

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5179509号
(P5179509)

(45) 発行日 平成25年4月10日 (2013. 4. 10)

(24) 登録日 平成25年1月18日 (2013. 1. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 37/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

C O 7 D 403/04 C S P

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00

請求項の数 20 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-539701 (P2009-539701)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月28日 (2007. 11. 28)
 (65) 公表番号 特表2010-511655 (P2010-511655A)
 (43) 公表日 平成22年4月15日 (2010. 4. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/062920
 (87) 国際公開番号 W02008/068171
 (87) 国際公開日 平成20年6月12日 (2008. 6. 12)
 審査請求日 平成21年8月6日 (2009. 8. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/873, 625
 (32) 優先日 平成18年12月8日 (2006. 12. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

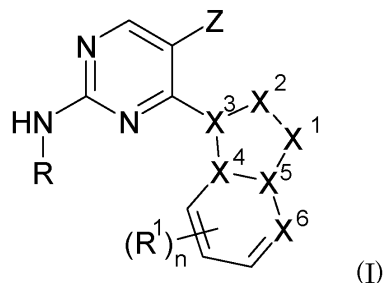
(54) 【発明の名称】 置換ピリミジン類及び JNK モジュレーターとしてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 4 3】



10

〔式中、

X¹ は、N、N-R³、CH-R³、C-R³、又はOであり；X² は、N、NH、N-CH₃、CH、CH₂、CHCH₃ 又はC-CH₃ であり；X³ は、N、C 又はCHであるが、ここで、X¹、X²、及びX³ は、全てが同時にNではなく；X⁴、X⁵ は、それぞれ独立にC、CH又はNであり；X⁶ は、C-R¹ であり；ここで、

20

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の少なくとも 2 個かつ 4 個以下は、N であり；そしてここで、 X^1 と X^2 、 X^2 と X^3 、 X^3 と X^4 、 X^4 と X^5 、 X^5 と X^1 、及び X^5 と X^6 の間の結合は、それぞれ独立に単結合、二重結合のいずれかであるか、又は芳香環を形成してもよく；

R は、 $-(シクロヘキシル)-R^2$ （ここで、シクロヘキシルは、場合により、メチル、フルオロ、クロロ、又はヒドロキシで置換されている）であり；

R^1 は、ハロ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、又は $-Y^1R^4$ であり；

Y^1 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は結合であり；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、アシル、フェニル、又はベンジル（これらのそれぞれは、0～3 個のヒドロキシ又はハロで置換されている）であり；

n は、0、1、又は 2 であり；

R^3 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、又は $-Y^2-Y^3-Y^4-R^5$ であり；ここで、

Y^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は結合であり；

Y^3 は、 C_{1-6} アルキレン又は結合であり；

Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-NH$
 SO_2- 、 $-SO_2NH-$ 、又は結合であり；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリルであり、ここで、 R^5 は、場合により $-OH$ 又は $-NHR^a$ で置換されており；そして各 R^a は、独立に H 又は C_{1-6} アルキルであり；

R^8 は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-COOR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONR^aR^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロ、又は $-CN$ であり；

Z は、水素、ハロ、 C_{1-12} アルキル、又は NH_2 である」で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩；

ここで、ヘテロシクリルは、1 個、2 個、又は 3 個若しくは 4 個のヘテロ原子（窒素、酸素又は硫黄から選択される）を取り込んでいる、1～3 個の環よりