1 であり、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表し、ここで R^9 および R^{10} は、共にそれらが結合している窒素原子と一緒になって窒素含有モノヘテロ環式環を形成し、その環は、1、2 または 3 個のメチル基で置換されていてもよい) のいずれか、例えば非置換のモルホリニルなどを表す。

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

幾つかの実施態様において、本発明は、Aが、
 ピリジニル環が2位でフルオロによって置換されていてもよいピリジン-3-イル；
 ピリダジン-4-イル；
 ピラゾリル環が、1位でメチルによって置換されていてもよい1H-ピラゾール-4-イル；または

イソオキサゾリル環が、3位でメチルにより、または5位でメチルによって置換されていてもよいイソオキサゾール-4-イル

を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0037】

他の実施態様において、本発明は、Aが非置換のピリジン-3-イルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

10

【0038】

他の実施態様において、本発明は、Aが非置換のピリダジン-4-イルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0039】

別の実施態様において、本発明は、Aが式(a)の基を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0040】

他の実施態様において、本発明は、Aがフェニルを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

20

【0041】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^{11} が、

水素；

ハロ（例えばフルオロ、クロロ）；

CN；

C_{1-2} アルキル（例えばメチル、エチル）；

C_{1-2} アルコキシ（例えばメトキシ）；または

$-CONHCH_3$

を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0042】

30

他の実施態様において、本発明は、 R^{11} が、水素、ハロ（例えばフルオロクロロ）、CN、 C_{1-2} アルキル（例えばメチル、エチル）または C_{1-2} アルコキシ（例えばメトキシ）を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^{11} が、水素、クロロ、CN、メチルおよびメトキシを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。幾つかの実施態様において、本発明は、 R^{11} がクロロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0043】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が水素またはフルオロを独立に表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。他の実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の1つまたは2つがフルオロを表し、残りの基は、水素を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

40

【0044】

幾つかの実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々が水素を表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0045】

別の実施態様において、本発明は、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々が水素を表し、 R^3 がフルオロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【0046】

他の実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^5 、 R^6 および R^7 各々が水素を表し、 R

50

⁴ がフルオロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【 0 0 4 7 】

さらに他の実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 の各々が水素を表し、 R^5 がフルオロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施態様において、本発明は、 R^4 、 R^6 および R^7 の各々が水素を表し、 R^3 および R^5 の各々がフルオロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【 0 0 4 9 】

さらなる実施態様において、本発明は、 R^3 、 R^6 および R^7 各々が水素を表し、 R^4 および R^5 の各々がフルオロを表す、上記のいずれかの実施態様による化合物にも関する。

【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物またはその塩は、実施例 1 ~ 53 の化合物またはそれらの塩を含む。一つの実施態様において、式 (I) の化合物またはその塩は、実施例 1 ~ 7、9 ~ 28 および 30 ~ 46 の化合物、またはそれらの塩を含む。

【 0 0 5 1 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、
2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 4 - ピリダジニルベンズアミドまたはその塩ではない。

【 0 0 5 2 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、
2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミドまたはその塩ではない。

【 0 0 5 3 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、
4 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミドまたはその塩ではない。

【 0 0 5 4 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、
2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミドまたはその塩を含む。

【 0 0 5 5 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、
2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 4 - ピリダジニルベンズアミドまたはその塩を含む。

【 0 0 5 6 】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、

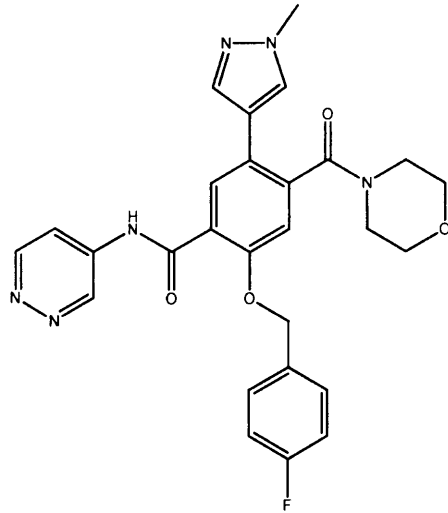
10

20

30

40

【化 6】



10

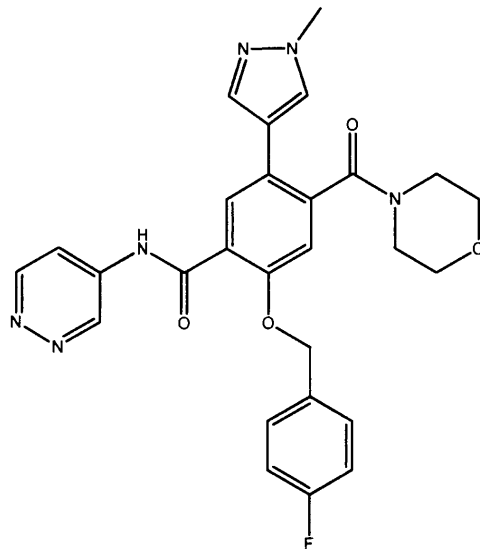
またはそれらの塩を含む。

【 0 0 5 7】

一つの実施態様において、式 (I) の化合物は、

【化 7】

20



30

を含む。

【 0 0 5 8】

式 (I) のある化合物は塩を形成することができる。例えば、A が置換されていてもよいピリジニルまたはピリダジニル環を表す式 (I) の化合物は、酸添加塩を形成することができる。そのような塩は、適当な酸との、場合により有機溶媒などの適当な溶媒中の反応により形成することができる。例えば、結晶化および濾過により単離することができる塩を生ずる。A が式 (a) の基を表し、 R^{11} が $-CH_2CO_2H$ を表す場合、式 (I) の化合物は塩基性塩を形成することができる。そのような塩は、適当な塩基との、場合により有機溶媒などの適当な溶媒中の反応により形成することができる。例えば結晶化および濾過により単離することができる塩を生ずる。

40

【 0 0 5 9】

医薬におけるそれらを使用する可能性のために、式 (I) の化合物の塩は薬学的に許容される。

【 0 0 6 0】

50

式(Ⅰ)の化合物の薬学的に許容される酸添加塩として、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば2-ナフタレンスルホン酸塩)、ヘキサノ酸塩、アジピン酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カムシレート、クエン酸塩、シクラメート、エディシレート、エシレート、ギ酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、マレイン酸塩、マレイン酸、マロン酸塩、メシレート、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナフチル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシレート、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩が挙げられる。

10

【0061】

薬学的に許容される式(Ⅰ)の化合物の塩基添加塩として、金属塩(ナトリウム、リチウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛などの)およびアンモニウム塩(イソプロピルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン塩など)が挙げられる。

【0062】

20

本発明は、その範囲式内に、(Ⅰ)の化合物の塩の、可能な全ての化学量論および非化学量論形態を含む。

【0063】

式(Ⅰ)のある化合物またはそれらの塩は、溶媒和物(例えば水和物)の形態で存在していてもよい。

【0064】

式(Ⅰ)のある化合物は、立体異性体形態で存在していてもよい。本発明は、これらの化合物の全ての幾何異性体および光学異性体およびラセミ体を含むそれらの混合物を包含することは理解されるであろう。異なった立体異性体形態は、当技術分野において知られた方法(例えばキラルHPLCによる分離)により他のものから分離されたものであってもよく、または任意の所与の異性体は立体特異的または不斉合成により得ることもできる。本発明は、任意の互変異性型およびそれらの混合物にも拡張される。本発明は、式(Ⅰ)の化合物またはその塩と同一であるが、1個または複数の原子が天然に最も普通に見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている点だけ異なる同位体標識化合物および塩も含む。式(Ⅰ)の化合物またはその塩に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C および ^{18}F などである。そのような同位体標識された式(Ⅰ)の化合物またはその塩は、薬剤および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。例えば、 ^{11}C および ^{18}F 同位体は、PET(陽電子放出断層撮影)において特に有用である。PETは、脳撮像において有用である。同位体で標識された式(Ⅰ)の化合物およびそれらの塩は、下で開示する手順を実施することにより、非同位体で標識された試薬を、容易に入手できる同位体で標識された試薬で置換することによって一般的に調製することができる。一つの実施態様において、式(Ⅰ)の化合物またはその塩は、同位体で標識されていない。

30

40

【0065】

ある式(Ⅰ)の化合物またはその塩は、固体または液体の形態で存在していてもよい。固体状態で、式(Ⅰ)の化合物または塩は、結晶性または非結晶性形態で、またはそれらの混合物として存在していてもよい。結晶性形態にある式(Ⅰ)の化合物または塩について、当業者は、結晶化中に溶媒分子が結晶格子中に組み込まれた薬学的に許容される溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DM

50

SO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルなどの非水溶媒を含むことができ、またはそれらは、結晶性格子中に組み込まれた溶媒として水を含むこともできる。水が結晶格子中に組み込まれた溶媒である溶媒和物は、通常「水和物」と称する。水和物は、化学量論の水和物ならびに可変量の水を含有する組成物を含む。本発明は全てのそのような溶媒和物を含む。

【0066】

当業者は、それらの種々の溶媒和物を含む結晶形態で存在する式(I)のある化合物またはそれらの塩は、多形性(即ち、異なった結晶構造で生ずる能力)を示すことがあることをさらに認識するであろう。これらの異なった結晶形態は、通常「多形」として知られている。多形は、同じ化学的組成を有するが、充填、幾何学的配列、および結晶性固体状態の他の記述的性質が異なる。それ故、多形は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解性などの異なった物理的性質を有し得る。多形は、通常異なった融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し、それらは同定のために使用することができる。当業者は、例えば、化合物を作製するために使用した反応条件または試薬を変更または調節することにより、異なった多形が生成し得ることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒を変えることにより、多形が生じ得る。それに加えて、ある条件下で、1つの多形が自発的に他の多形に変換することもある。本発明は全てのそのような多形を含む。

【0067】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩は、LRRK2キナーゼ活性の阻害剤であり、したがって神経障害の治療に使用する可能性があると考えられる。典型的神経障害として、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症(レヴィ小体認知症および血管性認知症を含む)、加齢性記憶機能不全、軽症認知障害、好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症および染色体17(FTDP-17)に関連するパーキンソン症候群、薬剤習慣性に関連する引きこもり症状/再発、L-ドーパ誘発運動異常、クローン病、甲状腺、腎臓(乳頭状腎を含む)、乳房、肺および前立腺癌、白血病(急性骨髄性白血病(AML)を含む)、リンパ腫、白血病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫溶血性貧血、純粋赤血球形成不全、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、エバンス症候群、血管炎、水胞性皮膚障害、I型真性糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性筋障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

本発明の一態様は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を、治療法で使用するために提供する。幾つかの実施態様において、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩をパーキンソン病の治療または予防で使用するために提供する。

【0069】

本発明のさらなる態様は、パーキンソン病の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

【0070】

本発明の他の態様は、その必要がある宿主に有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を投与することを含むパーキンソン病の治療方法を提供する。幾つかの実施態様において、宿主はヒトである。

【0071】

本発明の関係で、パーキンソン病の治療は、特発性パーキンソン病および/または家族性パーキンソン病の治療を指す。一つの実施態様において、家族性パーキンソン病は、G2019S変異またはR1441G変異を有するLRRK2キナーゼを発現している患者を含む。パーキンソン病の治療は、対症性であってもよく、または病状改善であってもよい。一つの実施態様において、パーキンソン病の治療は対症療法を指す。

【0072】

本発明の化合物は、家族歴、嗅覚欠損、便秘、認知障害、歩行などの疾患進行と関係する多くの微妙な特徴の1つ、または分子的、生化学的、免疫学的もしくは撮像技法から得られる疾患進行の生物学的指標により、重症パーキンソン症候群に進行し易いと同定された患者を治療するためにも有用であり得る。この関係で、治療は、対症的または病状改善であってもよい。

【0073】

本発明の関係では、アルツハイマー病の治療は、特発性アルツハイマー病および/または家族性アルツハイマー病の治療を指す。アルツハイマー病の治療は、対症的であってもまたは病状改善であってもよい。一つの実施態様において、アルツハイマー病の治療は対症療法を指す。同様に、認知症（レヴィ小体認知症および血管性認知症を含む）、加齢性記憶機能不全、軽症認知障害、好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症および染色体17（FTDP-17）と関連するパーキンソン症候群、クローン病、甲状腺、腎臓（乳頭状腎を含む）、乳房、肺および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）、リンパ腫、白血病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫溶血性の貧血、純粋赤血球形成不全、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水胞性皮膚障害、I型真性糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性筋障害の治療は、対症的であっても病状改善であってもよい。幾つかの実施態様において、認知症（レヴィ小体認知症および血管性認知症を含む）、加齢性記憶機能不全、軽症認知障害、好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症および染色体17（FTDP-17）と関連するパーキンソン症候群、クローン病、甲状腺、腎臓（乳頭状腎を含む）、乳房、肺および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）、リンパ腫、白血病、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫溶血性貧血、純粋赤血球形成不全、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水胞性皮膚障害、I型真性糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性筋障害の治療は、対症療法を指す。

【0074】

本発明の関係で、薬剤習慣性と関連する引きこもり症状/再発およびL-ドーパ誘発運動異常の治療は対症療法を指す。

【0075】

さらなる態様において、本発明は、 A 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式（I）の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を、上記の障害、例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病の治療における使用のために提供する。幾つかの実施態様において、本発明は、 A 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式（I）の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症（レヴィ小体認知症および血管性認知症を含む）、加齢性記憶機能不全、軽症認知障害、好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症または染色体17（FTDP-17）と関連するパーキンソン症候群、または腎臓、乳房、肺、前立腺癌ならびに急性骨髄性白血病（AML）の予防に使用するために提供する。一つの実施態様において、本発明は、 A 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式（I）の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を、パーキンソン病またはアルツハイマー病の予防に使用するために提供する。

【0076】

本発明は、 A 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式（I）の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の治療的有効量を、それが必要な対象者に投与することを含む、ヒトを含む哺乳動物における上記の障害、例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病の治療方法をさらに提供する。

【0077】

本発明は、A、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の、上記の障害、例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病の治療において使用するための医薬の製造における使用も提供する。本発明は、A、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症(レヴィ小体認知症および血管性認知症を含む)、加齢性記憶機能不全、軽症認知障害、好銀性顆粒疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症または染色体17(F T D P - 17)と関連するパーキンソン症候群、または腎臓、乳房、肺、前立腺癌ならびに急性骨髄性白血病(AML)の予防に使用する医薬の製造における使用も提供する。幾つかの実施態様において、本発明は、A、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および n が上で定義された通りである式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩の、パーキンソン病またはアルツハイマー病の予防に使用する医薬の製造における使用を提供する。

10

【0078】

本発明は、後でCNS障害の細胞に基づく治療で治療に応用するための、インビトロにおけるニューロン前駆体細胞の産生におけるLRK2の阻害剤の使用も提供する。

【0079】

20

治療法で使用する場合、式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩は、通常、標準的医薬組成で剤形化される。そのような組成物は、標準的手順を使用して調製することができる。

【0080】

本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0081】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、パーキンソン病の治療における使用を意図される場合、それは、パーキンソン病の対症療法として有用であると主張される医薬との組合せで使用してもよい。そのような他の治療剤の適当な例として、L-ドーパ、およびドーパミンアゴニスト(例えばブラミベキソール、ロピニロール)が挙げられる。

30

【0082】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩がアルツハイマー病の治療における使用を意図される場合、それは、アルツハイマー病の病状改善かまたは対症療法のいずれかとして有用であると主張される医薬との組合せで使用してもよい。そのような他の治療剤の適当な例は、対症療法剤、例えば、コリン作動性伝達を改善することが知られているもの、例えば、M1ムスカリン受容体アゴニストまたはアロステリックモジュレーター、M2ムスカリンアンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(テトラヒドロアミノアクリジン、ドネベジル塩酸塩およびリバスチグミンなど)、ニコチン受容体アゴニストまたはアロステリックモジュレーター(7アゴニストまたはアロステリックモジュレーターまたは42アゴニストまたはアロステリックモジュレーターなど)、PPARアゴニスト(PPARアゴニストなど)、5-HT₄受容体部分アゴニスト、5-HT₆受容体アンタゴニストまたは5-HT_{1A}受容体アンタゴニストおよびNMDA受容体アンタゴニストもしくはモジュレーター、または病状改善剤、例えば、セクレターゼ阻害剤など、ミトコンドリア安定剤、微小管安定剤またはタウタンパク質病理のモジュレーター、例えばタウタンパク質凝集阻害剤(例えばメチレンブルーおよびREMBERTM)などであってもよい。

40

【0083】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が他の治療剤との組合せで使用

50

される場合、該化合物は、任意の便利な経路により、順次または同時のどちらで投与することもできる。

【0084】

したがって、本発明は、さらなる態様において、式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩を、さらなる治療剤または作用剤と一緒に含む組合せを提供する。

【0085】

上で言及した組合せは、薬学的剤形の形態で使用するために都合よく提供することができ、したがって、上で定義した組合せを薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒に含む薬学的剤形は、本発明のさらなる態様を構成する。そのような組合せの個々の成分は、別々のまたは組み合わせた薬学的剤形で順次または同時のいずれで投与することもできる。

10

【0086】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が同じ病態に対して有効な第二の治療剤との組合せで使用される場合、各化合物の用量は、化合物が単独で使用される場合と異なってもよい。適当な用量は、当業者により容易に認識されるであろう。

【0087】

医薬組成物は、任意の便利な経路により患者に投与することができる。例えば、医薬組成物は、(1)錠剤、カプセル、カプレット、ピル、ロゼンジ、散剤、シロップ、エリキシル、懸濁液、溶液、エマルション、サッシェおよびカシェ剤などの経口投与；(2)滅菌溶液、懸濁液、埋め込みおよび再構成用の散剤などの非経口的投与；(3)経皮パッチなどの経皮投与；(4)乾燥散剤、エアロゾル、懸濁液および溶液(スプレーおよび液滴)などの吸入および鼻腔内；(5)ロゼンジ、パッチ、スプレー、液滴、チューインガムおよび錠剤などのバッカルおよび舌下投与に適合させたものを含む。経口的に投与可能な医薬組成物が一般的には好ましい。

20

【0088】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩は、湿式磨砕などの知られた磨砕手順を使用して磨砕し、錠剤形成および他の剤形タイプに適当な粒子サイズを得ることができる。本発明の化合物の細分化された(ナノ粒子状)製剤は、当技術分野において、例えばWO 2002/00196で既知のプロセスにより調製することができる。

【0089】

経口投与のための錠剤およびカプセルは、単位用量の形態であってもよく、通常賦形剤、例えば、希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、潤滑剤、顆粒化剤、被覆剤および湿潤剤などを含有することもできる。当業者は、ある種の薬学的に許容される賦形剤が、2つ以上の機能で役立つことができること、ならびにどれだけの賦形剤が剤形中に存在するかおよびどのような他の成分が剤形中に存在するか依存して別の機能を果たすこともできることを認識するであろう。錠剤は、正常薬務に周知の方法にしたがって被覆することもできる。

30

【0090】

組成物は、有効材料の0.1ないし99重量%、幾つかの実施態様においては、投与方法に依存して10ないし60重量%を含有することができる。上記の障害の治療に使用される化合物の用量は、障害の重症度、罹患者の体重、および他の同様な要因により、通常、変化するであろう。しかしながら、一般的指針として、適当な組成物は、0.1ないし1000mg、幾つかの実施態様においては0.1ないし200mg、および幾つかの実施態様においては1.0ないし200mgの式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩および0.1ないし2gの1種または複数種の薬学的に許容される担体を含有するであろう。そのような医薬組成物は、1日に2回以上、例えば1日に2または3回投与することができる。そのような療法は、何週間、何ヶ月または何年と長く続けることもある。

40

【0091】

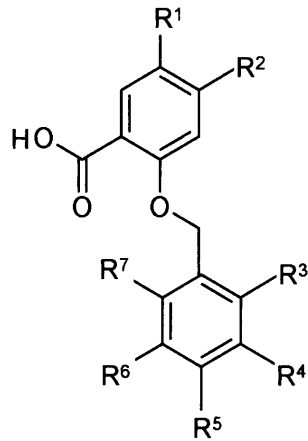
本発明は、式(I)の化合物またはその塩を調製するプロセスも提供する。式(I)の

50

化合物またはその塩は、

a) 式 (I I) の化合物またはそれらの塩：

【化 8】

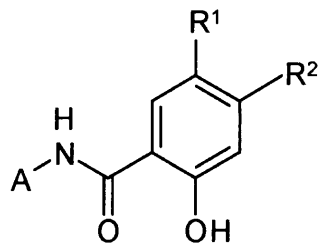


(I I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上で定義された通りである) を、 $A-NH_2$ またはそれらの塩と反応させるステップ；または

b) 式 (V I) の化合物またはそれらの塩：

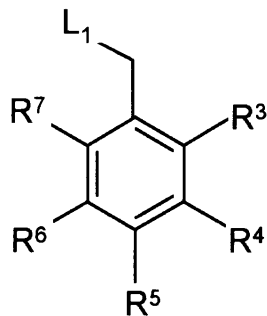
【化 9】



(V I)

(式中、 A 、 R^1 および R^2 は上で定義された通りである) を、式 (I V) の化合物またはそれらの塩：

【化 10】



(I V)

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上で定義された通りであり、および L_1 は、適当な離脱基、例えばハロ基 (例えばブロモ) またはヒドロキシル基などである) と反応させるステップ；または

c) 式 (I) の 1 つの化合物またはそれらの塩を、式 (I) の他の化合物またはそれらの

10

20

30

40

50

塩に変換するステップ

を含むプロセスにより調製することができる。

【0092】

プロセス(a)は、典型的には、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)などの活性化剤を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、またはHATU、またはCDI(N,N-カルボニルジイミダゾール)と一緒に、適当な溶媒中適当な温度で使用する。EDC/HOBTを使用する場合、反応は、場合により、塩基(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチルモルホリン)の存在下で起こり得る。この反応のために適当な溶媒として、ジクロロメタン(DCM)またはジメチルホルムアミド(DMF)が挙げられ、適当な温度は、例

10

【0093】

あるいは、プロセス(a)は、式(II)の化合物を対応する塩化アシルに変換し、続いて $A-NH_2$ またはそれらの塩と反応させるステップを含むことができる。式(II)の化合物を塩化アシルに変換するステップは、典型的には、式(II)の化合物を、適当な溶媒(例えば触媒量のDMFの存在下のDCM)中で適当な温度(例えば室温)で塩化

20

【0094】

L_1 がヒドロキシル基である場合、プロセス(b)は、2ステップのプロセスである。第一のステップは、式(VI)の化合物を、適当な溶媒(メタノールなど)中、適当な温度(室温など)で塩基(例えば水酸化カリウム)により処理することによる塩基性塩の形成である。第二のステップは、式(IV)の化合物の添加を含み、適当な溶媒(DMFな

30

【0095】

L_1 がハロ(例えばブロモ)である場合、プロセス(b)は、典型的には、適当な溶媒(例えばDMFまたはアセトン)中で、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基の存在下に、適当な温度(例えば室温と還流の間)で起こる。

【0096】

プロセス(c)は、当業者に知られた標準的化学的転換を利用する。

40

【0097】

R^1 または R^2 のいずれかが、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチルから選択される1、2または3個の基によって置換されていてもよい窒素含有ヘテロアリール環を表し、且つ R^3 ないし R^7 および R^{11} がブロモまたはヨードではない式(I)の化合物は、 R^1 または R^2 がブロモまたはヨードを表す対応する式(I)の化合物と対応するボロン酸またはジオキソボロラン化合物との反応により調製することができる。

【0098】

ボロン酸が使用される場合、反応は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物などの適当な

50

カップリング剤の存在下、場合により炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で起こる。反応は、適当な溶媒（DMEまたは1,4-ジオキサンなど）中で、および100～140などの適当な温度で起こる。

【0099】

対応するジオキソボロランが使用される場合、反応は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などの適当なカップリング剤の存在下、場合により炭酸ナトリウムまたはリン酸三カリウムなどの塩基の存在下で起こる。反応は、適当な溶媒（DMEまたは1,4-ジオキサンなど）中で80～140などの適当な温度で起こる。

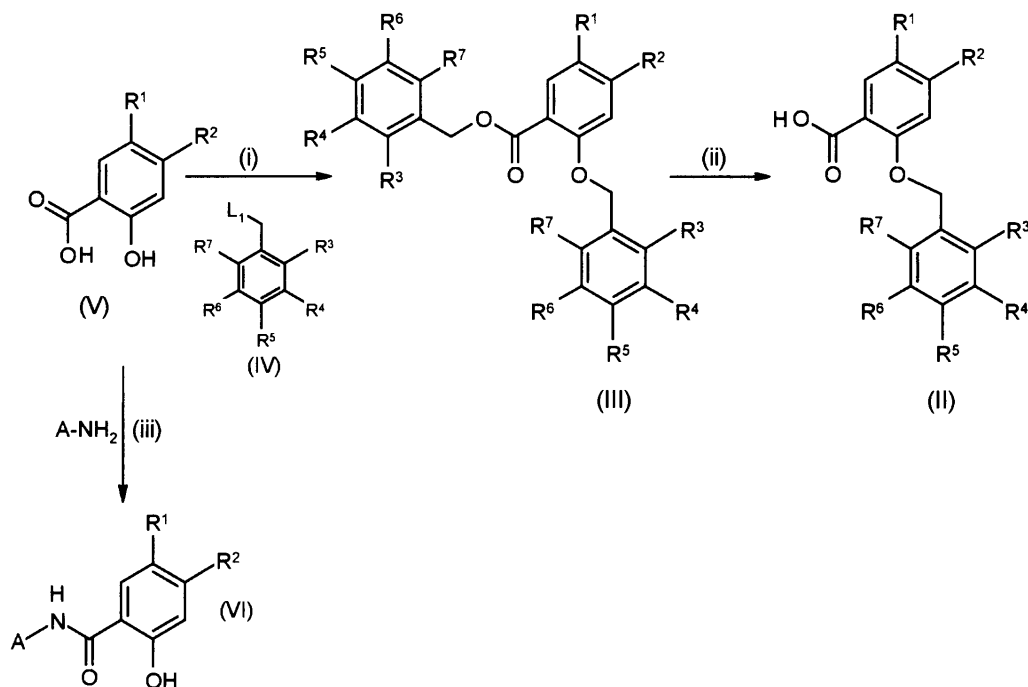
【0100】

R^1 または R^2 のいずれかが $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す式（I）の化合物は、 R^1 または R^2 のいずれかが $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は水素を表す（即ちホルミル）対応する式（I）の化合物から2ステップの反応で調製することができる。第一のステップは、亜塩素酸ナトリウムを用いる処理によるホルミル基の酸化を含む。この反応は、典型的には、酸（例えばスルファミン酸）および2-メチル-1-ブテンの存在下で起こる。第二のステップは、対応するアミンとの反応を含み、プロセス（a）に関して上記したように実施することができる。

【0101】

式（II）の化合物またはそれらの塩および R^1 および R^2 が、
 - ハロ；または
 - $(CH_2)_nR^8$ 、（ R^8 は水素を表す）；
 を独立に表す式（VI）の化合物またはそれらの塩は、
 以下のプロセスにより調製することができる：

【化11】



（式中、 L_1 、 A 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上で定義された通りであり、 R^1 および R^2 はハロまたは $-(CH_2)_nR^8$ を表し、 R^8 は水素を表す）。

【0102】

ステップ（i）は、プロセス（b）について上記したようにして実施することができる。

【0103】

ステップ（ii）は、典型的には、式（III）の化合物を、THF（テトラヒドロフラン）と水との混合物またはTHF、メタノールおよび水の混合物などの適当な溶媒中で

10

20

30

40

50

、室温と還流の間などの適当な温度で、水酸化リチウムにより処理することを含む。あるいは、ステップ (i i) は、エタノールと 2 M NaOH との混合物中で還流することを含むこともできる。

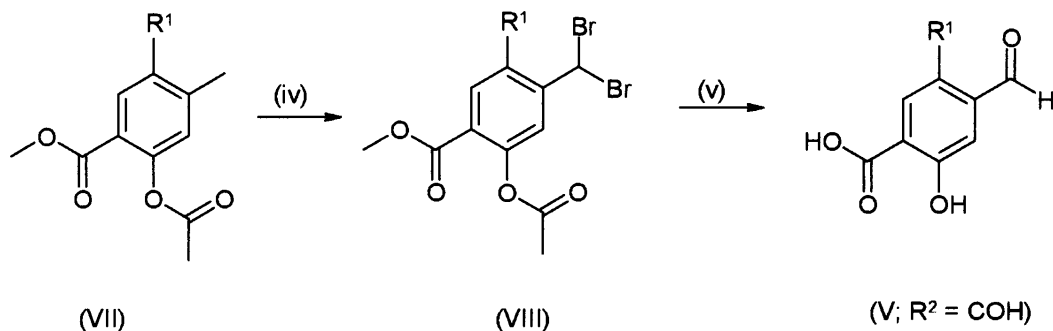
【 0 1 0 4 】

ステップ (i i i) は、プロセス (a) について上記したようにして実施することができる。

【 0 1 0 5 】

R^2 が $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は水素を表す (即ちホルミル) 式 (V) の化合物またはそれらの塩は、以下のプロセスにより調製することができる：

【 化 1 2 】



(式中、 R^1 は上で定義された通りである)。

【 0 1 0 6 】

ステップ (i v) は、85 の四塩化炭素中でラジカル開始剤 (過酸化ベンゾイルまたは AIBN) の存在下に NBS (N - プロモスクシンイミド) を使用する二臭素化を含む。

【 0 1 0 7 】

ステップ (v) は、酸化反応であり、典型的には、炭酸カルシウムによる処理を含む。このステップは、1, 4 - ジオキサンと水との混合物などの適当な溶媒の存在下に、150 などの適当な温度で起こる。これに続いて、ステップ (i i) に関して上記したようにして加水分解する。

【 0 1 0 8 】

当業者は、 R^1 が $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 が水素を表す (即ちホルミル) 式 (V) の化合物またはそれらの塩は、類似の様式で調製することができることを認識するであろう。

【 0 1 0 9 】

R^1 または R^2 のいずれかが $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は NR^9R^{10} を表す式 (I I) または (V I) の化合物は、 R^1 または R^2 のいずれかが $-(CO)R^8$ を表し、 R^8 は水素を表す (即ちホルミル) 対応する式 (I I I) または (V I) の化合物から、2 ステップの反応で調製することができる。第一のステップは、亜塩素酸ナトリウムを用いる処理によるホルミル基の酸化を含む。この反応は、典型的には、酸 (例えばスルファミン酸) および 2 - メチル - 1 - ブテンの存在下で起こる。第二のステップは、対応するアミンとの反応を含み、プロセス (a) に関して上記したようにして実施することができる。

【 0 1 1 0 】

R^2 が $-(CH_2)_nR^8$ を表し、 R^8 は $-NR^9R^{10}$ を表す式 (V) の化合物は、以下のプロセスにより調製することができる：

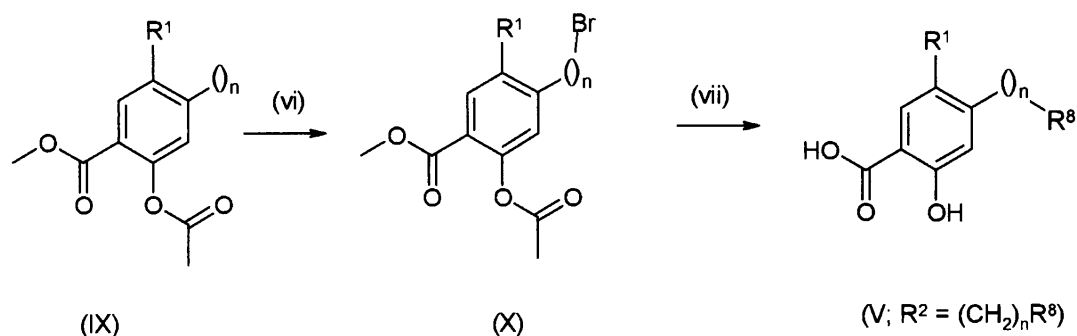
10

20

30

40

【化 1 3】



10

(式中、R¹ は、上で定義された通りであり、R⁸ は -NR⁹R¹⁰ を表す)。

【0111】

ステップ(vi)は、ステップ(iv)に関して上記したようにして実施することができる。

【0112】

ステップ(vii)は、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中で、塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下に、該臭化物を対応するアミンにより置き換え、続いてステップ(i)に関して上記したように加水分解することを含む。

【0113】

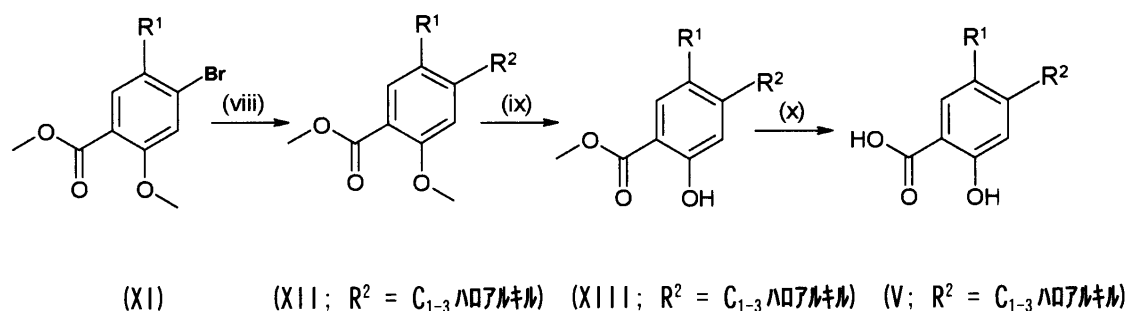
当業者は、R¹ が -(CH₂)_nR⁸ を表し、R⁸ は -NR⁹R¹⁰ を表す式(V)の化合物またはそれらの塩は、類似の様式で調製することができることを認識するであろう。

20

【0114】

R² が C₁-₃ ハロアルキルを表す式(V)の化合物は、以下のプロセスにより調製することができる：

【化 1 4】



30

(式中、R¹ は上で定義された通りであり、R² は C₁-₃ ハロアルキルを表す)。

【0115】

ステップ(viii)は、ヨウ化銅(I)などの銅(I)触媒の存在下における式K(CO₂R²)の塩との反応を含む。反応は、適当な溶媒中170 などの適当な温度で起こる。

40

【0116】

ステップ(ix)は、2ステップの反応である。第一のステップは、DCMなどの適当な溶媒中の、0 などの適当な温度におけるBBr₃ との反応を含む。第二のステップは、濃HClを用いる処理による加水分解を含む。

【0117】

ステップ(x)は、さらに加水分解する反応であり、ステップ(i)について上記したようにして実施することができる。

【0118】

50

当業者は、 R^1 と R^2 とが異なる場合、対応する位置が異なるように置換されて、2つの位置で異なる反応を可能にする出発原料を使用することが必要であることを認識するであろう。望ましくない副反応を回避するように反応を順序づけることが必要なこともあり、他の反応の間、ある基は保護することが必要なこともある。

【0119】

R^1 および R^2 がハロまたは $-(CH_2)_nR^8$ を独立に表し、 R^8 は水素を表す式(V)の化合物、式(IV)、(VII)(IX)および(XI)の化合物、ならびに式A-NH₂およびK(CO₂R²)の化合物は、市販されているかまたは市販の化合物から当業者に知られた手順を使用して容易に調製することができるかのいずれかである。

【実施例】

10

【0120】

以下の実施例により本発明を例示する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することではなく、当業者に本発明の化合物、組成物、および方法を調製および使用するための指針を提供することを意図する。本発明の特定の実施態様を記載するが、当業者は、種々の変化および改変が、本発明の精神および範囲から逸脱せずになされ得ることを認識するであろう。

【0121】

略語：

DCM	ジクロロメタン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	20
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
HATU	2-(1H-7-アサベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウランヘキサフルオロリン酸塩	
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
MDAP	質量分析直結自動精製	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	30
Pd(Ph ₃ P) ₄ /palladium tetrakis	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
SP4	Biotope 4カラム逐次フラッシュ精製システム	

【0122】

説明1

メチル2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(D1)

塩化チオニル(2.16ml、29.6mmol)を、2-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸(3g、19.72mmol)のメタノール(20ml)中の溶液に滴下した。該溶液を50℃で24時間加熱した。該溶液を冷却して、溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタン(20ml)に溶解し、水(15ml)および飽和NaHCO₃溶液(2×10ml)で洗浄し、乾燥して、溶媒を真空で除去して、表題化合物を油状物として得た。3.28g。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.30(3H, s)、3.80(3H, s)、6.61-6.88(2H, m)、7.68(1H, d, J=7.89Hz)、10.48(1H, s)

【0123】

説明2

メチル5-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(D2)

臭素(0.47ml、9.03mmol)を、メチル2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(説明1に記載したようにして調製することができる。1.5g、9.03mmol)

50

o 1) のクロロホルム (20 ml) 中の溶液に 0 で滴下した。該溶液を 1 時間 0 で攪拌した。反応を飽和亜硫酸ナトリウム (10 ml) で停止させて、次にジクロロメタン (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (10 ml) で洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して表題化合物を白色固体として得た。2.24 g。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.33 (3H, s)、3.95 (3H, s)、7.03 (1H, s)、7.87 (1H, s)、10.40 (1H, br. s.)

【0124】

説明 3

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - メチルベンゾエート (D3)

無水酢酸 (3.06 mL、32.5 mmol) を、説明 2 に記載した手順により調製することができるメチル 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾエート (3.98 g、16.24 mmol) のピリジン (10 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を 4 時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、残渣を SP4 (10 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、所望の化合物を油状物として得た (4.54 g、収率 97%)。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 287 / 289

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.28 (3H, s)、2.40 (3H, s)、3.82 - 3.85 (3H, m)、7.30 (1H, s)、8.06 (1H, s)

【0125】

説明 4

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) ベンゾエート (D4)

NBS (0.71 g、4.01 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.07 g、0.20 mmol) を、メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - メチルベンゾエート (説明 3 に記載したようにして調製することができる。1.15 g、4.01 mmol) の四塩化炭素 (20 ml) 中の溶液に加えた。混合物を還流下に 18 時間加熱し、冷却して、溶媒を真空で除去した。SP4 (10 ~ 20 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、表題化合物を淡黄色油状物として得た。1.38 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 366 / 368

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.31 (3H, s)、3.83 (3H, s)、4.74 (2H, s)、7.59 (1H, s)、8.08 - 8.16 (1H, m)

【0126】

説明 5

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (D5)

トリエチルアミン (0.37 mL、2.63 mmol) およびモルホリン (0.15 mL、1.71 mmol) を、メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) ベンゾエート (説明 4 に記載したようにして調製することができる。481 mg、1.31 mmol) のアセトン (10 mL) 中の溶液に加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。残渣をジクロロメタン (10 mL) に再溶解し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去し、中間体のモルホリンを得た。

【0127】

該中間体をテトラヒドロフラン (4 mL) に再溶解して、水酸化リチウム (126 mg、5.26 mmol) を、続いて水 (1 mL) を添加した。混合物を 50 で 90 分間加熱した。混合物を冷却して溶媒を真空で除去し、表題化合物を褐色油状物として得て、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。415 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 316 / 318

【0128】

説明 6

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D6)

10

20

30

40

50

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 5 に記載したようにして調製することができる。415 mg、1.31 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に、炭酸カリウム (635 mg、4.59 mmol) および臭化ベンジル (0.34 ml、2.89 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。酢酸エチル (20 ml) および水 (20 ml) を加えて、有機層を分離し、水で洗浄し (3 × 10 ml)、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を真空で除去すると、残渣が生じた。カラムクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、表題化合物を油状物として得た。379 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+$ 496 / 498

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.99 (2H、s)、2.07 (6H、s)、2.38 (2H、s)、5.07 (4H、s)、7.27 - 7.40 (11H、m)

【 0129 】

説明 7

5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D7)

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 6 に記載したようにして調製することができる。379 mg、0.76 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (110 mg、4.58 mmol) を、続いて水 (1.5 ml) を加えた。反応液を週末の間攪拌して、溶媒を真空で除去し、MDAP により精製して、表題化合物を固体として得た。249 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+$ 406 / 408

LCMS : N15123 - 52 - A1 (LHD12187 - 1) m/z 406 / 408 $M+H$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.25 - 2.35 (4H、m)、3.39 (2H、s)、3.45 - 3.55 (4H、m)、5.09 (2H、s)、6.90 (1H、s)、7.27 (2H、dd、 $J=4.60$ 、2.19 Hz)、7.33 (2H、t、 $J=7.34$ Hz)、7.46 (2H、d、 $J=7.23$ Hz)

【 0130 】

説明 8

メチル 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D8)

炭酸カリウム (0.85 g、6.12 mmol) および臭化ベンジル (0.53 ml、4.49 mmol) を、メチル 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾエート (1 g、4.08 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に加えた。混合物を室温で 72 時間攪拌した。酢酸エチル (20 ml) および水 (20 ml) を加えて有機層を分離し、水で洗浄し (3 × 10 ml)、乾燥して (MgSO_4)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (10 % 酢酸エチル / ヘキサン)、表題化合物を油状物として得た。1.35 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+$ 335 / 337

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.38 (3H、s)、3.77 (3H、s)、5.21 (2H、s)、7.29 - 7.36 (2H、m)、7.41 (2H、t、 $J=7.56$ Hz)、7.45 - 7.53 (2H、m)、7.85 (1H、s)

【 0131 】

説明 9

5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D9)

水酸化リチウム (0.29 g、12.08 mmol) および水 (4 ml) を、メチル 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 8 に記載したようにして調製することができる。1.35 g、4.03 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 中の溶液に加えた。反応液を 40 ° で 18 時間加熱した。溶媒を真空

10

20

30

40

50

で除去して残渣を水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) とに分配した。2 N HCl を使用して水層を pH 2 に酸性化した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、表題化合物を白色固体として得た。1.26 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 321 / 323

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.37 (3H, s)、5.20 (2H, s)、7.24 - 7.44 (4H, m)、7.49 (2H, d, J = 7.45 Hz)、7.81 (1H, s)

【0132】

説明 10

1 - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) エタノン (D10)

10

3 - ブロモ - 4 - メチルフェノール (2 g、10.69 mmol) に、塩化アセチル (0.80 ml、11.23 mmol) を加えた。混合物を 60 で 1 時間加熱して、冷却し、塩化アルミニウム (1.426 g、10.69 mmol) を加えた。混合物を 180 で 40 分間加熱して冷却し、5 N HCl (20 ml) を添加して 20 分間攪拌することにより反応を停止させた。固体を濾過して、表題化合物を褐色固体として得た。2.45 g。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.31 (3H, s)、2.61 (3H, s)、7.24 (1H, s)、7.83 (1H, s)、11.72 (1H, s)

【0133】

説明 11

20

1 - { 4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } エタノン (D11)

炭酸カリウム (1.45 g、10.48 mmol) および臭化ベンジル (0.65 ml、5.50 mmol) を、1 - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) エタノン (説明 10 に記載したようにして調製することができる。1.2 g、5.24 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。水 (20 ml) および酢酸エチル (30 ml) を加えて有機層を分離し、水で洗浄し (2 × 20 ml)、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (5 ~ 10 % 酢酸エチル / ヘキサン)、表題化合物を得た。607 mg。

30

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 319 / 321

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.30 (3H, s)、3.32 (3H, s)、5.25 (2H, s)、7.32 - 7.46 (3H, m)、7.47 - 7.53 (3H, m)、7.56 (1H, s)

【0134】

説明 12

4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D12)

1 - { 4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] フェニル } エタノン (説明 11 に記載したようにして調製することができる。607 mg、1.90 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 ml) 中の溶液に、水 (10 ml) 中の水酸化ナトリウム (761 mg、19.02 mmol) を加えた。該溶液を 0 に冷却して、臭素 (0.29 ml、5.71 mmol) を添加した。混合物を 0 で 10 分間、次に室温で 1 時間攪拌した。ジオキサンを減圧下で除去して、2 N HCl を使用して残渣を pH = 2 に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出して (3 × 20 ml) 乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して表題化合物を得た。611 mg。

40

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 321 / 323

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.29 (3H, s)、3.35 (1H, br. s)、5.20 (2H, s)、7.28 - 7.46 (4H, m)、7.48 (2H, d, J = 7.02 Hz)、7.64 (1H, s)

【0135】

50

説明 1 34 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸 (D 1 3)

4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 1 2 に記載したようにして調製することができる。3.61 g、11.24 mmol) のトルエン (15 ml) / トリフルオロ酢酸 (15 ml) 中の溶液に、チオアニソール (1.33 ml、11.24 mmol) を加えた。溶液を 18 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。残渣を 2 N HCl (10 ml) と酢酸エチル (30 ml) とに分配した。有機層を分離し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去し、チオアニソールを含有する褐色固体として生成物を得た。6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物を白色固体として得た。2.08 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 229 / 231

【0136】

説明 1 4メチル 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾエート (D 1 4)

4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸 (説明 1 3 に記載したようにして調製することができる。1.47 g、6.36 mmol) のメタノール (15 ml) 中の溶液に、塩化チオニル (0.93 ml、12.72 mmol) を加えた。反応液を 50 で 72 時間加熱し、次に DCM (20 ml) および水 (10 ml) を加えた。有機層を分離して、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 ml) で洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去し、表題化合物を白色固体として得た。1.2 g。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ; 2.28 (3H、s)、2.67 (0H、br. s.)、3.87 (3H、s)、7.24 (1H、s)、7.71 (1H、s)。

【0137】

説明 1 5メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - ブロモ - 5 - メチルベンゾエート (D 1 5)

メチル 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾエート (説明 1 4 に記載したようにして調製することができる。1.2 g、4.90 mmol) のピリジン (10 ml) 中の溶液に、無水酢酸 (2.08 ml、22.03 mmol) を加えた。溶液を 1 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去して、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を白色固体として得た。1.28 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 288 / 290

【0138】

説明 1 6メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) ベンゾエート (D 1 6)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - ブロモ - 5 - メチルベンゾエート (説明 1 5 に記載したようにして調製することができる。705 mg、2.46 mmol) の四塩化炭素 (10 ml) 中の溶液に、NBS (437 mg、2.46 mmol) および過酸化ベンゾイル (47.6 mg、0.15 mmol) を加えた。溶液を 85 で終夜加熱して、冷却し、溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を油状物として得た。741 mg。

LCMS : イオン化しなかった。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ; 1.40 (3H、s)、2.28 (3H、s)、3.83 (3H、s)、4.81 (2H、s)、7.69 (1H、s)、8.20 (1H、s)。

【0139】

説明 1 7メチル 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (D

10

20

30

40

50

17)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) ベンゾエート (説明 16 に記載したようにして調製することができる。741 mg、2.03 mmol) のアセトン (5 ml) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.56 ml、4.05 mmol) およびモルホリン (0.23 ml、2.63 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。残渣を酢酸エチル (10 ml) に再溶解して水 (10 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、3 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、生成物を油状物として得た。580 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 330 / 332

10

【0140】

説明 18

メチル 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (D18)

メチル 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (説明 17 に記載したようにして調製することができる。250 mg、0.76 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (3 ml) 中の溶液に、1 - 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) - 1H - ピラゾール (189 mg、0.91 mmol)、リン酸三カリウム (321 mg、1.51 mmol)、および Pd(Ph₃P)₄ (52.5 mg、0.05 mmol) を加えた。反応液を 120 で 1 時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。残渣を N、N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に再溶解して、炭酸セシウム (493 mg、1.15 mmol) および臭化 4 - フルオロベンジル (0.11 ml、0.91 mmol) を加え、混合物を 40 で 3 時間加熱した。水 (10 ml) および酢酸エチル (15 ml) を加えて、有機層を分離して水 (2 × 10 ml) で洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、Isolute、メタノール / ジクロロメタン中の 10% 7M NH₃)、表題化合物をゴム状物として得た。333 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 440

【0141】

説明 19

30

(4 - フルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (D19)

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 5 に記載したようにして調製することができる。720 mg、2.28 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に、炭酸カリウム (1102 mg、7.97 mmol) および臭化 4 - フルオロベンジル (0.62 ml、5.01 mmol) を加えた。混合物を 50 で 2 時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。残渣を水 (10 ml) と酢酸エチル (15 ml) とに分配した。有機層を分離し、さらに水 (2 × 5 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。カラムにより精製して (SiO₂、6 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、生成物を淡黄色油状物として得た。544 mg。

40

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 532 / 534

【0142】

説明 20

5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (D20)

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 6 に記載したようにして調製することができる。544 mg、1.02 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (147 mg、6.13 mmol) および水 (1 ml) を加えた。混合物を 50 で 4 時

50

間加熱し、冷却して、2 M 塩酸 (3 . 0 7 m l 、 6 . 1 3 m m o l) で中和した。溶媒を真空で除去して、表題化合物を白色固体として得た。4 2 4 m g。MS (エレクトロスプレー) : m / z 、 [M + H] ⁺ = 4 2 2 / 4 2 4

【 0 1 4 3 】

説明 2 1

(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (D 2 1)

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 5 に記載したようにして調製することができる。7 2 0 m g 、 2 . 2 7 7 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 中の溶液に、炭酸カリウム (1 1 0 2 m g 、 7 . 9 7 m m o l) および臭化 4 - フルオロベンジル (6 1 9 μ l 、 5 . 0 1 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 で 2 時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。残渣を水 (1 0 m l) と酢酸エチル (1 5 m l) とに分配した。有機層を分離し、さらに水 (2 × 5 m l) で洗浄し、次に乾燥して (M g S O ₄) 、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (S i O ₂ 、 6 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル) 、表題化合物を淡黄色油状物として得た。8 3 3 m g。MS (エレクトロスプレー) : m / z 、 [M + H] ⁺ = 5 6 8 / 5 7 0

【 0 1 4 4 】

説明 2 2

5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (D 2 2)

(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (説明 2 1 に記載したようにして調製することができる。8 3 3 m g 、 1 . 4 6 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 m l) 中の溶液に、水酸化リチウム (2 1 1 m g 、 8 . 7 9 m m o l) および水 (1 m l) を加えた。混合物を 5 0 で 4 時間加熱し、冷却して、2 M 塩酸 (3 . 6 6 m l 、 7 . 3 3 m m o l) で中和した。溶媒を真空で除去して表題化合物を白色固体として得た。6 4 8 m g。

MS (エレクトロスプレー) : m / z 、 [M + H] ⁺ = 4 4 2 / 4 4 4

【 0 1 4 5 】

説明 2 3

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (D 2 3)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - メチルベンゾエート (説明 3 に記載したようにして調製することができる。2 . 1 3 g 、 7 . 4 2 m m o l) の四塩化炭素 (2 0 m l) 中の溶液に、NBS (2 . 6 4 g 、 1 4 . 8 4 m m o l) および過酸化ベンゾイル (0 . 1 8 g 、 0 . 7 4 m m o l) を加えた。混合物 8 5 で終夜加熱し、冷却して、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (S i O ₂ 、 6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル) 、表題化合物を白色固体として得た。3 . 0 5 g。

¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) ; 2 . 3 1 (3 H 、 s) 3 . 8 3 (3 H 、 s) 7 . 3 1 (1 H 、 s) 7 . 8 2 (1 H 、 s) 8 . 1 2 (1 H 、 s)

【 0 1 4 6 】

説明 2 4

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D 2 0)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (説明 2 3 に記載したようにして調製することができる。1 g 、 2 . 2 5 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m l) 中の溶液に、炭酸カルシウム (0 . 6 8 g 、 6 . 7 4 m m o l) および水 (5 m l) を加えた。混合物を 1 5 0 で 3 時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 中に懸濁し、炭酸カリウム

10

20

30

40

50

(0.78 g、5.62 mmol) および臭化ベンジル (0.59 ml、4.94 mmol) を加えて、混合物を 18 時間攪拌した。酢酸エチル (15 ml) および水 (10 ml) を加えて、有機層を水 (2 × 10 ml) でさらに洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。出発原料の一部が残存していた。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に再溶解して、炭酸カリウム (0.78 g、5.62 mmol) および臭化ベンジル (0.59 ml、4.94 mmol) を加えて 50 ° で 3 時間加熱し、冷却し、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を油状物として得た。956 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 426

【0147】

10

説明 25

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D25)

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 24 に記載したようにして調製することができる。920 mg、2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml)、水 (5 ml) およびジメチルスルホキシド (0.8 ml) 中の溶液に、スルファミン酸 (742 mg、7.64 mmol) および 2 - メチル - 1 - プテン (0.48 ml、4.50 mmol) を加えた。溶液を 0 ° に冷却して、水 (3 ml) 中の亜塩素酸ナトリウム (610 mg、6.74 mmol) を滴下した。45 分後に、0 ° で混合物に飽和 Na₂S₂O₃ 溶液 (20 ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、中間体を油状物として得た。油状物を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に再溶解しておよびジイソプロピルエチルアミン (0.79 ml、4.50 mmol)、モルホリン (0.29 ml、3.37 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (367 mg、2.70 mmol) および EDC (733 mg、3.82 mmol) を加えた。混合物を 4 時間攪拌し、次に水 (10 ml) および酢酸エチル (20 ml) を加えた。有機層を分離してさらに水で洗浄し (2 × 10 ml)、乾燥して (MgSO₄)、溶媒を真空で除去するとゴム状物が得られた。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサン)、表題化合物を黄色ゴム状物として得た。730 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 510 / 512

【0148】

説明 26

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D26)

フェニルメチル 5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 25 に記載したようにして調製することができる。730 mg、1.430 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (357 mg、1.72 mmol)、リン酸三カリウム (607 mg、2.86 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (99 mg、0.09 mmol) を加え、続いて水 (0.5 ml) を加えた。混合物をマイクロ波により 130 ° で 90 分間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサンからメタノール / ジクロロメタン中 10 % 7 M NH₃)、中間体を得た。この中間体のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (103 mg、4.29 mmol) および水 (0.5 ml) を加えた。該溶液を 18 時間攪拌した後、2 M 塩酸 (2.15 ml、4.29 mmol) で中和した。溶媒を真空で除去して、生成物を固体として得た。603 mg。

40

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 422

【0149】

50

説明 2 7

(4 - フルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - ホルミルベンゾエート (D 2 7)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - ブロモ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (説明 2 3 に記載したようにして調製することができる。1 g、2.25 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 ml) / 水 (5 ml) 中の懸濁液に、炭酸カルシウム (0.68 g、6.74 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波で 3.5 時間加熱し、冷却して、溶媒を真空で除去した。中間体を N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中に懸濁して、炭酸カリウム (0.78 g、5.62 mmol) および臭化 4 - フルオロベンジル (0.61 ml、4.94 mmol) を加え、混合物を終夜攪拌した。溶媒を真空で除去して残渣を酢酸エチル / H₂O (10 ml / 10 ml) 中に取り込んだ。有機層を乾燥して溶媒を真空で除去した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) に再溶解して、炭酸カリウム (0.78 g、5.62 mmol) および臭化 4 - フルオロベンジル (0.61 ml、4.94 mmol) を加え、2 時間攪拌した。酢酸エチル (20 ml) および水 (10 ml) を加えた。有機層を水 (2 × 10 ml) でさらに洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル) 表題化合物を油状物として得た。920 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 462

【 0 1 5 0 】

説明 2 8

(4 - フルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾエート (D 2 8)

(D 2 8)

(4 - フルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - ホルミルベンゾエート (説明 2 7 に記載したようにして調製することができる。920 mg、2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml)、水 (5 ml) およびジメチルスルホキシド (0.8 ml) 中の溶液に、スルファミン酸 (658 mg、6.78 mmol) および 2 - メチル - 1 - プテン (0.430 ml、3.99 mmol) を加えた。溶液を 0 に冷却して、水 (3 ml) 中の亜塩素酸ナトリウム (541 mg、5.98 mmol) を加えた。0 で 60 分後、反応を飽和 Na₂S₂O₃ 溶液 (20 ml) により停止させ、次に酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。有機層を乾燥して (MgSO₄)、溶媒を真空で除去し、中間体を油状物として得た。油状物を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に再溶解して、ジイソプロピルエチルアミド (0.70 ml、3.99 mmol)、モルホリン (0.226 ml、2.59 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (326 mg、2.39 mmol) および EDC (650 mg、3.39 mmol) を加え、反応液を 72 時間攪拌した。水 (10 ml) および酢酸エチル (20 ml) を加えた。有機層を分離して水で洗浄し (2 × 10 ml)、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去するとゴム状物が得られた。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサン)、表題化合物を黄色ゴム状物として得た。642 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 547

【 0 1 5 1 】

説明 2 9

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) 安息香酸 (D 2 9)

(4 - フルオロフェニル) メチル 5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾエート (説明 2 8 に記載したようにして調製することができる。350 mg、0.64 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 ml) 中の溶液に、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (160 mg、0.77 m

mol)、リン酸三カリウム(272 mg、1.28 mmol)およびPd(PPh₃)₄(44.4 mg、0.04 mmol)を加え、続いて水(0.5 ml)を加えた。混合物をマイクロ波により130 で2時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製すると(SiO₂、1:1酢酸エチル/シクロヘキサンからメタノール/ジクロロメタン中10%7 MNH₃)、黄色ゴム状物が得られた。ゴム状物をテトラヒドロフラン(4 ml)中に再溶解して、水酸化リチウム(49 mg、2.05 mmol)を、続いて水(0.5 ml)を加えた。混合物を終夜攪拌して、次に2 M塩酸(1.02 ml、2.04 mmol)で中和した。溶媒を真空で除去して、表題化合物を固体として得た。282 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z、[M+H]⁺ = 440

【0152】

説明30

4-プロモ-5-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸(D30)

メチル4-プロモ-2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾエート(説明14に記載したようにして調製することができる。560 mg、2.29 mmol)の四塩化炭素(10 ml)中の溶液に、NBS(813 mg、4.57 mmol)および過酸化ベンゾイル(44.3 mg、0.14 mmol)を加えた。混合物を85 で18時間加熱し、次に溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、6:1シクロヘキサン/酢酸エチル)、中間体の三臭化物を得た。中間体を1,4-ジオキサン(6 ml)に再溶解して、炭酸カルシウム(686 mg、6.86 mmol)および水(6 ml)を加えた。混合物を150 でマイクロ波により1.5時間加熱した。溶媒を除去して残渣をテトラヒドロフラン/水(4:1、20 ml)中にスラリー化した。水酸化リチウム(210 mg、8.77 mmol)を加えて、混合物を50 で45分間加熱した。溶媒を真空で除去して、表題化合物を得、それをさらに精製せずにそのまま次のステップで使用した。560 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z、[M+H]⁺ = 243 / 245

【0153】

説明31

2-プロモ-4-{[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ}-5-{[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ}カルボニル)安息香酸(D31)

4-プロモ-5-ホルミル-2-ヒドロキシ安息香酸(説明30に記載したようにして調製することができる。560 mg、2.29 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)中の溶液に、炭酸セシウム(2234 mg、6.86 mmol)および臭化4-フルオロベンジル(0.71 ml、5.71 mmol)を加えた。混合物を72時間室温に置き、次にさらに2.5当量の臭化4-フルオロベンジルを加えて、混合物を60 で4時間加熱した。酢酸エチル(15 ml)および水(15 ml)を加えて有機層を分離し、水(2×10 ml)でさらに洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空で除去して固体を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂、5%~15%酢酸エチル/シクロヘキサン)、中間体を得た。中間体をテトラヒドロフラン(8 ml)およびジメチルスルホキシド(0.8 ml)に再溶解して、2-メチル-1-ブテン(0.49 ml、4.57 mmol)およびスルファミン酸(754 mg、7.77 mmol)を加え、続いて水(8 ml)中の亜塩素酸ナトリウム(620 mg、6.86 mmol)を加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(10 ml)を用いて反応を停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出し(3×15 ml)、有機層を乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去し、表題化合物をゴム状物として得た。520 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z、[M+H]⁺ = 475 / 477

【0154】

説明32

(4-フルオロフェニル)メチル2-{[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ}-

10

20

30

40

50

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾエート (D 3 2)

2 - ブロモ - 4 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - ({ [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } カルボニル) 安息香酸 (説明 3 1 に記載したようにして調製することができる、520 mg、1.09 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.38 ml、2.18 mmol)、モルホリン (0.14 ml、1.63 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (178 mg、1.31 mmol) および EDC (355 mg、1.85 mmol) を加えた。溶液を3時間攪拌し、溶媒を真空で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、中間体をゴム状物として得た。該ゴム状物を1, 2 - ジメトキシエタン (5 ml) に再溶解して、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (227 mg、1.09 mmol)、リン酸三カリウム (463 mg、2.18 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (76 mg、0.07 mmol) を加えた。混合物を130 でマイクロ波により2時間加熱した。溶媒を真空で除去して残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、メタノール / ジクロロメタン中3% 7 M NH₃)、表題化合物をゴム状物として得た。384 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 547

【 0 1 5 5 】

説明 3 3

4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (D 3 3)

メチル 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (説明 1 7 に記載したようにして調製することができる。350 mg、0.96 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に再溶解して、水酸化リチウム (69 mg、2.87 mmol) を加え、続いて水 (1 ml) を加えた。混合物を50 で1時間加熱した。混合物を冷却して溶媒を真空で除去し、表題化合物を褐色油状物として得た。302 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 316 / 318 M + H

【 0 1 5 6 】

説明 3 4

フェニルメチル 4 - ブロモ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D 3 4)

4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 3 3 に記載したようにして調製することができる。302 mg、0.96 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、炭酸カリウム (396 mg、2.87 mmol) および臭化ベンジル (0.25 ml、2.10 mmol) を加えた。混合物を室温で72時間攪拌した。水 (10 ml) および酢酸エチル (20 ml) を加えて有機層を分離し、水で洗浄し (3 × 10 ml)、乾燥して (Mg SO₄) 溶媒を真空で除去した。SP4 (20 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、表題化合物を油状物として得た。305 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 496 / 498

【 0 1 5 7 】

説明 3 5

4 - ブロモ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D 3 5)

フェニルメチル 4 - ブロモ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 3 4 に記載したようにして調製することができる。305 mg、0.61 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (44.1 mg、1.84 mmol) および水 (1.5 ml) を加えた。混合物を40 で終夜攪拌し、冷却して2 N HCl を加えた。溶媒を除去して、水 (3 ml) を加え、生成物を濾過して表題化合物を白色固体として得、それをさらに精製せずにそのまま次

10

20

30

40

50

のステップで使用した。170 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z , $[M+H]^+ = 406 / 408$ 。

【0158】

説明36

フェニルメチル5 - ブロモ - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル)ベンゾエート (D36)

2 - ブロモ - 5 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - { [(フェニルメチル)オキシ]カルボニル } 安息香酸 (説明24に記載したようにして調製することができるフェニルメチル5 - ブロモ - 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエートに、スルファミン酸を加えて2 - メチル - 1 - ブテンの存在下で酸化することにより調製することができ、436 mg、0.99 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.35 ml、1.98 mmol)、ピペリジン (0.15 ml、1.48 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (188 mg、1.38 mmol) およびEDC (379 mg、1.98 mmol) を加えた。該溶液を18時間攪拌した。酢酸エチル (10 ml) および水 (10 ml) を加えた。有機層を分離して水 (2 × 10 ml) でさらに洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、1 : 1 酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物を白色固体として得た。225 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z $[M+H]^+ 509$

【0159】

説明37

フェニルメチル5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル)ベンゾエート (D37)

フェニルメチル5 - ブロモ - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル)ベンゾエート (説明36に記載したようにして調製することができる。225 mg、0.40 mmol) を1, 2 - ジメトキシエタン (5 ml) に溶解して、1 - 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) - 1H - ピラゾール (103 mg、0.49 mmol)、リン酸三カリウム (189 mg、0.89 mmol) およびPd (Ph₃P)₄ (27.4 mg、0.02 mmol) を加えた。混合物を125 °Cで50分間加熱した。酢酸エチル (10 ml) および水 (10 ml) を加えて有機層を分離し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (1 : 1 酢酸エチル/シクロヘキサン ~ CH₃OH/ジクロロメタン中10% 2M NH₃)、表題化合物を褐色ゴム状物として得た。160 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z $[M+H]^+ 510$

【0160】

説明38

5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル)安息香酸 (D38)

フェニルメチル5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル)ベンゾエート (説明37に記載したようにして調製することができる。194 mg、0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (33 mg、1.38 mmol) および水 (1 ml) を加えた。溶液を18時間攪拌し、次に2M塩酸 (0.69 ml、1.38 mmol) を加えて、溶媒を真空で除去し、表題化合物をゴム状物として得た。170 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z $[M+H]^+ 420$

【0161】

説明39

フェニルメチル5 - ブロモ - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - [(フェニル

メチル)オキシ]ベンゾエート(D39)

2 - ブロモ - 5 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - {[(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}安息香酸(説明24に記載したようにして調製することができるフェニルメチル5 - ブロモ - 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエートにスルファミン酸を加えて2 - メチル - 1 - ブテンの存在下で酸化することにより調製することができる; 436 mg、0.99 mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(5 ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.35 ml、1.98 mmol)、ジエチルアミン塩酸塩(121 mg、1.48 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール(188 mg、1.38 mmol)およびEDC(379 mg、1.98 mmol)を加えた。溶液を18時間攪拌した。酢酸エチル(10 ml)および水(10 ml)を加えて有機層を分離し、水(2 × 10 ml)でさらに洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、1:1酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物を橙色のゴム状物として得た。195 mg

MS (エレクトロスプレー): m/z [M + H]⁺ 468

【0162】

説明40フェニルメチル4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエート(D40)

フェニルメチル5 - ブロモ - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエート(説明39に記載したようにして調製することができる。195 mg)を1, 2 - ジメトキシエタン(5 ml)に再溶解して、1 - 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) - 1H - ピラゾール(103 mg、0.49 mmol)、リン酸三カリウム(168 mg、0.79 mmol)およびPd(Ph₃P)₄(34.3 mg、0.03 mmol)を加えた。混合物を125 °Cで50分間加熱した。酢酸エチル(10 ml)および水(10 ml)を加えた。有機層を分離して乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、1:1酢酸エチル/シクロヘキサン~CH₃OH/ジクロロメタン中10%2M NH₃)、表題化合物を褐色ゴム状物として得た。195 mg。

MS (エレクトロスプレー): m/z [M + H]⁺ 469

【0163】

説明414 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]安息香酸(D41)

フェニルメチル4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエート(説明40に記載したようにして調製することができる。195 mg、0.42 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)中の溶液に、水酸化リチウム(34 mg、1.42 mmol)および水(1 ml)を加えた。混合物を18時間攪拌し、次に2M塩酸(0.73 ml、1.45 mmol)を加えた。溶媒を真空で除去して表題化合物をゴム状物として得た。154 mg。

MS (エレクトロスプレー): m/z [M + H]⁺ 379

【0164】

説明42メチル4 - メチル - 2 - (メチルオキシ)ベンゾエート(D42)

2 - ヒドロキシ - 4 - メチル安息香酸(2.5 g、16.43 mmol)のアセトン(25 ml)中の懸濁液に、炭酸カリウム(7.49 g、54.2 mmol)およびヨードメタン(4.32 ml、69.0 mmol)を加えた。混合物を50 °Cで5時間加熱し、冷却してアセトンを真空で除去した。混合物を酢酸エチル(30 ml)と水(20 ml)

とに分配した。有機層を分離し、乾燥して (MgSO_4)、溶媒を真空で除去した。カラムにより精製し (SiO_2 、6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を固体として得た。2.51 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+ 181$

【0165】

説明 4 3

メチル 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - (メチルオキシ) ベンゾエート (D 4 3)

メチル 4 - メチル 2 - (メチルオキシ) ベンゾエート (説明 4 2 に記載したようにして調製することができる。2.51 g、0.01 mmol) をクロロホルム (40 ml) に溶解して 0 に冷却した。臭素 (0.72 ml、13.97 mmol) を 5 分かけて滴下した。溶液を 1 時間攪拌し、次に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて有機層を分離し、乾燥して (MgSO_4) 溶媒を真空で除去し、表題化合物を白色固体として得た。2.96 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+ 259 / 261$

【0166】

説明 4 4

メチル 4 - メチル - 2 - (メチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D 4 4)

メチル 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - (メチルオキシ) ベンゾエート (説明 4 3 に記載したようにして調製することができる。2.5 g、9.65 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 中の混合物に、ヨウ化銅 (I) (4.04 g、21.23 mmol) およびトリフルオロ酢酸カリウム (2.94 g、19.30 mmol) を加えた。トルエン (10 ml) を加えて、混合物を Dean Stark 装置を用いて 170 で 45 分間加熱した。トルエンを Dean Stark トラップにより除去して生じた混合物を 18 時間 170 で加熱した。混合物を水 (10 ml) および酢酸エチル (20 ml) で希釈して、固体はセライトを使用して除去した。濾液を取り、有機層を分離して乾燥し (MgSO_4)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、50 % シクロヘキサン / ジエチルエーテル)、表題化合物を白色固体として得た。1.76 g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+ 249$

【0167】

説明 4 5

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D 4 5)

メチル 4 - メチル - 2 - (メチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (説明 4 4 に記載したようにして調製することができる。1.76 g、7.09 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 中の溶液に、0 で BBr_3 (14.89 ml、14.89 mmol) を加えた。溶液を 2 時間攪拌し、2 M HCl (30 ml) を加えて、有機層を真空で除去した。残渣を水 (10 ml) と酢酸エチル (20 ml) とに分配した。有機層を分離し、乾燥して (MgSO_4) 溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO_2 、3 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を油状物として得た。1.37 g。

MS (エレクトロスプレー) : イオン化不能

【0168】

説明 4 6

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D 4 6)

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (説明 4 5 に記載したようにして調製することができる。1.37 g、5.85 mmol) をピリジン (70 ml) に再溶解して、無水酢酸 (1.34 ml、14.18 mmol) を加

えた。溶液を2時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去すると油状物が得られた。油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製して(SiO_2 、3:1シクロヘキサン/酢酸エチル)、表題化合物をゴム状物として得た。1.53g。

MS(エレクトロスプレー):イオン化不能

【0169】

説明47

メチル2-(アセチルオキシ)-4-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエートおよびメチル2-(アセチルオキシ)-4-(ジプロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(D47)

メチル2-(アセチルオキシ)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明46に記載したようにして調製することができる。1.53g、5.54mmol)の四塩化炭素(30ml)中の溶液に、NBS(1.99g、11.19mmol)および過酸化ベンゾイル(0.18g、0.55mmol)を加えた。混合物を85で18時間加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO_2 、5%酢酸エチル/シクロヘキサン)、純粋なメチル2-(アセチルオキシ)-4-(ジプロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(853mg)および純粋なメチル2-(アセチルオキシ)-4-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(530mg)を得た。

【0170】

説明48

メチル2-ヒドロキシ-4-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(D48)

メチル2-(アセチルオキシ)-4-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明47に記載したようにして調製することができる。309mg、0.87mmol)のアセトン(5ml)中の溶液に、トリエチルアミン(0.24ml、1.74mmol)およびモルホリン(0.10ml、1.13mmol)を加え、溶液を2時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、残渣を酢酸エチル(10ml)に溶解し、水(10ml)で洗浄して乾燥し(MgSO_4)、溶媒を真空で除去して表題化合物を得た。300mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 320

【0171】

説明49

メチル4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(D49)

メチル2-ヒドロキシ-4-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明48に記載したようにして調製することができる。300mg、0.94mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中に取り込み、炭酸セシウム(340mg、1.04mmol)および臭化ベンジル(0.16ml、1.31mmol)を加えた。混合物を40で18時間加熱した。酢酸エチル(10ml)および水(10ml)を加えて、有機層を分離し、水で洗浄し(2×10ml)、乾燥して(MgSO_4)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して(1:1シクロヘキサン/酢酸エチル~メタノール/ジクロロメタン中10%7M NH_3)、表題化合物を油状物として得た。248mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 410

【0172】

説明50

4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(D50)

メチル4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明49に記載したようにして調製することができ

10

20

30

40

50

る。248 mg、0.61 mmol)を、テトラヒドロフラン(4 ml)に溶解した。LiOH(43.8 mg、1.83 mmol)および水(1 ml)を加えて、混合物を40で2時間加熱した。混合物を冷却して2 M塩酸(0.96 ml、1.91 mmol)を加え、溶媒を真空で除去して表題化合物を得た。240 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 396

【0173】

説明 5 1

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D51)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - (プロモメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート(説明47に記載したようにして調製することができる。240 mg、0.68 mmol)のアセトン(5 ml)中の溶液に、トリエチルアミン(0.19 ml、1.35 mmol)およびピペリジン(0.09 ml、0.88 mmol)を加えた。溶液を18時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、残渣を酢酸エチル(10 ml)中に取り込み、水で洗浄し(10 ml)、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空で除去して表題化合物を得た。228 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 318

【0174】

説明 5 2

メチル 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D52)

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート(説明51に記載したようにして調製することができる。230 mg、0.72 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、炭酸セシウム(264 mg、0.81 mmol)および臭化ベンジル(0.12 ml、1.01 mmol)を加えた。混合物を40で18時間加熱した。酢酸エチル(10 ml)および水(10 ml)を加え、有機層を分離して水で洗浄し(2×10 ml)、乾燥して(MgSO₄)溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し(1:1シクロヘキサン/酢酸エチル~メタノール/ジクロロメタン中10%7M NH₃)、表題化合物を油状物として得た。232 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 408

【0175】

説明 5 3

2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (D53)

メチル 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート(説明52に記載したようにして調製することができる。232 mg、0.57 mmol)をテトラヒドロフラン(4 ml)に溶解して、LiOH(38.8 mg、1.62 mmol)および水(1 ml)を加えた。混合物を40で2時間加熱した。混合物を冷却して、2 M塩酸(0.84 ml、1.69 mmol)を加え、溶媒を真空で除去して表題化合物を油状物として得た。223 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 394

【0176】

説明 5 4

フェニルメチル 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (D54)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 4 - (ジプロモメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート(説明47に記載したようにして調製することができる。300 mg、0.69 mmol)の1,4-ジオキサン(4 ml)中の溶液に、炭酸カルシウム(208 mg、2.07 mmol)および水(4 ml)を加えた。混合物をマイクロ波により15

10

20

30

40

50

0 で4時間加熱した。溶媒を真空で除去して、N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中に懸濁し、炭酸セシウム(563 mg、1.73 mmol)および臭化ベンジル(0.18 ml、1.52 mmol)を加えた。混合物を60 で1時間加熱し、冷却して、酢酸エチル(20 ml)および水(10 ml)を加えた。有機層を分離し、水(2×10 ml)でさらに洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に再溶解して、炭酸セシウム(563 mg、1.73 mmol)および臭化ベンジル(0.18 ml、1.52 mmol)を加えた。混合物を60 で18時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(15 ml)および水(10 ml)を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し(2×10 ml)、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して(5%シクロヘキサン/酢酸エチル)、表題化合物を油状物として得た。80 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 415

【0177】

説明55

5-[(フェニルメチル)オキシ]-4-{ [(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(D55)

フェニルメチル4-ホルミル-2-[(フェニルメチル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明54に記載したようにして調製することができる。80 mg、0.19 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)、水(2 ml)およびジメチルスルホキシド(0.4 ml)中の溶液に、スルファミン酸(63.7 mg、0.66 mmol)および2-メチル-1-ブテン(0.04 ml、0.39 mmol)を加えた。溶液を0 に冷却して、水(2 ml)中の亜塩素酸ナトリウム(52.4 mg、0.58 mmol)を滴下した。60分後混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(3×10 ml)で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、表題化合物を油状物として得た。71 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 431

【0178】

説明56

フェニルメチル4-(4-モルホリニルカルボニル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(D56)

5-[(フェニルメチル)オキシ]-4-{ [(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(説明55に記載したようにして調製することができる。71 mg、0.16 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.07 ml、0.39 mmol)、モルホリン(0.03 ml、0.29 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(34.2 mg、0.25 mmol)およびEDC(66.6 mg、0.35 mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。酢酸エチル(10 ml)および水(10 ml)を加えて、有機層を分離し、水で洗浄し(2×10 ml)、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、1:1酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物を固体として得た。66 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 500

【0179】

説明57

フェニルメチル2-[(フェニルメチル)オキシ]-4-(1-ピペリジニルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(D57)

5-[(フェニルメチル)オキシ]-4-{ [(フェニルメチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(説明55に記載したようにして調製することができる。142 mg、0.14 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(120 μl)、ピペリジン(0.05 ml、0.52 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(60 mg)、およ

びEDC(120mg)を加えた。溶液を18時間攪拌した。水(10ml)および酢酸エチル(10ml)を加えて、有機層を分離し、水で洗浄し(2×10ml)、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、1:1酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物をゴム状物として得た。170mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 498

【0180】

説明58

2-[(フェニルメチル)オキシ]-4-(1-ピペリジニルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(D58)

10

フェニルメチル2-[(フェニルメチル)オキシ]-4-(1-ピペリジニルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(説明57に記載したようにして調製することができる。170mg、0.34mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)中の溶液に、LiOH(24.55mg、1.03mmol)および水(1ml)を加えた。溶液を45℃で1時間、次に室温18時間加熱した。2M塩酸(0.51ml、1.03mmol)を加えて溶媒を真空で除去した。残渣を酢酸エチル(20ml)と2MHCl(10ml)とに分配した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空で除去して表題化合物を得た。139mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 408

【0181】

20

説明59

メチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(D59)

メチル2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(2g、12.04mmol)のアセトニトリル(30ml)中の溶液に、NCS(1.69g、12.64mmol)を加えた。溶液を100℃で2時間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。残渣をジクロロメタン(20ml)に再溶解して水(10ml)およびNaHCO₃溶液(15ml)で洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、溶媒を真空で除去した。カラムにより精製し(SiO₂、5%酢酸エチル/シクロヘキサン)表題化合物を固体として得た。2.42g。

【0182】

説明60

30

メチル2-(アセチルオキシ)-5-クロロ-4-メチルベンゾエート(D60)

メチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(説明59に記載したようにして調製することができる。2.42g、12.04mmol)をピリジン(10ml)に溶解して、無水酢酸(2.39ml、25.3mmol)を加えた。混合物を4時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、3:1シクロヘキサン/酢酸エチル)、表題化合物を油状物として得た。2.64g。

【0183】

説明61

メチル2-(アセチルオキシ)-5-クロロ-4-(ジブロモメチル)ベンゾエート(D61)

40

メチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(説明59に記載したようにして調製することができる。2.63g、13.11mmol)の四塩化炭素(20ml)中の溶液に、NBS(4.78g、26.9mmol)および過酸化ベンゾイル(0.25g、0.79mmol)を加えた。混合物を85℃で終夜加熱した。混合物を冷却して溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、5%酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物を油状物として得た。4.2g。

【0184】

説明62

フェニルメチル5-クロロ-4-ホルミル-2-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾエ

50

ート (D 6 2)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (説明 6 1 に記載したようにして調製することができる。2 . 1 g、5 . 2 4 m m o l) と炭酸カルシウム (1 . 0 5 g、1 0 . 4 9 m m o l) との 1 , 4 - ジオキサン (5 m l) / 水 (5 m l) 中の混合物を 1 5 0 で 6 時間加熱した。溶媒を真空で除去して、残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 中に懸濁した。炭酸セシウム (3 . 7 6 g、1 1 . 5 4 m m o l) および臭化ベンジル (0 . 9 4 m l、7 . 8 7 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 で 1 8 時間加熱した。N , N - ジメチルホルムアミドを除去して、残渣を 2 M H C l (2 0 m l) と酢酸エチル (1 5 m l) とに分配した。有機層を分離して乾燥し (M g S O ₄)、溶媒を真空で除去した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) に再溶解して、炭酸セシウム (3 . 7 6 g、1 1 . 5 4 m m o l) および臭化ベンジル (0 . 9 4 m l、7 . 8 7 m m o l) を加えた。混合物を 2 時間 5 0 で加熱して冷却し、次に酢酸エチル (1 5 m l) および水 (1 0 m l) を加えた。有機層を水で洗浄した (2 × 1 5 m l)。有機層を乾燥して (M g S O ₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製し (6 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を純白でない固体として得た。1 . 4 g。

【 0 1 8 5 】

説明 6 3

2 - クロロ - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } 安息香酸 (D 6 3)

フェニルメチル 5 - クロロ - 4 - ホルミル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 6 2 に記載したようにして調製することができる。1 . 4 g、3 . 6 8 m m o l) のテトラヒドロフラン (8 m l) 中の溶液に、ジメチルスルホキシド (0 . 8 m l) および 2 - メチル - 1 - ブテン (0 . 7 9 m l、7 . 3 5 m m o l) およびスルファミン酸 (1 . 2 1 g、1 2 . 5 0 m m o l) を加えた。溶液を 0 に冷却して水 (8 m l) 中の亜塩素酸ナトリウム (1 . 0 0 g、1 1 . 0 3 m m o l) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、次に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え (1 5 m l)、混合物をさらに 1 0 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し (3 × 2 0 m l)、有機層を水 (1 0 m l)、2 M H C l (1 0 m l) で洗浄し、乾燥して (M g S O ₄)、溶媒を真空で除去し、表題化合物を純白でない固体として得た。1 . 4 6 g。

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H] ⁺ 3 9 5

【 0 1 8 6 】

説明 6 4

フェニルメチル 5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D 6 4)

2 - クロロ - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } 安息香酸 (説明 6 3 に記載したようにして調製することができる。4 8 0 m g、1 . 2 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 3 m l、3 . 6 3 m m o l)、3 , 3 - ジフルオロピロリジン (2 0 8 m g、1 . 4 5 m m o l)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1 9 8 m g、1 . 4 5 m m o l) および E D C (4 1 7 m g、2 . 1 8 m m o l) を加えた。該溶液を 1 8 時間攪拌し、次に水 (1 0 m l) および酢酸エチル (1 5 m l) を加えて、有機層を分離した。有機層を水 (2 × 1 0 m l) でさらに洗浄し、乾燥して (M g S O ₄)、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (2 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を橙色固体として得た。4 4 4 m g。

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H] ⁺ 4 8 6。

【 0 1 8 7 】

説明 6 5

5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(

フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D 6 5)

フェニルメチル 5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 6 4 に記載したようにして調製することができる。444 mg、0.92 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解して、LiOH (66.6 mg、2.78 mmol) および水 (1 ml) を加えた。該溶液を 45 で 90 分間加熱した。2 M 塩酸 (1.39 ml、2.78 mmol) を加えて、溶媒を真空で除去した。固体を 2 M HCl (5 ml) と酢酸エチル (40 ml) とに分配し、有機層を分離して、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して、表題化合物を褐色固体として得た。374 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H]⁺ 396

【 0 1 8 8 】

説明 6 6フェニルメチル 5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (D 6 6)

2 - クロロ - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } 安息香酸 (説明 6 3 に記載したようにして調製することができる。480 mg、1.21 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.63 ml、3.63 mmol)、モルホリン (0.13 ml、1.45 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (198 mg、1.45 mmol) および EDC (417 mg、2.18 mmol) を加えた。該溶液を 18 時間攪拌した。水 (10 ml) および酢酸エチル (15 ml) を加えて有機層を分離した。有機層を水 (2 × 10 ml) でさらに洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、1 : 1 シクロヘキサン / 酢酸エチル)、表題化合物を橙色固体として得た。381 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H]⁺ 466。

【 0 1 8 9 】

説明 6 75 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D 6 7)

フェニルメチル 5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンゾエート (説明 6 6 に記載したようにして調製することができる。381 mg、0.82 mmol) を再溶解してテトラヒドロフラン (4 ml) および LiOH (64 mg、2.67 mmol) および水 (1 ml) を加えた。該溶液を 45 で 90 分間加熱した、2 M 塩酸 (1.33 ml、2.66 mmol) を加えて溶媒を真空で除去した。固体を 2 M HCl (5 ml) と酢酸エチル (40 ml) とに分配した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去して褐色固体を得た。381 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H]⁺ 376。

【 0 1 9 0 】

説明 6 82 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) 安息香酸 (D 6 8)

4 - フルオロベンジル 5 - ブロモ - 2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ベンゾエート (380 mg、0.696 mmol) (説明 19 に記載したようにして調製することができる) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (DME) (10 mL) / 水 (1.00 mL) 中の溶液に、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (217 mg、1.043 mmol)、テトラキス (48.2 mg、0.042 mmol)、リン酸三カリウム (295 mg、1.391 mmol) を加えた。バイアルを封じて 130 °C で 25 min 間加熱した。混合物を水 (50 ml) で希釈して酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥して (MgSO₄)、ピュッヒで減圧下に蒸発させ

10

20

30

40

50

た。この中間体を精製することは試みずにテトラヒドロフラン (THF) (10.00 mL) / 水 (1.00 mL) の混合物中に取り込み、水酸化リチウム (33.3 mg、1.391 mmol) を加えた。次に混合物を 80 で 3 時間加熱した。混合物を冷却して水 (50 mL) で希釈し、2 M HCl 水溶液を使用して pH 2 に酸性化した。形成された固体を濾別して、水で洗浄し (2 × 20 mL)、真空中で風乾して表題化合物を純白でない固体として得た。

収量: 300 mg

MS (エレクトロスプレー): m/z [M + H] + 440。

【0191】

説明 69

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (D69)

5 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (D7 に記載したようにして調製することができる) (1 g、2.461 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中の溶液に、EDC (0.849 g、4.43 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.503 g、3.69 mmol)、3 - クロロアニリン (0.504 mL、4.92 mmol)、DIPEA (0.860 mL、4.92 mmol) を加えて、混合物を室温で終夜撹拌した。DMF をピュッヒで減圧下に除去して、残渣を DCM (50 mL) 中に取り込み、水で洗浄した (2 × 20 mL)。DCM をピュッヒで減圧下に蒸発させ、残渣を、Comp 20
anion を使用して 0 ~ 50 % 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶出させて精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。それは放置すると固化した。収量: 400 mg

MS (エレクトロスプレー): m/z [M + H] + 517。

【0192】

説明 70

メチル 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾエート (D70)

メチル 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾエート (2 g、12.04 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 中の溶液に、NCS (1.688 g、12.64 mmol) を加えた。該溶液を 100 で 2 時間撹拌して次に冷却した。溶媒を真空で除去した。残渣を DCM (20 mL) 中に再溶解し、水 (10 mL) および NaHCO₃ 溶液 (15 mL) 30
で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して溶媒を真空で除去した。カラムにより精製して (Si、Isolute、5 % EtOAc / シクロヘキサン)、表題生成物を固体として得た (2.42 g、収率 100 %)。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 2.38 (3H、s)、3.95 (3H、s)、6.88 (1H、s)、7.80 (1H、s)、10.58 (1H、s)。

【0193】

説明 71

メチル 2 - アセトキシ - 5 - クロロ - 4 - メチルベンゾエート (D71)

メチル 2 - アセトキシ - 5 - クロロ - 4 - メチルベンゾエート (D70 に記載したようにして調製することができる) (2.42 g、12.04 mmol) のピリジン (10 mL) 40
中の溶液に、無水酢酸 (2.385 mL、25.3 mmol) を加えた。該溶液を 4 時間撹拌し、次に溶媒を真空で除去した。残渣をカラムにより精製し (Si、Isolute、3 : 1 シクロヘキサン / EtOAc)、表題生成物を油状物として得た (2.64 g、収率 90 %)。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 2.35 (3H、s)、2.42 (3H、s)、3.87 (3H、s)、7.00 (1H、s)、8.01 (1H、s)。

【0194】

説明 72

メチル 2 - アセトキシ - 5 - クロロ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (D72)

メチル 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾエート (D71 に記載したよう 50

して調製することができる) (2.63 g、13.11 mmol) の四塩化炭素 (20 mL) 中の溶液に、NBS (4.78 g、26.9 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.254 g、0.787 mmol) を加えた。混合物を 85 で終夜攪拌し、次に冷却した。溶媒を真空で除去した。カラムにより精製して (Si、Isolute、5% EtOAc / シクロヘキサン)、表題生成物を油状物として得た (4.2 g、収率 80%)。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 2.38 (3H、s)、3.90 (3H、s)、7.00 (1H、s)、7.75 (1H、s)、8.00 (1H、s)。

LCMS : $\text{MH}^+ = 401$

【0195】

説明 7 3

ベンジル 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - ホルミルベンゾエート (D73)

メチル 2 - (アセチルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (ジブロモメチル) ベンゾエート (D72 に記載したようにして調製することができる) (2.1 g、5.24 mmol) および炭酸カルシウム (1.050 g、10.49 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) / 水 (5.00 mL) 中の混合物を 150 6 時間 20 分攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5.00 mL) 中に懸濁して、炭酸セシウム (3.76 g、11.54 mmol) および臭化ベンジル (0.936 mL、7.87 mmol) を加えた。混合物を 50 で 2 時間攪拌して次に冷却した。EtOAc (15 mL) および水 (10 mL) を加えて、有機層をさらに水 (2 x 15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して、真空で濃縮した。カラムにより精製して (6 : 1 シクロヘキサン / EtOAc)、表題生成物を純白でない固体として得た (1.4 g、収率 70%)。

LCMS : $\text{MH}^+ = 381$

【0196】

説明 7 4

5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 2 - クロロ安息香酸 (D74)

ベンジル 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - ホルミルベンゾエート (D73 に記載したようにして調製することができる) (1.4 g、3.68 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (8 mL) およびジメチルスルホキシド (DMSO) (0.8 mL) 中の溶液に、2 - メチル - 1 - ブテン (0.792 mL、7.35 mmol) およびスルファミン酸 (1.214 g、12.50 mmol) を加えた。該溶液を 0 に冷却して、亜塩素酸ナトリウム (0.997 g、11.03 mmol) の水溶液 (8 mL) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、次に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (15 mL) を加え、混合物をさらに 10 分間攪拌した。混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL) および 2 M HCl (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空で濃縮して、表題生成物を純白でない固体として得た (1.46 g、収率 100%)。

LCMS : $[\text{M} - \text{H}]^- = 395$

【0197】

説明 7 5

ベンジル 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ベンゾエート (D75)

5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 2 - クロロ安息香酸 (D74 に記載したようにして調製することができる) (500 mg、1.260 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中の溶液に、DIPEA (0.660 mL、3.78 mmol)、1 - メチルピペラジン (0.182 mL、1.638 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (206 mg、1.512 mmol) および EDC (435 mg、2.268 mmol) を加えた。混合物を室温で 8 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を DCM (10 mL) に再溶解して水で洗浄し (10 mL)、 MgSO_4 で乾燥して真空で濃縮した。カラムにより精製して (Si

10

20

30

40

50

、Isolute、MeOH/DCM中10%2M NH₃)、表題生成物を黄色固体として得た(400mg、収率66%)。

LCMS: MH⁺ = 479

【0198】

説明76

2-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)安息香酸(D76)

ベンジル2-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾエート(D75に記載したようにして調製することができる)(400mg、0.837mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(5.00mL)中の溶液に、水酸化リチウム(63.4mg、2.65mmol)および水(1.5mL)を加えた。混合物を40℃で2時間攪拌した。冷却した後、2M塩酸(1.386mL、2.77mmol)を加えた。溶媒を真空で除去して、表題生成物を粗固体として得た(324mg、推定収率100%)。

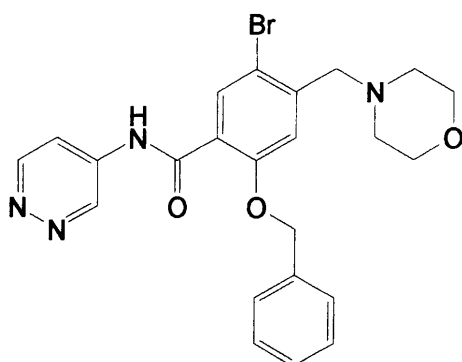
LCMS: MH⁺ = 389

【0199】

実施例1

5-プロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-4-ピリダジニルベンズアミド(E1)

【化15】



【0200】

ジイソプロピルエチルアミン(0.08mL、0.47mmol)、HOBt(43.0mg、0.28mmol)、4-ピリダジンアミン(33.4mg、0.35mmol)およびEDC(90mg、0.47mmol)を、5-プロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]安息香酸(説明7に記載したようにして調製することができる。95mg、0.23mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液に加えた。混合物を終夜攪拌し、溶媒を真空で除去して、固体を1:1メタノール/DMSOで再結晶して、表題化合物を白色固体として得た。56.1mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 483/485

¹H NMR(DMSO-d₆): 2.29-2.43(4H、m)、3.50-3.63(6H、m)、5.30(2H、s)、7.24-7.40(4H、m)、7.49(2H、d、J=6.80Hz)、7.83(1H、s)、8.02(1H、dd、J=5.92、2.63Hz)、9.07(1H、dd、J=5.92、0.88Hz)、9.19-9.30(1H、m) 10.82(1H、s)

【0201】

実施例2

5-プロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-3-ピリジニルベンズアミド(E2)

10

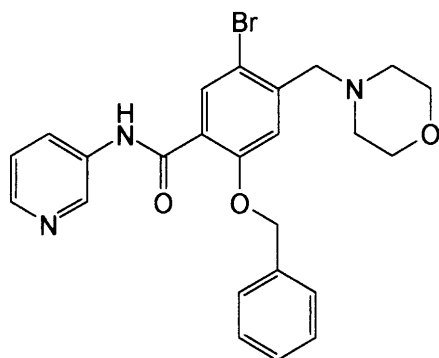
20

30

40

50

【化 16】



10

【0202】

ジイソプロピルエチルアミン (72.2 μ l、0.414 mmol)、HOBt (38.0 mg、0.248 mmol)、3-アミノピリジン (29.2 mg、0.310 mmol) および EDC (79 mg、0.414 mmol) を、5-ブロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明7に記載したようにして調製することができる。84 mg、0.207 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド中の溶液に加えた。反応液を週末を通して攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。MDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。30 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 484 / 486

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.30 - 2.44 (4H, m)、3.52 - 3.65 (6H, m)、5.31 (2H, s)、7.26 - 7.43 (5H, m)、7.51 (2H, d, J = 6.80 Hz)、7.84 (1H, s)、8.01 - 8.16 (1H, m)、8.29 (1H, dd, J = 4.71, 1.43 Hz)、8.70 (1H, d, J = 2.41 Hz)、10.38 (1H, s)

【0203】

方法B

ジイソプロピルエチルアミン (132 μ l、0.76 mmol)、HOBt (69.7 mg、0.46 mmol)、3-アミノピリジン (53.5 mg、0.57 mmol) および EDC (145 mg、0.76 mmol) を、5-ブロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明7に記載したようにして調製することができる。154 mg、0.38 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド中の溶液に加えた。反応液を終夜攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。MDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。42 mg。

30

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 481 / 483

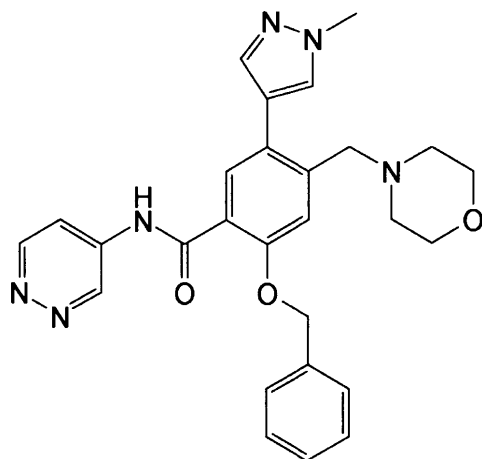
【0204】

実施例3

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-4-ピリダジニルベンズアミド (E3)

40

【化 17】



10

【0205】

Na₂CO₃ (0.25 ml、0.25 mmol) およびパラジウムテトラキス (8.61 mg、7.45 μmol) を、5-ブロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-4-ピリダジニルベンズアミド (実施例 1 に記載したように調製することができる; 60 mg、0.12 mmol) および (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (18.76 mg、0.149 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 ml) 中の溶液に加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 1 時間加熱して、溶媒を真空で除去した。残渣を MDA P により精製して表題化合物を白色固体として得た。8 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 485

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.32 (4H、br. s.)、3.14 - 3.48 (8H、m)、3.88 (3H、s)、5.32 (2H、s)、7.25 - 7.40 (4H、m)、7.51 (1H、d、J = 7.02 Hz)、7.64 (1H、s)、7.95 (1H、s)、8.05 (1H、dd、J = 5.81、2.74 Hz)、8.17 (1H、s)、9.06 (1H、d、J = 5.92 Hz)、9.27 (1H、d、J = 1.97 Hz)、10.78 (1H、s)

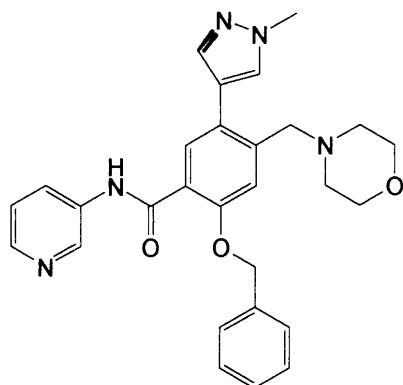
30

【0206】

実施例 4

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-3-ピリジニルベンズアミド (E4)

【化 18】



40

【0207】

Na₂CO₃ (0.23 ml、0.23 mmol) およびパラジウムテトラキス (7.91 mg、6.84 μmol) を、5-ブロモ-4-(4-モルホリニルメチル)-2-

50

〔（フェニルメチル）オキシ〕-N-3-ピリジニルベンズアミド（実施例2に記載したように調製することができる；55mg、0.11mmol）および（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸（17.23mg、0.137mmol）の1,2-ジメトキシエタン（3ml）中の溶液に加えた。混合物をマイクロ波により120℃で1時間加熱して、溶媒を真空で除去した。残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。27mg。

MS（エレクトロスプレー）： m/z [M+H]⁺ 484

¹H NMR（DMSO-d₆）：2.33（4H、br.s.）、3.16-3.62（9H、m）、5.33（2H、s）、7.25-7.43（5H、m）、7.46-7.59（2H、m）、7.67（2H、d、J=5.48Hz）、7.95（1H、s）、8.12（1H、d、J=8.55Hz）、8.22-8.35（1H、m）、8.72（1H、d、J=2.19Hz）、10.39（1H、s）

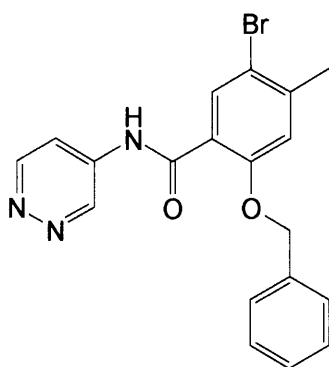
10

【0208】

実施例5

5-ブロモ-4-メチル-2-〔（フェニルメチル）オキシ〕-N-4-ピリダジニルベンズアミド（E5）

【化19】



20

【0209】

4-ピリダジンアミン（207mg、2.18mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.52ml、2.97mmol）およびHATU（904mg、2.38mmol）を、5-ブロモ-4-メチル-2-〔（フェニルメチル）オキシ〕安息香酸（説明9に記載したようにして調製することができる。636mg、1.98mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）中の溶液に加えた。混合物を2時間攪拌したが、10分後には溶液から固体が激しく析出していた。固体を濾過して酢酸エチル（10ml）で洗浄し、表題化合物を得た。475mg。

30

MS（エレクトロスプレー）： m/z [M+H]⁺ 398 / 400

¹H NMR（DMSO-d₆）：2.42（3H、s）、5.25（2H、s）、7.28-7.43（4H、m）、7.51（2H、dd、J=7.78、1.43Hz）、7.82（1H、s）、7.99（1H、dd、J=5.92、2.85Hz）、9.05（1H、dd、J=5.92、0.88Hz）、9.13-9.23（1H、m）、10.72（1H、s）

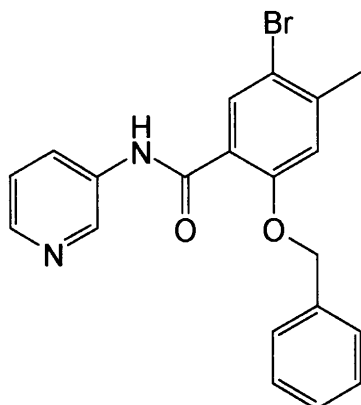
40

【0210】

実施例6

5-ブロモ-4-メチル-2-〔（フェニルメチル）オキシ〕-N-3-ピリジニルベンズアミド（E6）

【化 20】



10

【0211】

3 - アミノピリジン (193 mg、2.06 mmol)、および HATU (852 mg、2.24 mmol) を、5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明 9 に記載したようにして調製することができる。600 mg、1.87 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に加えた。反応液を終夜攪拌して固体を濾過した。溶媒を真空で除去して水を加えた。固体を濾過して酢酸エチル (10 ml) で洗浄し、白色固体を得た。生成物を合わせて表題化合物を純白でない固体として得た。508 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 397 / 399

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.42 (3H, s)、5.26 (2H, s)、7.28 - 7.42 (5H, m)、7.54 (2H, d, J = 7.23 Hz)、7.84 (1H, s)、8.06 (1H, d, J = 8.33 Hz)、8.27 (1H, d, J = 4.60 Hz)、8.62 (1H, d, J = 2.19 Hz)、10.31 (1H, s)

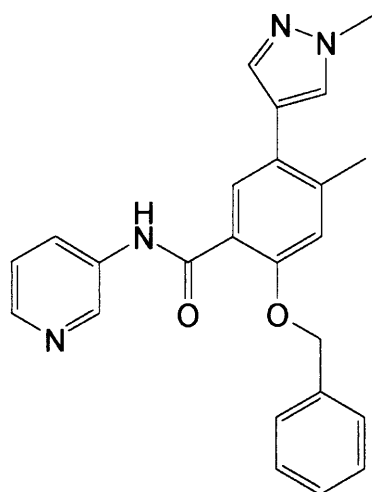
【0212】

実施例 7

4 - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E7)

30

【化 21】



40

【0213】

1 - 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) - 1 H - ピラゾール (86 mg、0.42 mmol)、パラジウムテトラキス (26.2 mg、0.02 mmol) および Na₂CO₃ (0.76 ml、0.76 mmol) を、5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 3 - ピリ

50

ジニルベンズアミド（実施例 6 に記載したようにして調製することができる；150 mg、0.38 mmol）の 1, 2 - ジメトキシエタン（3 ml）中の溶液に加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 1 時間加熱した。溶媒を真空で除去して残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。73 mg。

MS（エレクトロスプレー）： m/z [M+H]⁺ 399

¹H NMR（DMSO-d₆）：2.44（3H、s）、3.88（3H、s）、5.28（2H、s）、7.25（1H、s）、7.30 - 7.45（4H、m）、7.57（2H、d、J = 6.58 Hz）、7.66（1H、s）、7.70（1H、s）、7.96（1H、s）、8.07（1H、dd、J = 8.33、1.53 Hz）、8.26（1H、dd、J = 4.60、1.32 Hz）、8.62（1H、d、J = 2.41 Hz）、10.29（1H、s）

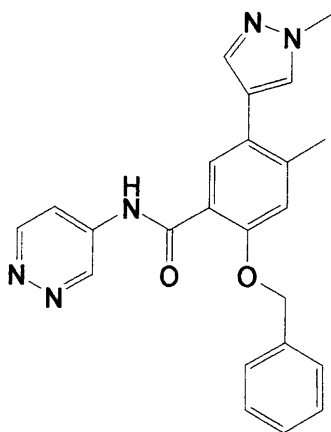
10

【0214】

実施例 8

4 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E8)

【化22】



20

【0215】

1 - 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) - 1H - ピラゾール (86 mg、0.42 mmol)、パラジウムテトラキス (26.1 mg、0.02 mmol) および Na₂CO₃ (0.75 ml、0.75 mmol) を、5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド（実施例 5 に記載したようにして調製することができる。150 mg、0.38 mmol）の 1, 2 - ジメトキシエタン（3 ml）中の溶液に加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 1 時間加熱した。溶媒を真空で除去した。残渣にメタノール（5 ml）を加えて粉碎し、固体を濾過して表題化合物を純白でない固体として得た。90 mg。

30

MS（エレクトロスプレー）： m/z [M+H]⁺ 400

40

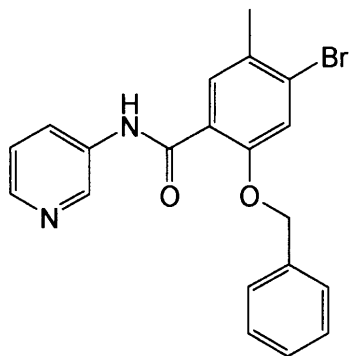
¹H NMR（DMSO-d₆）：2.44（3H、s）、3.88（3H、s）、5.27（2H、s）、7.25（1H、s）、7.30 - 7.43（3H、m）、7.54（2H、d、J = 6.58 Hz）、7.66（2H、d、J = 7.02 Hz）、7.92 - 8.04（2H、m）、9.03（1H、d、J = 5.92 Hz）、9.16（1H、d、J = 1.97 Hz）、10.67（1H、br. s.）

【0216】

実施例 9

4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E9)

【化 2 3】



10

【0217】

3 - アミノピリジン (52.7 mg、0.56 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.16 ml、0.93 mmol) および HATU (266 mg、0.70 mmol) を、4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明 12 に記載したようにして調製することができる。150 mg、0.47 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に加えた。該溶液を終夜攪拌し、固体を濾過して生成物を白色固体として得た (76 mg)。第 2 クロップを得た (31 mg)。2 つのクロップを合わせて表題化合物を白色固体として得た。107 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 397 / 399

20

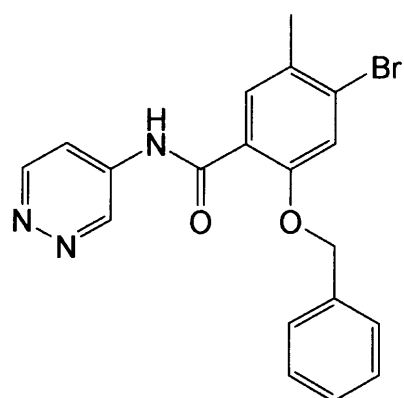
¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.34 (3H, s)、5.26 (2H, s)、7.30 - 7.41 (4H, m)、7.46 - 7.58 (3H, m)、7.66 (1H, s)、8.01 - 8.10 (1H, m)、8.28 (1H, dd, J = 4.60, 1.53 Hz)、8.66 (1H, d, J = 2.41 Hz)、10.31 (1H, s)

【0218】

実施例 10

4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E10)

【化 2 4】



30

40

【0219】

4 - アミノピリダジン (53.3 mg、0.56 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.16 ml、0.93 mmol) および HATU (266 mg、0.70 mmol) を、4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明 12 に記載したようにして調製することができる。150 mg、0.47 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に加えた。混合物を終夜攪拌した。固体を濾過して水 (2 ml) およびメタノール (3 ml) で洗浄し、生成物を白色固体として得た (80 mg)。第 2 クロップを得た (33 mg)。クロップを合わせて表題化合物を白色固体として得た。113 mg。

50

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 398 / 400

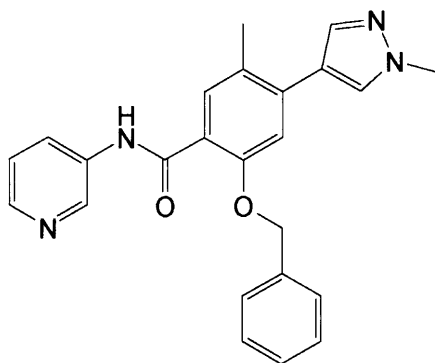
¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.34 (3H, s)、5.25 (2H, s)、7.25 - 7.41 (3H, m)、7.48 (2H, dd, J = 7.67、1.53 Hz)、7.57 (1H, s)、7.64 (1H, s)、7.99 (1H, dd, J = 5.92、2.63 Hz)、9.05 (1H, dd, J = 5.92、1.10 Hz)、9.20 (1H, dd, J = 2.74、0.99 Hz)、10.73 (1H, s)

【0220】

実施例 11

5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 11)

【化 25】



【0221】

炭酸ナトリウム (0.30 ml、0.30 mmol) を、1, 2 - ジメトキシエタン (3 ml) 中の 4 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (実施例 9 に記載したようにして調製することができる ; 59 mg、0.15 mmol)、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (37.1 mg、0.18 mmol) およびパラジウムテトラキス (10.30 mg、8.91 μmol) に加えた。混合物をマイクロ波により 120 ° で 1 時間加熱し、溶媒を真空で除去して、固体を MDAP により精製し、表題化合物を白色固体として得た。30 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 399

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.38 (3H, s)、3.92 (3H, s)、5.32 (2H, s)、7.24 - 7.44 (5H, m)、7.52 - 7.67 (3H, m)、7.84 (1H, s)、8.01 - 8.15 (2H, m)、8.18 (1H, s)、8.26 (1H, dd, J = 4.60、1.10 Hz)、8.60 (1H, d, J = 2.19 Hz)、10.28 (1H, s)

【0222】

実施例 12

5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E 12)

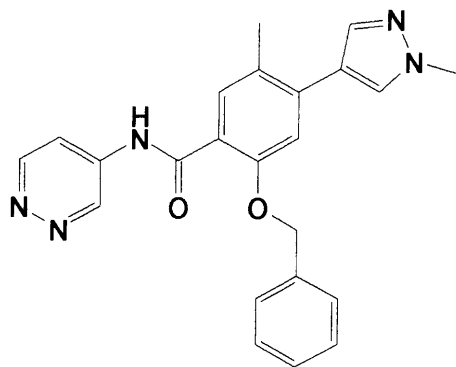
10

20

30

40

【化 26】



10

【0223】

炭酸ナトリウム (0.32 ml、0.32 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン (3 ml) 中の 4-ブロモ-5-メチル-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-4-ピリダジニルベンズアミド (実施例 10 に記載したようにして調製することができる; 64 mg、0.16 mmol)、1-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)-1H-ピラゾール (40.1 mg、0.19 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (11.14 mg、9.64 μmol) に加えた。混合物をマイクロ波により 120 ° で 1 時間加熱し、溶媒を真空で除去して、固体に DMSO / メタノール (1 : 1、1 ml) を加えて粉碎し、表題化合物を白色固体として得た。9 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 400

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.38 (3H, s)、3.92 (3H, s)、5.31 (2H, s)、7.19 - 7.45 (4H, m)、7.47 - 7.64 (3H, m)、7.85 (1H, s)、8.01 (1H, dd, J = 5.81、2.74 Hz)、8.13 (1H, s)、9.04 (1H, d, J = 5.70 Hz)、9.14 (1H, d, J = 1.97 Hz)、10.65 (1H, s)

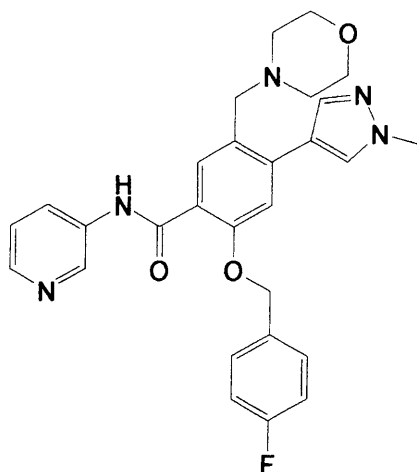
【0224】

実施例 13

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(4-ホルホルニルメチル)-N-3-ピリジニルベンズアミド (E13)

30

【化 27】



40

【0225】

メチル 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ-4-(1-メチル-1H

50

- ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (説明 18 に記載したようにして調製することができる。155 mg、0.353 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (31 mg、1.29 mmol) を加え、続いて水 (1 ml) を加えた。混合物を 50 で 1 時間加熱した。2 M 塩酸 (0.79 ml、1.59 mmol) を加えて溶媒を真空で除去した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に再溶解して、ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.71 mmol)、3 - アミノピリジン (43.2 mg、0.46 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (57.6 mg、0.42 mmol) および EDC (101 mg、0.53 mmol) を加えた。溶液を終夜攪拌し、次に溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。84 mg

10

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 502$

1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ; 2.35 - 2.44 (4 H、m)、3.44 - 3.50 (2 H、m)、3.59 (4 H、t、 $J = 4.14$ Hz)、3.87 - 3.98 (3 H、m)、5.31 (2 H、s)、7.15 - 7.27 (2 H、m)、7.28 - 7.40 (2 H、m)、7.62 (2 H、dd、 $J = 8.53$ 、5.52 Hz)、7.74 (1 H、s)、7.87 (1 H、s)、8.06 (1 H、d、 $J = 8.78$ Hz)、8.13 (1 H、s)、8.20 - 8.31 (1 H、m)、8.61 (1 H、d、 $J = 2.26$ Hz)、10.23 (1 H、s)。

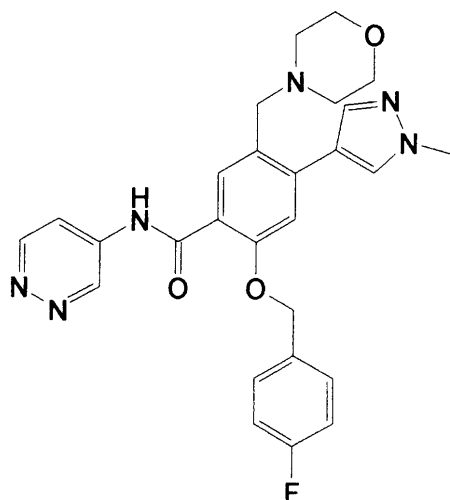
【0226】

20

実施例 14

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E14)

【化28】



30

【0227】

40

メチル 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルメチル) ベンゾエート (説明 18 に記載したようにして調製することができる。144 mg、0.33 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (23.54 mg、0.98 mmol) および水 (1 ml) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌して、次に 2 M 塩酸 (0.79 ml、1.59 mmol) で中和し、溶媒を真空で除去して。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に再溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (0.11 ml、0.66 mmol)、4 - ピリダジンアミン (40.5 mg、0.43 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (53.5 mg、0.39 mmol) および EDC

50

C (9 4 m g 、 0 . 4 9 m m o l) を加えて、溶液を 3 時間攪拌した。溶媒を真空で除去して残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。5 7 m g。

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 503$

1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) ; 2 . 3 4 - 2 . 4 6 (4 H 、 m) 、 3 . 4 3 - 3 . 4 9 (2 H 、 m) 、 3 . 5 9 (4 H 、 t 、 $J = 4 . 1 4 H z$) 、 3 . 9 2 (3 H 、 s) 、 5 . 3 0 (2 H 、 s) 、 7 . 2 1 (2 H 、 t 、 $J = 8 . 9 1 H z$) 、 7 . 3 3 (1 H 、 s) 、 7 . 6 0 (2 H 、 d d 、 $J = 8 . 6 6$ 、 5 . 6 5 H z) 、 7 . 7 0 (1 H 、 s) 、 7 . 8 7 (1 H 、 s) 、 7 . 9 9 (1 H 、 d d 、 $J = 5 . 7 7$ 、 2 . 7 6 H z) 、 8 . 1 4 (1 H 、 s) 、 9 . 0 5 (1 H 、 d 、 $J = 5 . 7 7 H z$) 、 9 . 1 6 (1 H 、 d 、 $J = 1 . 7 6 H z$) 、 1 0 . 6 1 (1 H 、 s) 。

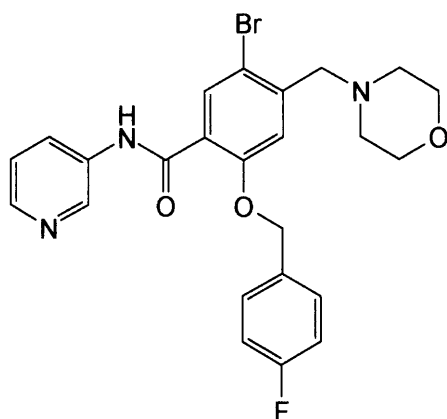
10

【 0 2 2 8 】

実施例 1 5

5 - プロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 1 5)

【 化 2 9 】



20

【 0 2 2 9 】

5 - プロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 2 0 に記載したようにして調製することができる。1 5 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 m l) 中の溶液に、3 - アミノピリジン (3 9 . 9 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 2 m l 、 0 . 7 1 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (5 7 . 7 m g 、 0 . 4 2 m m o l) および E D C (1 0 2 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を加えた。混合物を 1 8 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去して固体を得た。MDAPにより精製して、表題化合物を固体として得た。9 5 m g。

30

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 500 / 502$

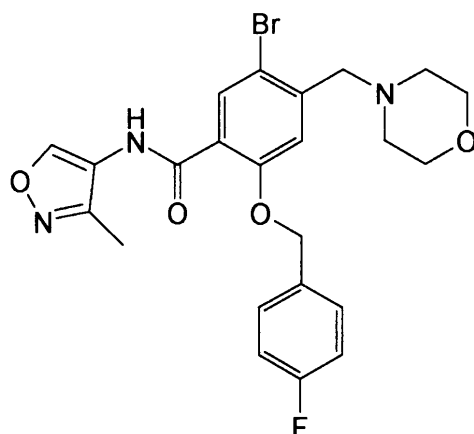
【 0 2 3 0 】

実施例 1 6

5 - プロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (E 1 6)

40

【化 3 0】



10

【 0 2 3 1】

5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 2 0 に記載したようにして調製することができる。 1 5 0 mg、 0 . 3 5 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中の溶液に、 3 - メチル - 4 - イソオキサゾールアミン (4 1 . 6 mg、 0 . 4 2 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 2 ml、 0 . 7 1 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (5 7 . 7 mg、 0 . 4 2 mmol) および EDC (1 0 2 mg、 0 . 5 3 mmol) を加えた。混合物を 1 8 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去すると残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (メタノール / ジクロロメタン中 1 0 % 7 M NH₃)、表題化合物を固体として得た。 1 7 8 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 5 0 4 / 5 0 6

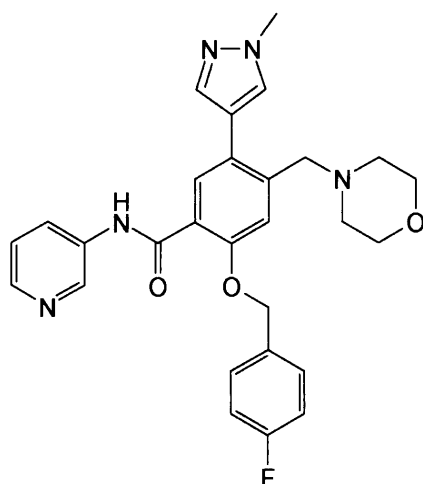
【 0 2 3 2】

実施例 1 7

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 1 7)

30

【化 3 1】



40

【 0 2 3 3】

5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (実施例 1 5 に記載したようにして調製することができる ; 9 5 mg、 0 . 1 9 mmol) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 ml) 中の溶液に、 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキ

50

サボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (47.4 mg、0.23 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (13.16 mg、0.01 mmol) および炭酸ナトリウム (0.38 ml、0.38 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 35 分間加熱して、冷却し、溶媒を真空で除去すると固体が得られた。MDAP により精製して表題化合物を無色のゴム状物として得た。36 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M+H]⁺ = m/z 502

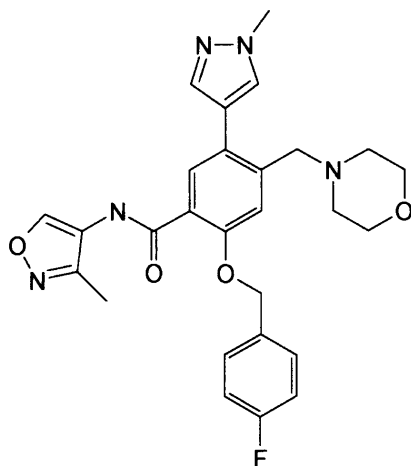
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ; 1.68 - 1.85 (4 H、m)、2.25 - 2.40 (4 H、m)、3.60 - 3.67 (2 H、m)、3.88 (3 H、s)、5.30 (2 H、s)、7.21 (2 H、t、J = 8.91 Hz)、7.29 (1 H、s)、7.37 (1 H、dd、J = 8.28、4.77 Hz)、7.58 (2 H、dd、J = 8.41、5.65 Hz)、7.66 (2 H、d、J = 7.78 Hz)、7.94 (1 H、s)、8.11 (1 H、d、J = 8.78 Hz)、8.28 (1 H、dd、J = 4.64、1.13 Hz)、8.72 (1 H、d、J = 2.01 Hz)、10.34 (1 H、s)。

【0234】

実施例 18

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - N - (3 - メチル - 4 - イソキサゾリル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (E18)

【化32】



【0235】

5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ} - N - (3 - メチル - 4 - イソキサゾリル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (実施例 16 に記載したように調製することができる ; 89 mg、0.18 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (3 ml) 中の溶液に、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (40.4 mg、0.19 mmol)、炭酸ナトリウム (0.35 ml、0.35 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (12.23 mg、10.59 μmol) を加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 35 分間加熱し、溶媒を真空で除去して残渣を MDAP により精製し、表題化合物を白色固体として得た。12 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M+H]⁺ = 506

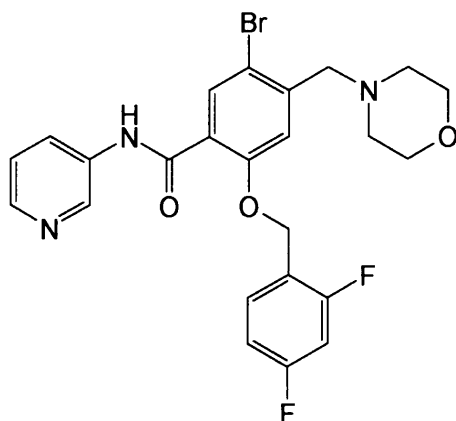
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ; 1.96 (3 H、s)、2.29 - 2.42 (4 H、m)、3.51 - 3.65 (6 H、m)、3.88 (3 H、s)、5.31 (2 H、s)、7.18 - 7.45 (2 H、m)、7.55 - 7.82 (4 H、m)、7.91 - 8.03 (2 H、m)、8.53 (1 H、br. s.)、9.15 (1 H、s)、9.82 (1 H、br. s.)。

【0236】

実施例 19

5 - プロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 19)

【化 33】



10

【 0 2 3 7 】

5 - プロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 22 に記載したようにして調製することができる。 150 mg、0.34 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中の溶液に、3 - アミノピリジン (38.3 mg、0.41 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.68 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (55.4 mg、0.41 mmol) および EDC (98 mg、0.51 mmol) を加えた。混合物を終夜攪拌し、溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。カラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、メタノール / ジクロロメタン中 10 % 7 M NH₃)、表題化合物を固体として得た。162 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 518 / 520

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ; 2.38 - 2.45 (4 H、m)、3.17 (2 H、d、J = 5.27 Hz)、3.53 - 3.66 (4 H、m)、5.28 - 5.39 (2 H、m)、7.09 (1 H、td、J = 8.34、2.38 Hz)、7.34 - 7.43 (2 H、m)、7.56 - 7.66 (1 H、m)、7.82 (1 H、s)、7.89 - 8.01 (1 H、m)、8.03 - 8.13 (1 H、m)、8.29 (1 H、dd、J = 4.64、1.38 Hz)、8.69 (1 H、d、J = 2.26 Hz)、10.33 (1 H、s)。

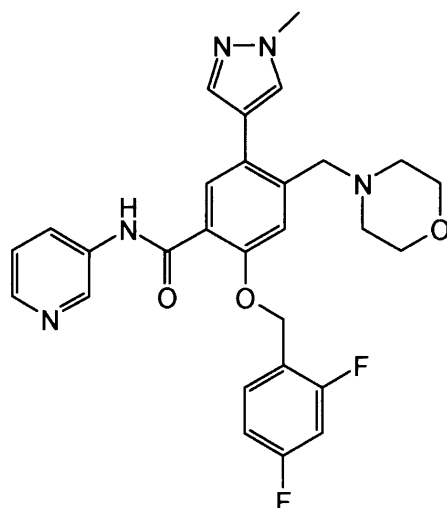
30

【 0 2 3 8 】実施例 20

2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 20)

40

【化 3 4】



10

【0239】

5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (実施例 9 に記載したようにして調製することができる ; 162 mg、0.31 mmol) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 ml) 中の溶液に、1 - 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) - 1 H - ピラゾール (78 mg、0.38 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (21.67 mg、0.02 mmol) および炭酸ナトリウム (0.63 ml、0.63 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波により 120 ° で 35 分間加熱し、冷却して溶媒を真空で除去した。MDAP により精製して、表題化合物を褐色固体として得た。75 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m / z、[M + H]⁺ = 520

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ; 2.29 - 2.42 (4 H、m)、3.53 - 3.65 (6 H、m)、3.82 - 3.96 (3 H、m)、5.34 (2 H、s)、7.10 (1 H、td、J = 8.47、2.13 Hz)、7.26 - 7.45 (2 H、m)、7.59 - 7.73 (2 H、m)、7.96 (1 H、s)、8.05 - 8.18 (3 H、m)、8.28 (1 H、dd、J = 4.64、1.38 Hz)、8.71 (1 H、d、J = 2.26 Hz)、10.30 (1 H、s)。

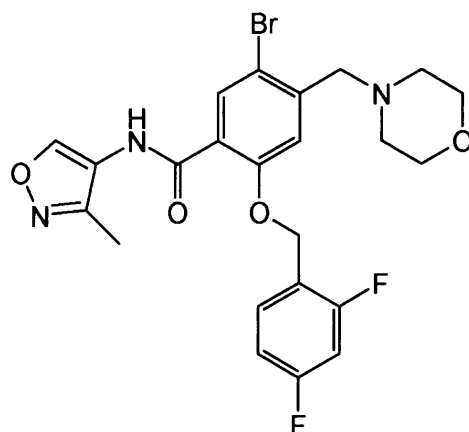
30

【0240】

実施例 21

5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (E 2 1)

【化 3 5】



10

【0241】

5 - ブロモ - 2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (4 - モルホリニルメチル) 安息香酸 (説明 2 2 に記載したようにして調製することができる。 150 mg、0.34 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.68 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (55.4 mg、0.41 mmol)、3 - メチル - 4 - イソオキサゾールアミン塩酸塩 (39.9 mg、0.41 mmol) および EDC (98 mg、0.51 mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、酢酸エチル)、表題化合物を固体として得た。162 mg。

20

LCMS : m/z 523 M + H。

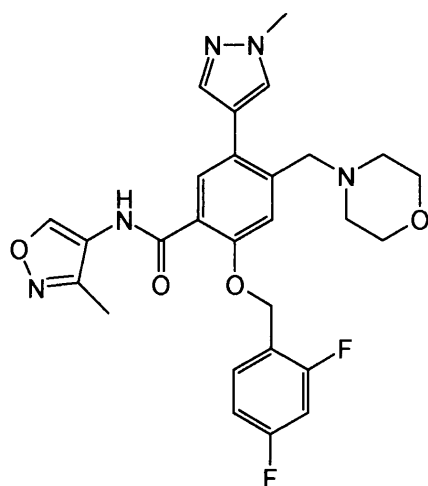
【0242】

実施例 22

2 - { [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] オキシ } - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (E 2 2)

30

【化 3 6】



40

【0243】

5 - ブロモ - 2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 4 - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド (実施例 2 1 に記載したようにして調製することができる ; 89 mg、0.18 mmol) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (3 ml) 中の溶液に、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチ

50

ル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (40.4 mg、0.19 mmol)、炭酸ナトリウム (0.35 ml、0.35 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (12.23 mg、10.59 μmol) を加えた。混合物をマイクロ波により 120 で 35 分間加熱し、溶媒を真空で除去して残渣を MDA P により精製し、表題化合物を白色固体として得た。12 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 524

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ; 2.00 (3H、s)、2.31 - 2.43 (4H、m)、3.46 - 3.68 (6H、m)、3.88 (3H、s)、5.36 (2H、br. s.)、7.05 - 7.23 (1H、m)、7.39 (2H、s)、7.54 - 7.82 (3H、m)、7.95 (1H、s)、9.14 (1H、s)、9.78 (1H、s)。

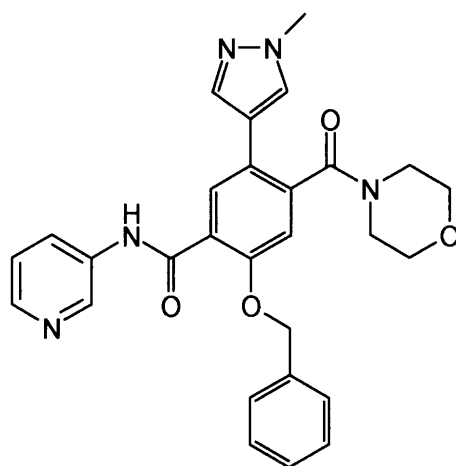
10

【0244】

実施例 23

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E23)

【化37】



20

30

【0245】

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 26 に記載したようにして調製することができる。150 mg、0.36 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.71 mmol)、3 - アミノピリジン (40.2 mg、0.43 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (58.1 mg、0.43 mmol) および EDC (116 mg、0.61 mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌して、次に溶媒を真空で除去した。残渣を MDA P により精製して、表題化合物を黄色ゴム状物として得た。111 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z、[M + H]⁺ = 498

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ; 2.79 - 3.11 (3H、m)、3.44 - 3.74 (5H、m)、3.79 - 3.96 (2H、m)、5.15 - 5.36 (2H、m)、7.20 (1H、s)、7.29 - 7.42 (3H、m)、7.45 - 7.63 (3H、m)、7.76 (1H、s)、7.85 (1H、s)、8.02 - 8.19 (2H、m)、8.29 (1H、dd、J = 4.64、1.38 Hz)、8.73 (1H、d、J = 2.26 Hz)、10.44 (1H、s)。

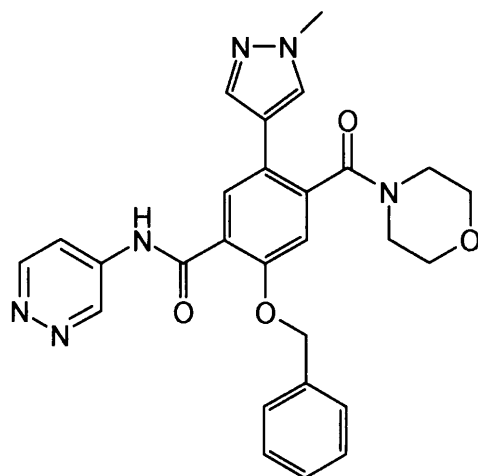
【0246】

実施例 24

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E24)

50

【化 38】



10

【0247】

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 26 に記載したようにして調製することができる。150 mg、0.36 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.71 mmol) 、 4 - アミノピリダジン (33.8 mg、0.36 mmol) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (58.1 mg、0.43 mmol) および EDC (116 mg、0.61 mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌して次に溶媒を真空で除去した。残渣をMDAPにより精製して、表題化合物を黄色ゴム状物として得た。117 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 499$

1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ; 2.74 - 3.11 (3 H、m)、3.41 - 3.76 (5 H、m)、3.81 - 3.95 (3 H、m)、5.15 - 5.38 (2 H、m)、7.22 (1 H、s)、7.26 - 7.41 (3 H、m)、7.48 (2 H、d、 $J = 6.78$ Hz)、7.59 (1 H、s)、7.75 (1 H、s)、7.85 (1 H、s)、8.03 (1 H、dd、 $J = 5.90$ 、 2.64 Hz)、9.07 (1 H、d、 $J = 5.77$ Hz)、9.27 (1 H、d、 $J = 1.76$ Hz)、10.87 (1 H、s)。

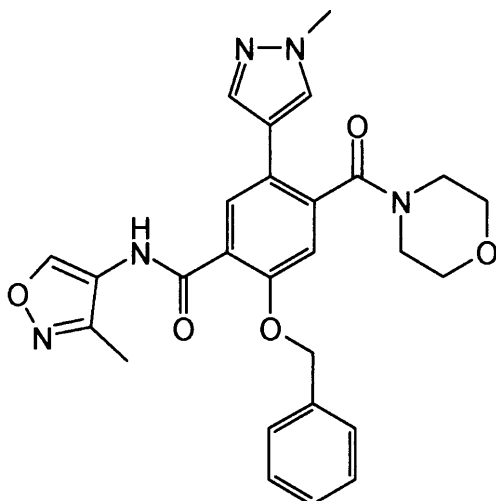
30

【0248】

実施例 25

N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンズアミド (E 25)

【化 3 9】



10

【0249】

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 2 6 に記載したようにして調製することができる。44 mg、0.10 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.04 ml、0.21 mmol) 、 3 - メチル - 4 - イソオキサゾールアミン (20.48 mg、0.21 mmol) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (21.32 mg、0.16 mmol) および EDC (34.0 mg、0.18 mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌して、次に溶媒を真空で除去した。残渣をMDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。43 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 502$

1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ; 1.92 (s、3 H)、2.80 - 3.13 (m、3 H)、3.35 - 3.72 (m、5 H)、3.92 (s、3 H)、5.13 - 5.41 (m、2 H)、7.24 (s、1 H)、7.33 - 7.45 (m、3 H)、7.47 - 7.62 (m、3 H)、7.85 (d、 $J = 3.01$ Hz、2 H)、9.16 (s、1 H)、9.90 (s、1 H)。

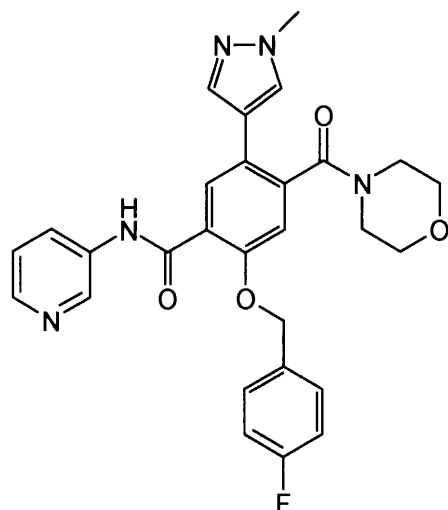
30

【0250】

実施例 2 6

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 2 6)

【化 40】



10

【0251】

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) 安息香酸 (説明 29 に記載したようにして調製することができる。 12 mg、0.02 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4.15 μ L、0.02 mmol)、3 - アミノピリジン (2.23 mg、0.02 mmol) および HATU (9.03 mg、0.02 mmol) を加えた。反応液を 18 時間攪拌して、次に溶媒を真空で除去した。残渣を MDAP により精製し表題化合物をゴム状物として得た。 4.8 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 516$

^1H NMR (400 MHz、MeOD) ; 2.84 - 2.99 (2 H、m)、3.05 - 3.19 (1 H、m)、3.38 - 3.84 (5 H、m)、3.94 (3 H、s)、5.30 (2 H、s)、7.07 - 7.20 (2 H、m)、7.25 (1 H、s)、7.39 (1 H、dd、 $J = 8.41$ 、 4.89 Hz)、7.53 - 7.62 (3 H、m)、7.80 (1 H、s)、8.02 (1 H、s)、8.07 (1 H、dt、 $J = 8.47$ 、 1.91 Hz)、8.26 (1 H、d、 $J = 3.76$ Hz)、8.54 (1 H、d、 $J = 2.26$ Hz)。

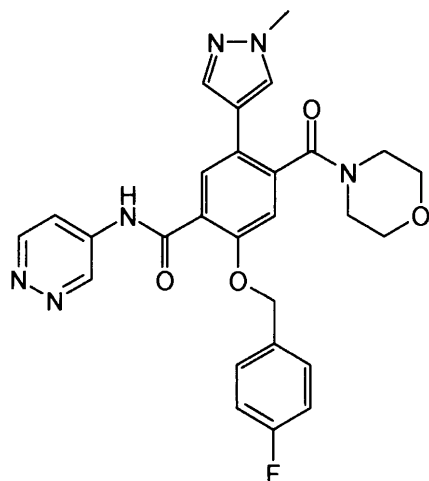
30

【0252】

実施例 27

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E 27)

【化 4 1】



10

【0253】

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) 安息香酸 (説明 2 9 に記載したようにして調製することができる。95 mg、0.22 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.43 mmol) 、 4 - ピリダジンアミン (24.67 mg、0.26 mmol) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (35.3 mg、0.26 mmol) および EDC (62.2 mg、0.32 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌して、溶媒を真空で除去し、残渣をMDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。50 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 517$

1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ; 2.73 - 3.11 (3 H、m) 、 3.46 - 3.76 (5 H、m) 、 3.90 (3 H、s) 、 5.14 - 5.35 (2 H、m) 、 7.11 - 7.28 (3 H、m) 、 7.47 - 7.64 (3 H、m) 、 7.75 (1 H、s) 、 7.85 (1 H、s) 、 8.02 (1 H、dd、 $J = 5.90$ 、 2.64 Hz) 、 9.07 (1 H、d、 $J = 5.77$ Hz) 、 9.28 (1 H、d、 $J = 2.01$ Hz) 、 10.84 (1 H、s) 。

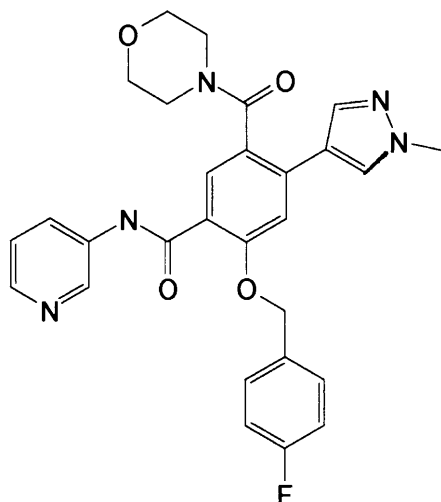
30

【0254】

実施例 28

2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] オキシ } - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - モルホリニルカルボニル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 2 8)

【化 4 2】



10

【0255】

(4-フルオロフェニル)メチル 2- {[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ} - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - (4-モルホリニルカルボニル)ベンゾエート (説明32に記載したようにして調製することができる。191mg、0.35mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (60mg、2.51mmol) および水 (1.5ml) を加えた。混合物を3時間攪拌して、次に2M塩酸 (1.26ml、2.51mmol) で中和した。溶媒を真空中で除去して残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) に再溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.12ml、0.70mmol)、3-アミノピリジン (39.4mg、0.42mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (57.0mg、0.42mmol) およびEDC (100mg、0.52mmol) を加えた。反応液を18時間攪拌して、次に溶媒を真空中で除去し、残渣をMDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 516$

1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) ; 2.75 - 3.16 (3H、m)、3.37 - 3.71 (5H、m)、3.82 - 3.97 (3H、m)、5.35 (2H、s)、7.23 (2H、t、 $J = 8.78$ Hz)、7.31 - 7.49 (2H、m)、7.53 - 7.67 (3H、m)、7.74 (1H、s)、7.98 (1H、s)、8.07 (1H、d、 $J = 8.53$ Hz)、8.28 (1H、dd、 $J = 4.64$ 、 1.38 Hz)、8.63 (1H、d、 $J = 2.51$ Hz)、10.29 (1H、s)。

30

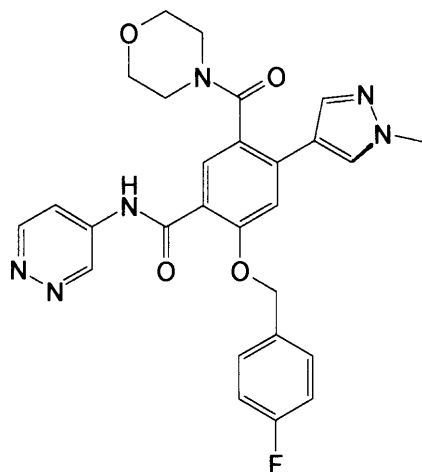
【0256】

実施例 29

2- {[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ} - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - (4-モルホリニルカルボニル) - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E29)

40

【化 4 3】



10

【0257】

(4-フルオロフェニル)メチル 2- {[(4-フルオロフェニル)メチル]オキシ}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(4-モルホリニルカルボニル)ベンゾエート(説明32に記載したようにして調製することができる。191mg、0.35mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)中の溶液に、水酸化リチウム(60mg、2.51mmol)および水(1.5ml)を加えた。混合物を3時間攪拌して、次に2M塩酸(1.26ml、2.51mmol)で反応を停止させた。溶媒を真空で除去し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)に再溶解して、ジイソプロピルエチルアミン(0.12ml、0.70mmol)、4-ピリダジニアミン(39.8mg、0.42mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(57.0mg、0.42mmol)およびEDC(100mg、0.52mmol)を加えた。反応液を18時間攪拌して次に溶媒を真空で除去し、残渣をMDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。64mg。

20

MS(エレクトロスプレー): m/z 、 $[M+H]^+ = 517$

1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ; 2.74-3.13(3H、m)、3.35-3.75(5H、m)、3.86-3.96(3H、m)、5.33(2H、s)、7.15-7.29(2H、m)、7.43(1H、s)、7.50-7.66(3H、m)、7.74(1H、s)、7.94-8.07(2H、m)、8.95-9.10(1H、m)、9.20(1H、d、 $J = 1.76$ Hz)、10.69(1H、s)。

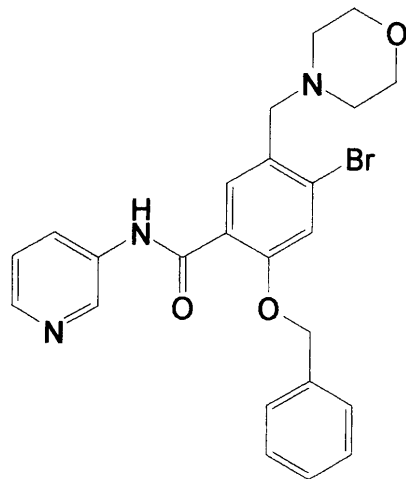
30

【0258】

実施例 30

4-プロモ-5-(4-モルホリニルメチル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-3-ピリジニルベンズアミド(E30)

【化 4 4】



10

【0259】

4 - ブロモ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 3 5 に記載したようにして調製することができる。100 mg、0.25 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.09 ml、0.49 mmol)、HOBt (45.2 mg、0.30 mmol)、3 - アミノピリジン (30.1 mg、0.32 mmol) および EDC (94 mg、0.49 mmol) を加えた。混合物を 50 で 5 時間加熱して溶解させた。溶媒を真空で除去してMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。67 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z 、 $[M+H]^+ = 481/483$

1H NMR (DMSO - d_6) : 2.36 - 2.47 (4 H、m)、3.51 - 3.64 (6 H、m)、5.28 (2 H、s)、7.30 - 7.45 (4 H、m)、7.49 - 7.60 (3 H、m)、7.75 (1 H、s)、8.06 (1 H、dd、 $J = 8.55$ 、 1.75 Hz)、8.28 (1 H、dd、 $J = 4.71$ 、 1.43 Hz)、8.65 (1 H、d、 $J = 2.41$ Hz)、10.31 (1 H、s)

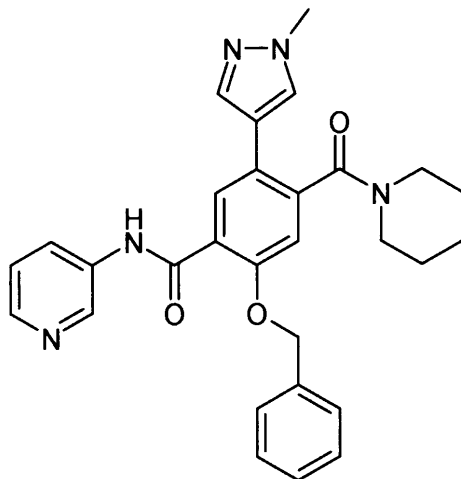
【0260】

30

実施例 3 1

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 3 1)

【化 4 5】



40

【0261】

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ]

50

]-4-(1-ピペリジニルカルボニル)安息香酸(説明38に記載したようにして調製することができる。80mg、0.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.13ml、0.76mmol)、3-アミノピリジン(32.3mg、0.34mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(46.7mg、0.34mmol)およびEDC(91mg、0.48mmol)を加えた。溶液を3時間攪拌した。溶媒を真空で除去して残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。33mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 496

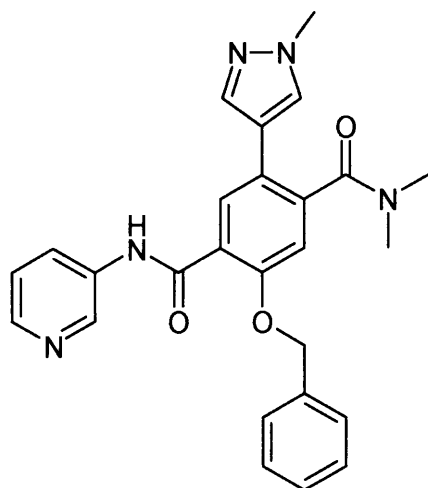
¹H NMR(DMSO-d₆): 0.78-0.99(1H、m)、1.15-1.33(1H、m)、1.34-1.61(4H、m)、2.82-3.09(2H、m)、3.52-3.70(2H、m)、3.86(3H、s)、5.20-5.36(2H、m)、7.14(1H、s)、7.29-7.42(4H、m)、7.51(2H、d、J=6.78Hz)、7.56-7.63(1H、m)、7.76(1H、s)、7.84(1H、s)、8.12(1H、d、J=8.53Hz)、8.29(1H、d、J=3.76Hz)、8.74(1H、d、J=2.01Hz)、10.43(1H、s)。

【0262】

実施例32

N,N-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-[(フェニルメチル)オキシ]-N-3-ピリジニル-1,4-ベンゼンジカルボキシアミド(E32)

【化46】



【0263】

4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]安息香酸(説明41に記載したようにして調製することができる。152mg、0.41mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml、0.83mmol)、3-アミノピリジン(50.8mg、0.54mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(73.5mg、0.54mmol)およびEDC(159mg、0.83mmol)を加えた。溶液を3時間攪拌した。溶媒を真空で除去して残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。112mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 456

¹H NMR(DMSO-d₆): 2.62(3H、s)、2.98(3H、s)、3.86(3H、s)、5.27(2H、d、J=5.52Hz)、7.16(1H、s)、7.25-7.44(4H、m)、7.47-7.61(3H、m)、7.78(1H、s)、7.84(1H、s)、8.11(1H、d、J=8.53Hz)、8.29(1H、d、J=3.51Hz)、8.73(1H、d、J=2.26Hz)、10.43(

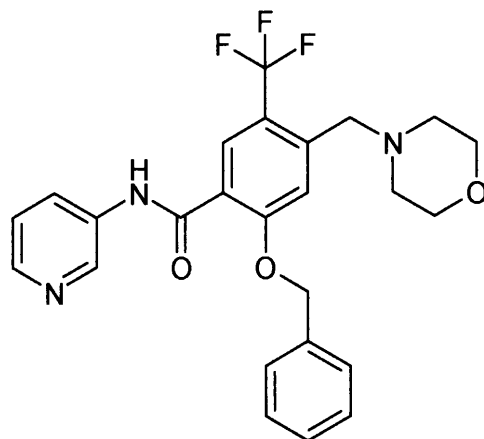
1 H、s)。

【0264】

実施例 33

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (モルホリノメチル) - N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E33)

【化47】



10

【0265】

4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (説明50に記載したようにして調製することができる。120 mg、0.30 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.11 ml、0.61 mmol)、3 - アミノピリジン (42.8 mg、0.46 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (53.7 mg、0.40 mmol) および EDC (116 mg、0.61 mmol) を加えた。溶液を2時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。黄色の残渣をMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。106 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 472

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.29 - 2.40 (4H、m)、3.51 - 3.59 (4H、m)、3.65 (2H、s)、5.39 (2H、s)、7.22 - 7.45 (4H、m)、7.53 (2H、d、J = 7.03 Hz)、7.61 (1H、s)、7.95 (1H、s)、8.07 - 8.19 (1H、m)、8.30 (1H、dd、J = 4.77、1.51 Hz)、8.72 (1H、d、J = 2.51 Hz)、10.44 (1H、s)。

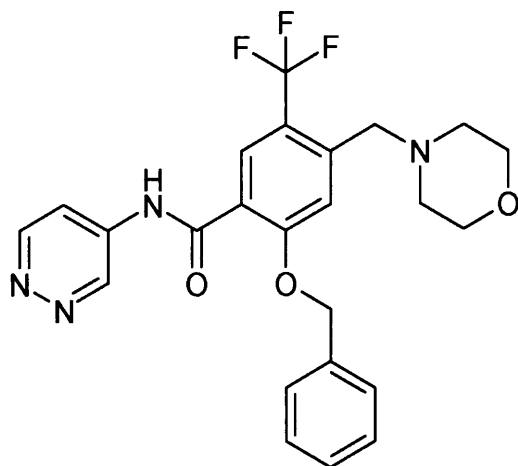
30

【0266】

実施例 34

4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 4 - ピリダジニル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E34)

【化 4 8】



10

【0267】

4 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (説明 5 0 に記載したようにして調製することができる。 1 2 0 mg、 0 . 3 0 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 ml、 0 . 6 1 mmol)、 4 - ピリダジンアミン (4 3 . 3 mg、 0 . 4 6 mmol)、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (5 3 . 7 mg、 0 . 4 0 mmol) および EDC (1 1 6 mg、 0 . 6 1 mmol) を加えた。反応液を 3 時間攪拌し、溶媒を真空で除去して黄色油状物を得た。MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。 7 2 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^{+}$ 4 7 3

^1H NMR (DMSO - d_6) : 2 . 2 7 - 2 . 4 2 (4 H、 m)、 3 . 5 1 - 3 . 6 1 (4 H、 m)、 3 . 6 3 (2 H、 s)、 5 . 3 8 (2 H、 s)、 7 . 2 6 - 7 . 4 2 (3 H、 m)、 7 . 5 1 (2 H、 d、 $J = 6 . 7 8 \text{ Hz}$)、 7 . 6 2 (1 H、 s)、 7 . 9 4 (1 H、 s)、 8 . 0 3 (1 H、 dd、 $J = 5 . 9 0$ 、 $2 . 6 4 \text{ Hz}$)、 9 . 0 8 (1 H、 d、 $J = 5 . 7 7 \text{ Hz}$)、 9 . 2 8 (1 H、 d、 $J = 2 . 0 1 \text{ Hz}$)、 1 0 . 8 5 (1 H、 s)。

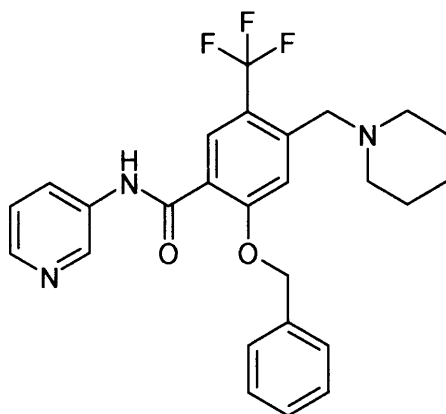
30

【0268】

実施例 3 5

2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - N - 3 - ピリジニル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E 3 5)

【化 4 9】



40

【0269】

2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (説明 5 3 に記載したようにして調製することができる。 1 1 2

50

mg、0.29 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml、0.57 mmol)、3-アミノピリジン(40.2 mg、0.43 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(50.4 mg、0.37 mmol)およびEDC(109 mg、0.57 mmol)を加えた。反応液を3時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去して黄色油状物を得た。MDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。69 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 470

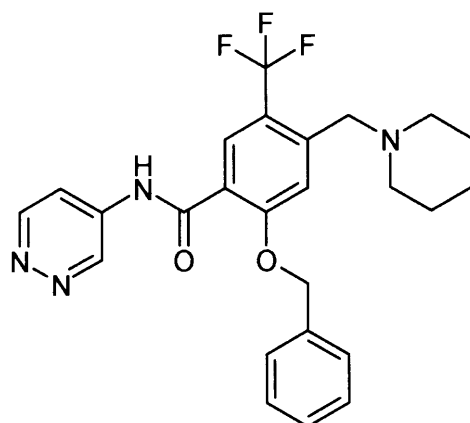
¹H NMR(DMSO-d₆): 1.33-1.54(6H、m)、2.25-2.39(4H、m)、3.58(2H、s)、5.36(2H、s)、7.28-7.44(4H、m)、7.54(2H、d、J=7.03 Hz)、7.64(1H、s)、7.94(1H、s)、8.10(1H、d、J=8.53 Hz)、8.30(1H、d、J=3.76 Hz)、8.71(1H、d、J=2.01 Hz)、10.41(1H、s)。

【0270】

実施例 36

2-[(フェニルメチル)オキシ]-4-(1-ピペリジニルメチル)-N-4-ピリダジニル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(E36)

【化50】



【0271】

2-[(フェニルメチル)オキシ]-4-(1-ピペリジニルメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(説明53に記載したようにして調製することができる。112 mg、0.29 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml、0.57 mmol)、4-ピリダジンアミン(40.6 mg、0.43 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(50.4 mg、0.37 mmol)およびEDC(109 mg、0.57 mmol)を加えた。反応液を18時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去して黄色油状物を得た。MDAPにより精製して表題化合物を白色固体として得た。66 mg。

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 471

¹H NMR(DMSO-d₆): 1.29-1.60(6H、m)、2.23-2.41(5H、m)、3.50-3.70(2H、m)、5.36(2H、s)、7.18-7.44(3H、m)、7.46-7.57(2H、m)、7.64(1H、s)、7.93(1H、s)、8.02(1H、dd、J=5.90, 2.64 Hz)、9.08(1H、d、J=5.77 Hz)、9.27(1H、d、J=2.51 Hz)、10.84(1H、s)。

【0272】

実施例 37

4-(4-モルホリニルカルボニル)-2-[(フェニルメチル)オキシ]-N-3-ピリジニル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(E37)

10

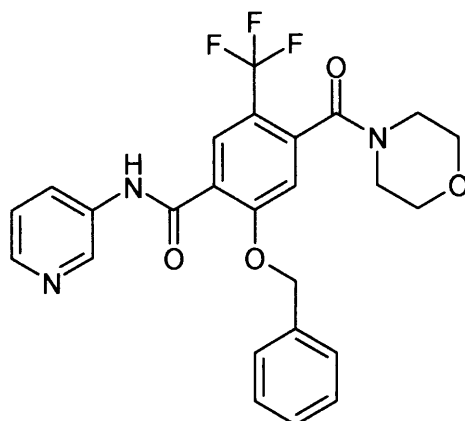
20

30

40

50

【化 5 1】



10

【0273】

フェニルメチル 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (説明 5 6 に記載したようにして調製することができる。64 mg、0.13 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (9.21 mg、0.38 mmol) および水 (0.75 ml) を加えた。溶液を 45 ° で 1 時間加熱し、冷却して 2 M 塩酸 (0.19 ml、0.38 mmol) を加えた。溶媒を真空で除去して残渣を N、N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に再溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (0.06 ml、0.32 mmol)、3 - アミノピリジン (18.09 mg、0.19 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (22.67 mg、0.17 mmol) および EDC (44.2 mg、0.23 mmol) を加えて、混合物を 18 時間攪拌した。酢酸エチル (20 ml) および水 (10 ml) を加えて、有機層をさらに水 (2 × 5 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空で除去するとゴム状物が得られた。MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。38 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]⁺ 486

¹H NMR (DMSO - d₆) : 2.99 - 3.19 (2 H、m)、3.37 - 3.77 (6 H、m)、5.37 (2 H、d、J = 3.76 Hz)、7.26 - 7.47 (5 H、m)、7.51 (2 H、d、J = 6.78 Hz)、8.00 (1 H、s)、8.10 (1 H、d、J = 8.53 Hz)、8.31 (1 H、d、J = 4.77 Hz)、8.72 (1 H、d、J = 2.26 Hz)、10.51 (1 H、s)。

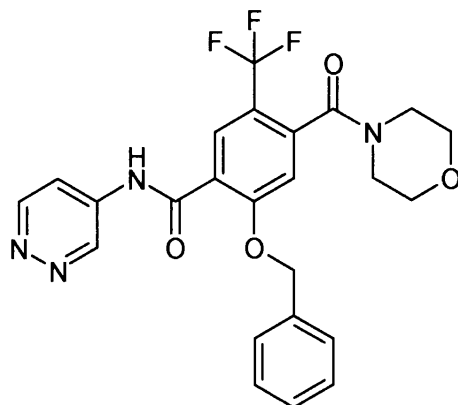
30

【0274】

実施例 38

4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E 38)

【化 5 2】



10

【0275】

フェニルメチル 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (説明 5 6 に記載したようにして調製することができる。80 mg、0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム (11.51 mg、0.48 mmol) および水 (1 ml) を加えた。混合物を 45 で 1 時間加熱し、冷却して 2 M 塩酸 (0.24 ml、0.48 mmol) を加えた。溶媒を真空で除去すると残渣が生じた。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に再溶解して、ジイソプロピルエチルアミン (0.06 ml、0.32 mmol)、4 - ピリダジニアミン (19.80 mg、0.21 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (28.3 mg、0.21 mmol) および EDC (55.3 mg、0.29 mmol) を加えた。混合物を 72 時間攪拌した。酢酸エチル (10 ml) および水 (10 ml) を加えて有機層を分離し、水 (10 ml) でさらに洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、溶媒を真空で除去するとゴム状物が生じた。MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。30 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^+$ 487

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.96 - 3.16 (2 H、m)、3.37 - 3.80 (6 H、m)、5.25 - 5.44 (2 H、m)、7.27 - 7.41 (3 H、m)、7.41 - 7.51 (3 H、m)、7.93 - 8.08 (2 H、m)、9.09 (1 H、d、 $J = 6.02 \text{ Hz}$)、9.27 (1 H、d、 $J = 1.76 \text{ Hz}$)、10.95 (1 H、s)。

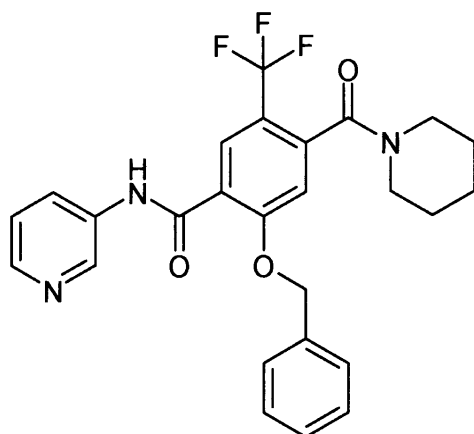
30

【0276】

実施例 39

2 - [(フェニルメチル) オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) - N - 3 - ピリジニル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E 39)

【化 5 3】



10

【0277】

2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (説明 5 8 に記載したようにして調製することができる。69 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (0.06 ml、0.34 mmol) および HATU (130 mg、0.34 mmol) を加えて、溶液を 5 分間攪拌し次に 3 - アミノピリジン (32.2 mg、0.34 mmol) を加えた。溶液を 90 分間攪拌し、溶媒を真空で除去して残渣を MDAP により精製し、表題化合物を白色固体として得た。29 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M + H]⁺ 484

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.23 - 1.72 (6 H, m)、2.96 - 3.10 (2 H, m)、3.48 - 3.73 (2 H, m)、5.37 (2 H, s)、7.28 - 7.43 (5 H, m)、7.51 (2 H, d, J = 6.78 Hz)、7.98 (1 H, s)、8.06 - 8.15 (1 H, m)、8.31 (1 H, dd, J = 4.77, 1.26 Hz)、8.73 (1 H, d, J = 2.26 Hz)、10.50 (1 H, s)。

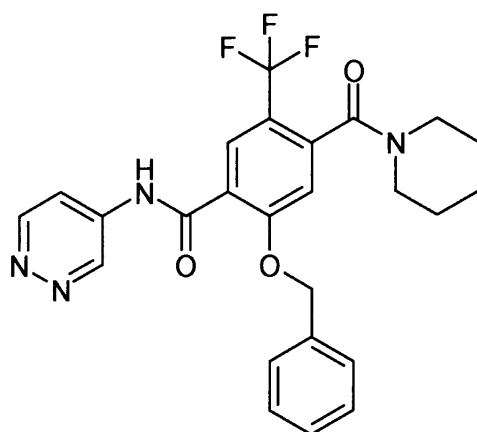
【0278】

実施例 40

30

2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) - N - 4 - ピリダジニル - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (E40)

【化 5 4】



40

【0279】

2 - [(フェニルメチル)オキシ] - 4 - (1 - ピペリジニルカルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (説明 5 8 に記載したようにして調製することができる。70 mg、0.17 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解した。ジ

50

イソプロピルエチルアミン (0.06 ml、0.34 mmol) および HATU (131 mg、0.34 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌して、次に 4 - ピリダジンアミン (32.7 mg、0.34 mmol) を加えた。溶液を 90 分間攪拌し、溶媒を真空で除去して残渣を MDAP により精製し、表題化合物を白色固体として得た。30 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 485

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.20 - 1.72 (6H, m)、2.97 - 3.10 (2H, m)、3.45 - 3.73 (2H, m)、5.36 (2H, s)、7.23 - 7.43 (5H, m)、7.48 (2H, d, J = 6.78 Hz)、7.91 - 8.10 (2H, m)、9.08 (1H, d, J = 5.77 Hz)、9.27 (1H, d, J = 1.76 Hz)、10.94 (1H, br. s.)。

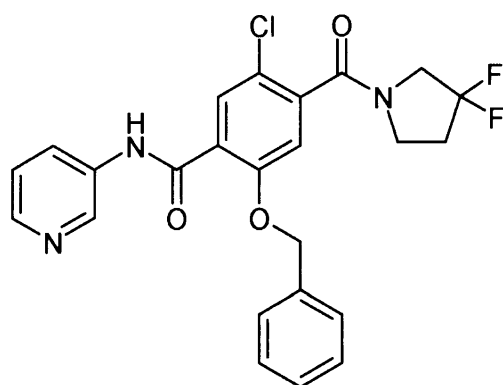
10

【0280】

実施例 41

5 - クロロ - 4 - [(3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E41)

【化55】



20

【0281】

5 - クロロ - 4 - [(3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 65 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.23 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.46 mmol)、HATU (156 mg、0.41 mmol) および 3 - アミノピリジン (25.7 mg、0.27 mmol) を加えた。該溶液を 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去するとゴム状物が生じた。MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。65 mg。

30

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 472

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.41 - 2.60 (2H, m)、3.39 (1H, t, J = 7.40 Hz)、3.59 (1H, t, J = 12.42 Hz)、3.75 (1H, t, J = 7.53 Hz)、3.93 (1H, t, J = 13.18 Hz)、5.28 (2H, s)、7.26 - 7.43 (5H, m)、7.49 (2H, d, J = 6.53 Hz)、7.77 (1H, d, J = 2.01 Hz)、8.09 (1H, d, J = 8.78 Hz)、8.30 (1H, dd, J = 4.77, 1.25 Hz)、8.71 (1H, d, J = 2.26 Hz)、10.48 (1H, d, J = 8.03 Hz)。

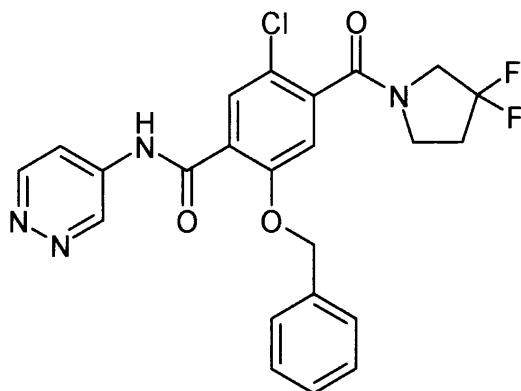
40

【0282】

実施例 42

5 - クロロ - 4 - [(3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E42)

【化56】



10

【0283】

5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 6 5 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.23 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.46 mmol)、HATU (156 mg、0.41 mmol) および 4 - ピリダジンアミン (26.0 mg、0.27 mmol) を加えた。該溶液を 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去してMDAPにより精製し、表題化合物を白色固体として得た。68 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m/z [$M+H$] $^{+}$ 473

^1H NMR (DMSO - d_6) : 2.40 - 2.60 (2 H、m)、3.37 - 3.43 (1 H、m)、3.52 - 3.67 (1 H、m)、3.75 (1 H、t、 $J=7.53$ Hz)、3.93 (1 H、t、 $J=13.05$ Hz)、5.27 (2 H、s)、7.29 - 7.45 (5 H、m)、7.47 (1 H、s)、7.78 (1 H、d、 $J=3.01$ Hz)、8.01 (1 H、dd、 $J=5.77$ 、 2.51 Hz)、9.08 (1 H、d、 $J=5.77$ Hz)、9.26 (1 H、d、 $J=1.51$ Hz)、10.92 (1 H、br. s.)。

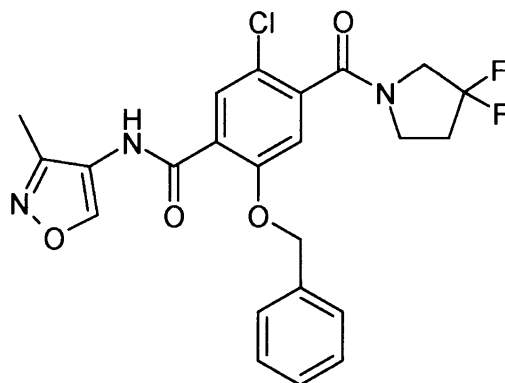
【0284】

30

実施例 43

5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - N - (3 - メチル - 4 - イソオキサゾリル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンズアミド (E 43)

【化57】



40

【0285】

5 - クロロ - 4 - [(3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 6 5 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.23 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶

50

液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.46 mmol)、HATU (156 mg、0.41 mmol) および 3-メチル-4-イソオキサゾールアミン (26.8 mg、0.27 mmol) を加えた。溶液を 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。65 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 476

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.94 (3H, d, J = 3.26 Hz)、2.40 - 2.60 (2H, m)、3.40 (1H, t, J = 7.28 Hz)、3.54 - 3.68 (1H, m)、3.75 (1H, t, J = 7.53 Hz)、3.93 (1H, t, J = 13.18 Hz)、5.28 (2H, s)、7.32 - 7.45 (4H, m)、7.51 (2H, d, J = 6.78 Hz)、7.81 (1H, s)、9.16 (1H, s)、9.97 (1H, br. s.)。

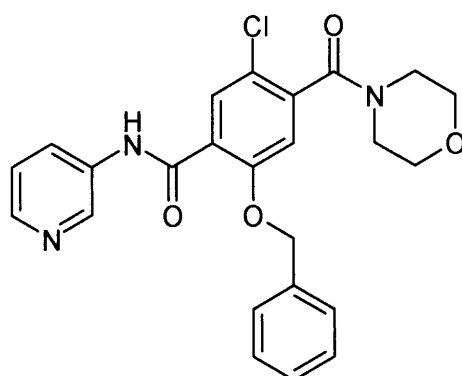
10

【0286】

実施例 4 4

5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ] - N - 3 - ピリジニルベンズアミド (E 4 4)

【化 5 8】



20

【0287】

5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]安息香酸 (説明 6 7 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.24 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.48 mmol)、HATU (164 mg、0.43 mmol) および 3 - アミノピリジン (27.0 mg、0.29 mmol) を加えた。溶液を 72 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、MDAP により精製して表題化合物を白色固体として得た。55 mg。

30

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 452

¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.14 (2H, t, J = 4.52 Hz)、3.54 (2H, t, J = 3.51 Hz)、3.62 - 3.72 (4H, m)、5.21 - 5.33 (2H, m)、7.29 - 7.41 (5H, m)、7.49 (2H, d, J = 6.53 Hz)、7.74 (1H, s)、8.05 - 8.14 (1H, m)、8.30 (1H, dd, J = 4.52, 1.25 Hz)、8.71 (1H, d, J = 2.51 Hz)、10.47 (1H, s)。

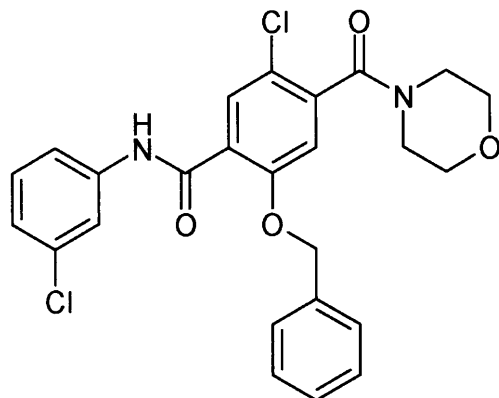
40

【0288】

実施例 4 5

5 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル)オキシ]ベンズアミド (E 4 4)

【化 5 9】



10

【0289】

5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 6 7 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.24 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.48 mmol)、HATU (164 mg、0.43 mmol) および 3 - クロロアニリン (0.03 ml、0.29 mmol) を加えた。該溶液を 2 時間攪拌して溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、Isolute、1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサン)、表題化合物を白色固体として得た。55 mg。

20

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H]⁺ 485 / 487

¹H NMR (クロロホルム - d) : 3.18 - 3.43 (2 H、m)、3.56 - 3.69 (1 H、m)、3.70 - 3.86 (4 H、m)、3.88 - 4.00 (1 H、m)、5.16 - 5.27 (2 H、m)、7.03 (1 H、d、J = 7.78 Hz)、7.08 - 7.20 (4 H、m)、7.53 (5 H、s)、8.35 (1 H、s)、9.85 (1 H、s)。

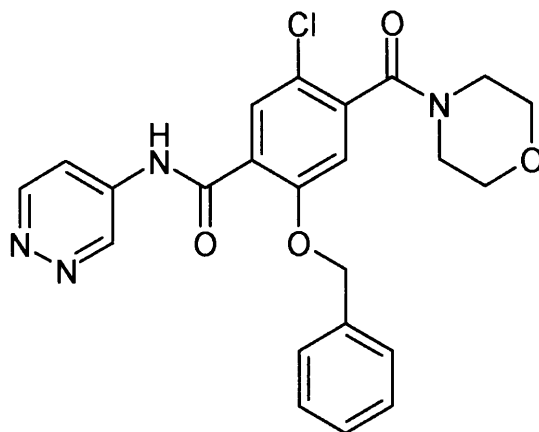
【0290】

実施例 4 6

5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 4 - ピリダジニルベンズアミド (E 4 6)

30

【化 6 0】



40

【0291】

5 - クロロ - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) - 2 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (説明 6 7 に記載したようにして調製することができる。90 mg、0.24 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml、0.48 mmol)、HATU (164 mg、0.43 mmol)

50

1) および 4 - アミノピリダジン (26.8 mg、0.29 mmol) を加えた。溶液を 2 時間攪拌して溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して (SiO₂、Isolute、1:1 酢酸エチル/シクロヘキサン)、表題化合物を白色固体として得た。71 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 453

¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.13 (2H, t, J = 4.77 Hz)、3.51 - 3.59 (2H, m)、3.62 - 3.73 (4H, m)、5.25 (2H, d, J = 4.02 Hz)、7.27 - 7.41 (4H, m)、7.42 - 7.52 (2H, m)、7.74 (1H, s)、8.00 (1H, dd, J = 5.77、2.76 Hz)、9.07 (1H, d, J = 5.77 Hz)、9.24 (1H, d, J = 1.76 Hz)。

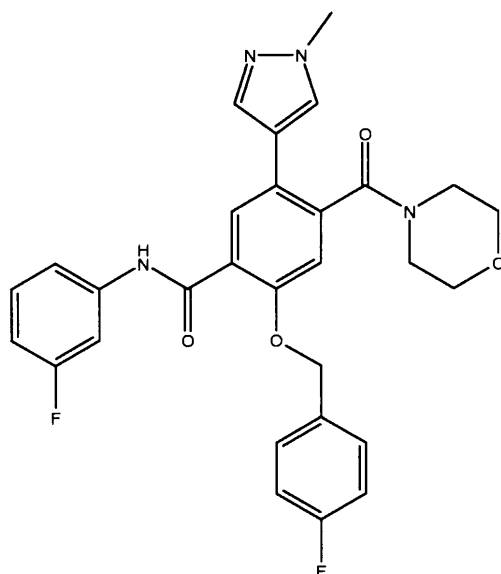
10

【0292】

実施例 47

2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - N - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ベンズアミド (E47)

【化 61】



20

30

【0293】

2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) 安息香酸 (150 mg、0.341 mmol) (説明 68 に記載したようにして調製することができる) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 中の溶液に、EDC (98 mg、0.512 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (55.8 mg、0.410 mmol)、DIPEA (0.119 mL、0.683 mmol)、3 - フルオロアニリン (0.049 mL、0.512 mmol) を加えて、混合物を室温で終夜攪拌した。有機物質を蒸発させ、MDAP を使用して残渣を精製し、表題化合物を得た。収量 : 85 mg

40

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ 533

¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 2.85 - 3.19 (3H, m) 3.40 - 3.66 (2H, m) 3.65 - 3.90 (3H, m) 3.94 - 4.07 (3H, m) 5.28 (2H, s) 6.74 - 6.87 (2H, m) 7.14 (1H, s) 7.17 - 7.30 (3H, m) 7.31 - 7.42 (1H, m) 7.57 (2H, dd, J = 8.28、5.27 Hz) 7.66 (1H, s) 7.74 (1H, s) 8.41 (1H, s) 9.93 (1H, s)

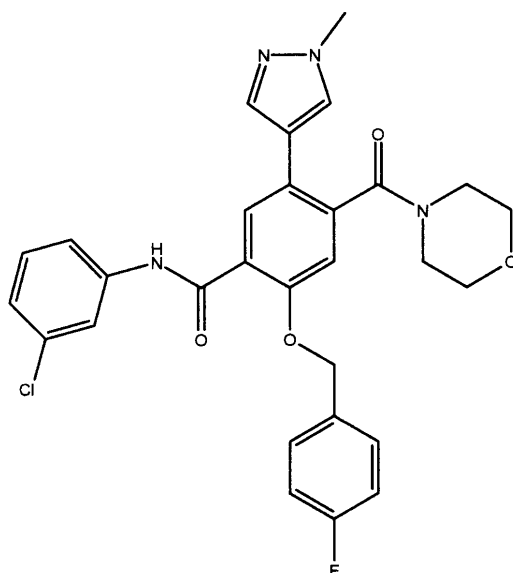
【0294】

実施例 48

50

N - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ベンズアミド (E 4 8)

【化 6 2】



10

20

【 0 2 9 5 】

2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) 安息香酸 (1 5 0 m g 、 0 . 3 4 1 m m o l) (説明 6 8 に記載したようにして調製することができる) の N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 m L) 中の溶液に、EDC (9 8 m g 、 0 . 5 1 2 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (5 5 . 8 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l) 、 DIPEA (0 . 1 1 9 m L 、 0 . 6 8 3 m m o l) 、 3 - クロロアニリン (0 . 0 5 4 m L 、 0 . 5 1 2 m m o l) を加えて、混合物を室温で終夜攪拌した。有機物質を蒸発させ、MDAPを使用して残渣を精製し、表題化合物を得た。収量：5 8 m g

MS (エレクトロスプレー) : m / z [M + H] + 5 4 9

30

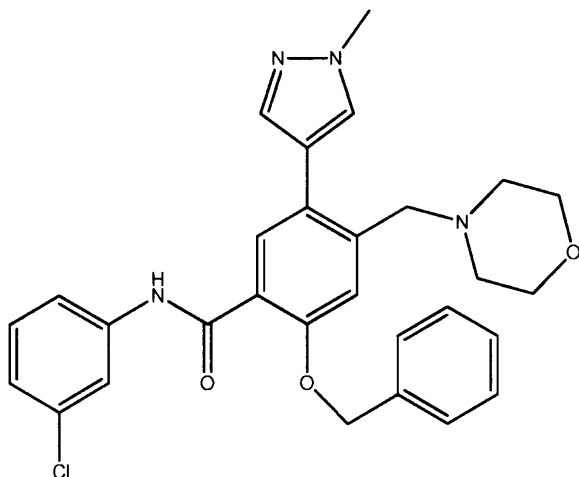
¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) p p m 2 . 8 0 - 3 . 1 5 (3 H 、 m) 3 . 5 7 (2 H 、 d 、 J = 1 0 . 5 4 H z) 3 . 6 2 - 3 . 8 8 (3 H 、 m) 3 . 9 7 (3 H 、 s) 5 . 2 3 (2 H 、 s) 6 . 9 6 - 7 . 1 2 (2 H 、 m) 7 . 1 2 - 7 . 3 0 (6 H 、 m) 7 . 5 3 (2 H 、 d d 、 J = 8 . 5 3 、 5 . 2 7 H z) 7 . 5 9 - 7 . 7 3 (2 H 、 m) 8 . 3 7 (1 H 、 s)

【 0 2 9 6 】

実施例 4 9

2 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (E 4 9)

【化 6 3】



10

【0297】

マイクロ波バイアル中で、2-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-N-(3-クロロフェニル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド(400mg、0.775mmol)(説明68に記載したようにして調製することができる)の1,4-ジオキサン(5mL)中の溶液に、テトラキス(53.8mg、0.047mmol)、炭酸ナトリウム(1.551mL、1.551mmol)を加え、バイアルを封じて、マイクロ波条件下で130℃に30分間加熱した。混合物をビュッヒで減圧下に蒸発させるとゴム状物が生じ、これを、Companionを使用して50~100%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出させて表題化合物を得た。収量：130mg

20

MS(エレクトロスプレー): m/z [M+H]⁺ 518。

¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 2.38-2.59(4H、m) 3.54(2H、s) 3.67-3.78(4H、m) 3.98(3H、s) 5.29(2H、s) 7.01(1H、d、J=7.53Hz) 7.14(1H、t、J=8.28Hz) 7.21-7.35(4H、m) 7.47-7.58(4H、m) 7.61(1H、s) 7.72(1H、s) 8.28(1H、s) 10.02(1H、s)。

30

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 2.34(4H、br.s.) 3.41-3.64(6H、m) 3.88(3H、s) 5.31(2H、s) 7.13(1H、s) 7.25-7.41(5H、m) 7.46-7.57(3H、m) 7.66(2H、d、J=3.01Hz) 7.76(1H、br.s.) 7.94(1H、s) 10.32(1H、s)

【0298】

実施例50

2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド、塩酸塩(E50)

2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロフェニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド(43mg、0.083mmol)(実施例49に記載したようにして調製することができる)のメタノール(3mL)中の溶液に、過剰の1,4-ジオキサンHCl溶液(1mL、11.69mmol)を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ビュッヒで減圧下に蒸発させる淡黄色固体が得られた。エーテル(5mL)を加えて固体を粉碎し、固体を濾別して表題化合物を淡黄色固体として得た。収量：44mg

40

¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) ppm 3.02(2H、br.s.) 3.65(2H、s) 3.92(4H、br.s.) 3.97-4.13(3H、m) 4.54(2H、s) 5.47(2H、s) 7.07(1H、dt、J=6.40、2.20Hz) 7.13-7.25(2H、m) 7.37-7.51(4H、m) 7.6

50

0 (2 H、d、J = 5.27 Hz) 7.82 (1 H、s) 7.90 - 8.01 (3 H、m)

【0299】

実施例 5 1

2 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリノメチル) ベンズアミド、マレイン酸塩 (E 5 1)

2 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロフェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (モルホリノメチル) ベンズアミド (43 mg、0.083 mmol) (実施例 4 9 に記載したようにして調製することができる) のメタノール (3 mL) 中の溶液に、AH10119 マレイン酸塩 (9.65 mg、0.083 mmol) を加えて、混合物を室温で 1 時間攪拌した。該溶液をビュッヒで減圧に蒸発させるとゴム状物が生じ、エーテル (5 mL) を加えてこれを粉碎し、表題化合物を白色固体として得た。収量：34 mg

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ + 518。

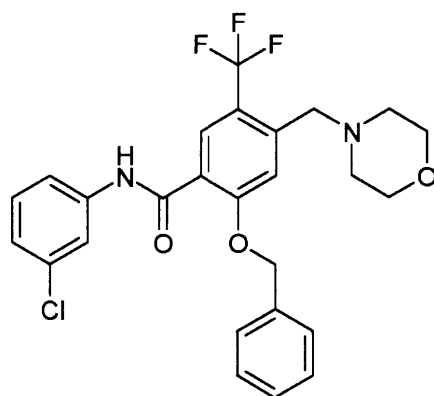
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 2.63 (4 H、br. s.) 3.65 (4 H、br. s.) 3.74 - 3.96 (5 H、m) 5.32 (2 H、s) 6.20 (2 H、s) 7.13 (1 H、d、J = 7.03 Hz) 7.26 - 7.45 (5 H、m) 7.45 - 7.59 (3 H、m) 7.66 (2 H、s) 7.76 (1 H、br. s.) 7.94 (1 H、s) 10.35 (1 H、s)

【0300】

実施例 5 2

2 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロフェニル) - 4 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E 5 2)

【化 6 4】



【0301】

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (説明 5 0 に記載したようにして調製することができる。270 mg、0.683 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中の溶液に、DIPEA (0.239 mL、1.366 mmol)、3 - クロロアニリン (72.0 μl、0.683 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (112 mg、0.819 mmol) および EDC (262 mg、1.366 mmol) を加えた。該溶液を 3 時間攪拌して、次に EtOAc (20 mL) と水 (15 mL) とに分配した。有機層を分離して、さらに水 (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥して (MgSO₄) 溶媒を除去した。カラムにより精製して (SiO₂、Isolute、3 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / EtOAc)、生成物を白色固体として得た。205 mg。

MS (エレクトロスプレー) : m/z [M+H]⁺ + 505

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.27 - 2.40 (4 H、m)、3.30 - 3.39 (4 H、m)、3.64 (6 H、m)、5.36 (2 H、s)、7.14 (1 H、dd

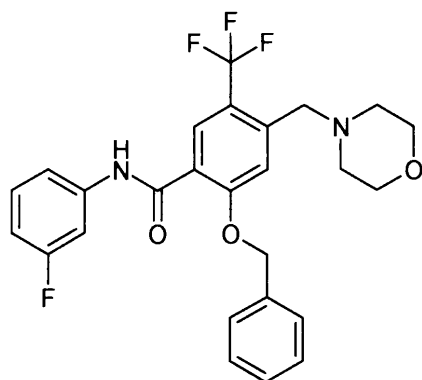
、 $J = 8.03$ 、 1.25 Hz ）、 $7.27 - 7.43$ （ 4 H 、 m ）、 7.52 （ 3 H 、 d 、 $J = 6.78 \text{ Hz}$ ）、 7.60 （ 1 H 、 s ）、 7.73 （ 1 H 、 s ）、 7.93 （ 1 H 、 s ）、 10.37 （ 1 H 、 s ）。

【0302】

実施例 53

2 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (E53)

【化65】



10

【0303】

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸（ 270 mg 、 0.683 mmol ）の N, N - ジメチルホルムアミド（ DMF ）（ 5 mL ）中の溶液に、 DIPEA （ 0.239 mL 、 1.366 mmol ）、3 - フルオロアニリン（ 0.086 mL 、 0.888 mmol ）、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール（ 112 mg 、 0.819 mmol ）および EDC （ 262 mg 、 1.366 mmol ）を加えた。該溶液を3時間攪拌し次に EtOAc （ 20 mL ）と水（ 15 mL ）とに分配した。有機層を分離して、さらに水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥して（ MgSO_4 ）および溶媒を除去した。カラムにより精製して（ SiO_2 、 Isolute 3 : 1 ~ 1 : 1 シクロヘキサン / EtOAc ）、生成物を白色固体として得た。 133 mg 。

20

MS （エレクトロスプレー）： m/z [$M + H$] $^+ 489$

^1H NMR（クロロホルム - d ）： $2.46 - 2.59$ （ 4 H 、 m ）、 $3.62 - 3.83$ （ 6 H 、 m ）、 5.33 （ 2 H 、 s ）、 $6.70 - 6.82$ （ 1 H 、 m ）、 $6.82 - 6.92$ （ 1 H 、 m ）、 $7.10 - 7.23$ （ 2 H 、 m ）、 $7.47 - 7.60$ （ 5 H 、 m ）、 7.71 （ 1 H 、 s ）、 8.62 （ 1 H 、 s ）、 9.89 （ 1 H 、 $br. s.$ ）。

30

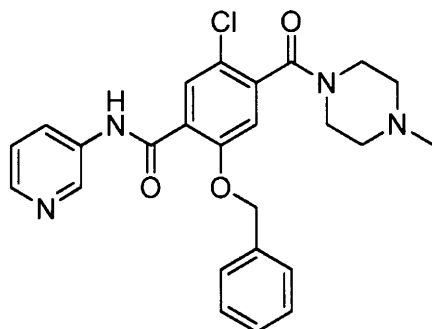
【0304】

実施例 54

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - N - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (E54)

40

【化 6 6】



10

【0305】

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)安息香酸 (D76 に記載したようにして調製することができる) (108 mg、0.278 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中の溶液に、DIP EA (0.97 mL、0.555 mmol)、3 - アミノピリジン (39.2 mg、0.417 mmol) および 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAt) (45 mg、0.333 mmol) および EDC (96 mg、0.5 mmol) を加えた。溶液を終夜攪拌した。溶媒を真空で除去して残渣をMDAPにより精製して (tatan、高pH、25分作動) 白色固体を得た (33 mg、収率9%)。

20

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 2.21 (3H、s)、2.24 - 2.26 (2H、m)、2.38 - 2.41 (2H、m)、3.11 - 3.14 (2H、m)、3.63 - 3.67 (2H、m)、5.27 (2H、s)、7.30 - 7.37 (5H、m)、7.48 - 7.50 (2H、m)、7.73 (1H、s)、8.08 - 8.10 (1H、m)、8.29 - 8.30 (1H、m)、8.69 - 8.72 (1H、m)、10.44 (1H、s)。

LCMS : $\text{MH}^+ = 465.3$

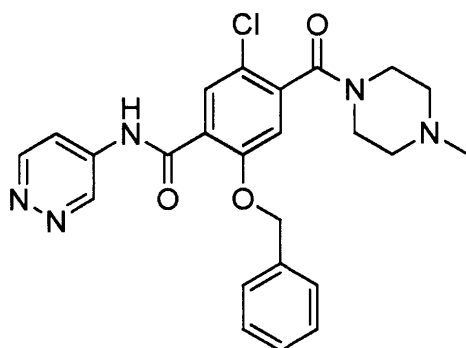
【0306】

実施例 55

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - N - (ピリダジン - 4 - イル) ベンズアミド (E55)

30

【化 6 7】



40

【0307】

実施例 55 は、当業者に知られた改変を有する異なった出発原料を使用して、実施例 54 で記載した手順にしたがって調製することができる。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 2.21 (3H、s)、2.24 - 2.28 (2H、m)、2.37 - 2.40 (2H、m)、3.12 - 3.13 (2H、m)、3.65 - 3.66 (2H、m)、5.26 (2H、s)、7.31 - 7.39 (5H、m)、7.46 - 7.48 (1H、m)、7.75 (1H、s)、8.01 - 8.303 (1H、m)、9.09 (1H、d、 $J = 4$)、9.27 (1H、d、 $J = 4$)、10.

50

93 (1H, s)。

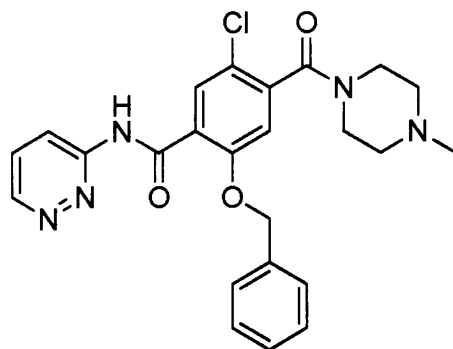
LCMS: $MH^+ = 466.3$

【0308】

実施例 56

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)
- N - (ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド (E56)

【化68】



10

【0309】

実施例 56 も、当業者に知られた改変を有する異なった出発原料を使用して、実施例 54 で記載した手順にしたがって調製することができる。

20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.20 (3H, s), 2.23 - 2.25 (2H, m), 2.36 - 2.41 (2H, m), 3.11 - 3.13 (2H, m), 3.63 - 3.67 (2H, m), 5.33 (2H, s), 7.30 - 7.35 (4H, m), 7.49 - 7.50 (2H, m), 7.74 - 7.76 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.41 - 8.43 (1H, m), 9.01 - 9.03 (1H, m), 11.28 (1H, s)。

LCMS: $MH^+ = 466.2$

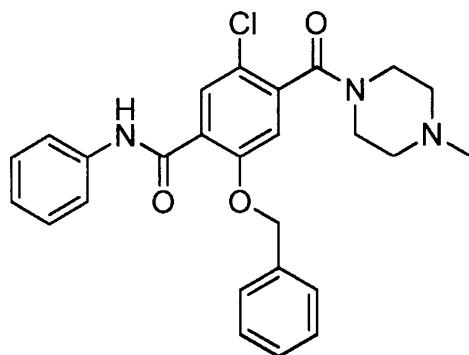
【0310】

実施例 57

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)
- N - フェニルベンズアミド (E57)

30

【化69】



40

【0311】

実施例 57 は、当業者に知られた改変を有する異なった出発原料を使用することにより、実施例 54 に記載した手順にしたがって調製することができる。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.14 - 3.16 (2H, m), 3.54 - 3.56 (2H, m), 3.66 - 3.69 (4H, m), 5.27 (2H, s), 7.06 - 7.10 (1H, m), 7.29 - 7.38 (6H, m), 7.51 (2H, d, $J = 4$), 7.58 (2H, d, $J = 8$), 7.73 (1H, s), 10.23 (1

50

H、s)。

LCMS: MH⁺ = 451.2

【0312】

生物学的データ

上で述べたように、本発明の化合物は、LRRK2阻害剤であり、LRRK2により媒介される疾患の治療に有用である。本発明の化合物の生物学的活性は、候補化合物のLRRK2阻害剤としての活性を決定するための任意の適当なアッセイならびに組織およびインビボモデルを使用して決定することができる。

【0313】

6His-Tev-LRRK2(1326-2527)の産生

残基1326~2527をコードするLRRK2のcDNAは、Dundee大学から受け取った(M. Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 407-417に記載されている)。この遺伝子フラグメントを、BamHIおよびNotIの制限部位を使用してpFB-HTb(Invitrogen)中にサブクローニングした。LRRK2プラスミドを、Invitrogenにより記載されたBAC-to-BACプロトコルにしたがってバキュロウイルスゲノム中で組み替えた。ヨトウガ(*Spodoptera frugiperda*)(Sf9)の昆虫細胞中へのトランスフェクションを、Cellfectin(Invitrogen)を使用して製造業者のプロトコルにしたがって実施した。Sf9細胞を、Excel 420(SAFC Biosciences)の成長培地中で、27℃、震盪フラスコ中80rpmで、バイオリアクターに接種するために十分な量になるまで成長させた。細胞を、作業体積100リットルのバイオリアクター(Applikon)中27℃で、40%溶解した酸素および60~150rpmの攪拌速度で、必要量の細胞濃度約4×10⁶細胞/mlが得られるまで成長させた。昆虫細胞にバキュロウイルスを感染多重度(MOI)3で感染させた。培養を発現期まで48時間継続した。感染した細胞を、成長培地から2500×gでVialuge(Carr)連続遠心分離器を使用して80リットル/時間の流速で遠心分離により取り出した。細胞ペレットを直ちに凍結し、続いて精製のために供給した。

【0314】

100gのペレットを、水浴中27℃で200mlの細胞溶解緩衝液/緩衝液A(50mmolトリスHCl、pH8.5、300mmol NaCl、1mmol DTT、10%グリセリン、1ml/Lのcalbiochemの完全プロテアーゼ阻害剤カクテルおよびベンゾナーゼ(20μl/300ml))を用いて解凍させた後、氷上で100mlごとにdounceホモジナイザーで20ストロークを使用してホモジナイズした。次に懸濁液を100,000×gで90分間、4℃で遠心分離した。

【0315】

溶解産物を不溶性ペレットからデカントして、10カラム体積の緩衝液Aで予め平衡させてある5mlのhisHPカラム上に装填した(1サイクル量につき1.5ml/分)。次にカラムを、10カラム体積の緩衝液A、10カラム体積の緩衝液B(緩衝液A+1M NaCl)および10カラム体積の緩衝液C(緩衝液A+20mmolイミダゾール)で洗浄した。次にカラムを、15カラム体積の緩衝液D(緩衝液A+300mmolイミダゾール)で溶出して、各2.5mlの分画を収集した。全ての洗浄および溶出を2.5ml/分で実施した。

【0316】

関心のあるタンパク質を含有することをSDS-PAGEにより確認した分画を溜めて、緩衝液E(50mMトリスHCl、pH8.5、300mM NaCl、10%グリセリン、1mM DTT)で予め平衡させた320mlのSEC Superdex 200pgカラム上に直接装填した。カラムに1.2カラム体積の緩衝液Eを3ml/分で装填して溶出し、各2mlの分画を収集した。SDS-PAGEにより関心のあるタンパク質を含有すると確認された分画を活性について試験した。

【0317】

ビオチン - L R R K t i d e の産生

このペプチド(ビオチン - R L G R D K Y K T L R Q I R Q G N T K Q R - O H)を、A C T 3 5 7 M P S ペプチド合成機による F M O C 固相ペプチド合成を使用して 0 . 2 m M 規模で組み立てた。生じた粗ペプチドをトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：水が 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 の混合物を使用して樹脂から切断した。切断した粗ペプチドを、逆相 H P L C により、0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水中 0 . 1 % のトリフルオロ酢酸 / アセトニトリルの 5 ~ 3 5 % グラジエントで溶出して精製した。

【 0 3 1 8 】

G S T - P S - モエシン (4 0 0 - 5 7 7) 産生

ヒトモエシンのフラグメント (4 0 0 ~ 5 7 7) を、ヒトモエシンをコードする全長 c D N A クローン (M . J a l e e l e t a l . , 2 0 0 7 , B i o c h e m J , 4 0 5 : 4 0 7 - 4 1 7 に記載されている) をテンプレートとして使用して P C R により増幅した。フラグメントを B a m H I および X h o I 制限部位を使用して p G E X 6 P 1 (A m e r s h a m) 中にサブクローニングした。モエシンプラスミドを発現させるために B L 2 1 * (D E 3) というコンピテントな細胞 (I n v i t r o g e n) 中に形質転換した。

【 0 3 1 9 】

形質転換された細胞を、3 7 ° の L B 培地 (1 0 g / L トリプトン、5 g / L 酵母抽出物、1 0 g / L N a C l) 中で培養した。培養が光学密度 (6 0 0 n m) 0 . 5 に達したら、それを 0 . 1 m M I P T G で誘発して、3 0 ° で 2 0 時間培養した。次に細胞を 4 ° で 4 , 4 0 0 r p m 、2 0 分間の遠心分離により収集し、細胞ペレットを - 8 0 ° で貯蔵した。7 0 g の細胞ペレットを、2 8 0 m l の予め冷却した細胞溶解緩衝液 (5 0 m M トリス H C l 、p H 7 . 5 、1 % トリトン X - 1 0 0 、0 . 2 7 M スクロース、5 m M - メルカプトエタノール、1 m l / L C a l b i o c h e m 完全プロテアーゼ阻害剤カクテル、5 0 0 m M N a C l 、1 m M オルトバナジン酸ナトリウム、1 0 m M 2 - グリセロリン酸ナトリウム、5 0 m M N a F 、5 m M ピロリン酸ナトリウム、0 . 1 m g / L リゾチーム、0 . 1 m l / L) に入れて、3 0 分間一定の攪拌をしながら室温で解凍した。次に懸濁液を、氷水浴中のパイレックスビーカー中で、4 0 % 振幅で 5 分間、9 . 9 秒オン / 9 . 9 秒オフのパルスを使用して超音波処理した。超音波処理に続いて、溶解産物を、1 0 0 , 0 0 0 × g で 6 0 分間の遠心分離により清澄化した。

【 0 3 2 0 】

4 本の 5 m l G S T - H P カラムを直列に接続して、1 0 カラム体積の緩衝液 F (5 0 m M トリス / H C l 、p H 7 . 5 、0 . 2 7 M スクロース、5 m M の - メルカプトエタノール、1 m l / L の c a l b i o c h e m 完全プロテアーゼ阻害剤、5 0 0 m M N a C l) で予め平衡させた。清澄化した溶解産物をカラムに 1 m l / 分で装填した。吸収されなかった分画を保留した。次に、1 0 カラム体積の緩衝液 F を 3 m l / 分で使用してカラムを洗浄した (非吸収分画は保留して) 。次にカラムを、緩衝液 G (緩衝液 F に 2 0 m M 還元グルタチオンを加えた) を使用して 2 m l / 分で溶出し、各 1 0 m l の分画を収集した。関心のあるタンパク質を含有する分画を S D S - P A G E を使用して同定して溜めた。

【 0 3 2 1 】

5 0 0 m l の S E C S u p e r d e x 2 0 0 p g カラムを、緩衝液 H (5 0 m M トリス H C l 、p H 6 . 4 、0 . 2 7 M スクロース、5 m M の - メルカプトエタノール、1 5 0 m M N a C l) で予め平衡させた。溜めた分画をカラムに 2 m l / 分で装填した。次にカラムをカラム体積の 1 . 2 倍を超える緩衝液 H で 2 m l / 分で溶出して、各 2 m l の分画を収集した。関心のあるタンパク質を含有する分画を、S D S - P A G E により確認して溜め、活性を試験した。

【 0 3 2 2 】

式 (I) の化合物は、インビトロキナーゼ活性について、非天然、インビトロの基質モエシンおよびより長いビオチン - L R R K t i d e を使用する以下のアッセイにより試験

10

20

30

40

50

することができる。モエシンおよび該ペプチドのより短い変形はJ a l e e lら(2007, Biochem J, 405:307-317)において基質として同定された。

【0323】

L R R K 2 ペプチド基質アッセイ

a) 1:4で逐次希釈した試験化合物100nlを、最高の最終アッセイ濃度30μMで、小体積の384ウェルの黒色プレート中の決まったウェルに加える。100nlのDM SOを対照として決まったウェル中で使用する。

【0324】

b) 3μlの酵素溶液(アッセイ緩衝液中80nMの精製組み替え6His-Tev-L R R K 2(1326~2527):50mM Hepes(pH7.2)、10mM M g C l₂、150mM N a C l、5%グリセリン、0.0025%トリトンX-100および1mM D T T)を決まったウェルに加える。3μlのアッセイ緩衝液を、決まったウェルに100%阻害(非酵素)の対照として加える。

【0325】

c) 室温で30分間インキュベーション後、3μlの基質溶液(アッセイ緩衝液中2μMのピオチン-L R R K t i d eペプチド基質およびKmのA T P)を各ウェルに加える。次にプレートをさらに1~2時間室温でインキュベートする(インキュベーション時間は、異なる酵素バッチで反応速度および線形性に依存して変化する)。

【0326】

d) 6μlの検出溶液(緩衝液(40mM Hepes(pH7.2)、150mM N a C l、0.03%BSA)中、50nMのストレプトアビジンSureLight(登録商標)A P C(Perkin-Elmer)、4nMのEu-W1024標識抗ウサギI g G抗体(Perkin-Elmer)、1:500希釈(希釈はバッチからバッチへに基づいて決める)のPhospho-Ezrin(Thr567)/Radixin(Thr564)/モエシン(Thr558)ポリクローナル抗体(New England Biolabs)および60mMのE D T A)を、各ウェルに加える。次にプレートをさらに2時間室温でインキュベートした後、適当なプレートリーダーで読み取る(励起330nm、発光620nm(Eu)および665nm(APC))。データは、A c t i v i t y B a s eソフトウェア(IDBS)を使用して解析する。

【0327】

L R R K 2 A l p h a S c r e e n脱感作タンパク質基質アッセイ

a) 最高最終アッセイ濃度30μMで1:4逐次希釈した試験化合物100nlを、小体積の384ウェル黒色プレート中で決まったウェルに加える。100nlのDM SOを決まったウェル中で対照として使用する。

【0328】

b) 3μlの酵素溶液(アッセイ緩衝液(50mM Hepes(pH7.2)、10mM M g C l₂、150mM N a C l、5%グリセリン、0.0025%トリトンX-100および1mM D T T)中80nMの精製組み替え6His-Tev-L R R K 2(1326~2527))を決まったウェルに加える。3μlのアッセイ緩衝液を決まったウェルに100%阻害(非酵素)の対照として加える。

【0329】

c) 室温で30分間のインキュベーション後、3μlの基質溶液(アッセイ緩衝液中、200nM G S T - P S - モエシン(400-577)および2mM A T P)を各ウェルに加える。次にプレートを20分間室温でインキュベートする。

【0330】

d) 6μlの検出溶液(緩衝液(50mM Hepes(pH7.5)、250mM N a C l、60mM E D T A、1%PEGおよび0.01%Brij35)中の、1:250希釈のA l p h a L i s aタンパク質A受容体ピーズ(Perkin-Elmer)、1:64希釈のA l p h a L i s aグルタチオン供与体ピーズ(Perkin-Elmer)および1:600希釈(希釈はバッチからバッチへに基づいて決める)のPhos

10

20

30

40

50

pho-Ezrin (Thr 567) / Radixin (Thr 564) / モエシン (Thr 558) ポリクローナル抗体 (New England Biolabs)) を各ウェルに加える。次にプレートを暗所でさらに2時間室温でインキュベートした後、EnVision (商標) プレートリーダーでAlphaScreen HTS Turbo オプションモジュールおよびAlphaScreen設定を用いて読み取る。データは、ActivityBaseソフトウェア (IDBS) を使用して解析する。

【0331】

薬理的データ

実施例1~13、14、17、18、20、22~28および31~57を、LRRK2ペプチド基質アッセイおよび/またはLRRK2 alphascreeen脱感作タンパク質基質アッセイまたは上記の同様なアッセイで試験した。下で挙げるデータは、複数の試験結果の平均pIC50値を表す。下で例示するデータは、試験を実行する人が使用する特定の条件および手順に依存して妥当な変動を有し得ることが理解される。

10

【0332】

実施例1~13、14、17、18、20、23~28、および31~57の化合物は、LRRK2ペプチド基質アッセイで試験してpIC50 5.9を示した。実施例1~13、17、18、20、23、25~27、31~33、37、39、41~51および53~57の化合物は、LRRK2ペプチド基質アッセイで試験してpIC50 7.0を示した。実施例2、5、6、9~12、31、45、47、48および53の化合物は、LRRK2ペプチド基質アッセイで試験してpIC50 8.0を示した。

20

【0333】

実施例22の化合物は、LRRK2ペプチド基質アッセイで試験してpIC50 < 4.6を示した。

【0334】

実施例1~14、17、18、20、22~29、および31~48および54~57の化合物は、LRRK2 alphascreeen脱感作タンパク質基質アッセイで試験して、pIC50 4.6を示した。実施例2、4~7、9~12、17、20、23、26、31~33、39、41、44、45、47、48および55の化合物は、LRRK2 alphascreeenタンパク質基質アッセイで試験してpIC50 6.5を示した。

30

【0335】

実施例49~54の化合物は、LRRK2 alphascreeenタンパク質基質アッセイで試験してpIC50 < 4.6を示した。

【0336】

実施例2、4、7、9、10、11、12、13、17、18、20、23、27、31、32、37、39、42、44、47および48の化合物を、LRRK2ペプチド基質アッセイおよびLRRK2 alphascreeen脱感作タンパク質基質アッセイで試験した。各化合物についての平均pIC50値を添付の表に示す。

【0337】

【表 1】

実施例番号	LRRK2 ペプチド基質アッセイ (p I C 5 0)	LRRK2 a l p h a s c r e e n 脱感作タンパク質基質アッセイ (p I C 5 0)
2	2 8	6 . 6
4	7 . 8	6 . 9
7	7 . 8	6 . 8
9	8	6 . 9
1 0	8 . 2	7 . 0
1 1	8 . 1	7 . 3
1 2	8 . 0	7 . 0
1 3	7 . 1	6 . 1
1 7	7 . 3	6 . 8
1 8	7 . 9	6 . 4
2 0	7 . 2	6 . 7
2 3	7 . 9	6 . 7
2 7	7 . 3	5 . 8
3 1	8 . 2	7 . 3
3 2	7 . 3	6 . 7
3 7	7 . 4	6 . 1
3 9	7 . 8	6 . 5
4 2	7 . 3	6 . 3
4 4	7 . 5	6 . 8
4 7	8 . 0	6 . 9
4 8	8 . 2	7 . 8

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 295/04	(2006.01)	C 0 7 D 295/04	Z
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/50	(2006.01)	A 6 1 K 31/50	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	

(31)優先権主張番号 PCT/CN2010/076557

(32)優先日 平成22年9月2日(2010.9.2)

(33)優先権主張国 中国(CN)

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(72)発明者 ダニエル、アンドレオッティ

イタリア国ベローナ、ピア、アレッサンドロ、フレミング、2、グラクソスミスクライン、ソチエ
タ、ペル、アチオニ

(72)発明者 シュエドン、ダイ

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、ツァン、ジャン、ハイ テク、パーク、ハレイ、
ロード、898、ビルディング、ナンバー3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールア
ンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 アンドリュー、ジョン、イーサートン

イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、980、ケアオブ
、グラクソスミスクライン、グローバル、パテンツ、シーエヌ925.1

(72)発明者 カラムジット、シン、ジャンドウ

イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、980、ケアオブ
、グラクソスミスクライン、グローバル、パテンツ、シーエヌ925.1

(72)発明者 キアン、リウ

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、ツァン、ジャン、ハイ テク、パーク、ハレイ、
ロード、898、ビルディング、ナンバー3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールア
ンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 オリバー、ジェームズ、フィルプス

イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、980、ケアオブ
、グラクソスミスクライン、グローバル、パテンツ、シーエヌ925.1

審査官 瀬下 浩一

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 5

C 0 7 D 2 3 7 / 2 0

C 0 7 D 2 6 1 / 1 4
C 0 7 D 2 9 5 / 0 4
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 6
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 0
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 5
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 P 2 5 / 1 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)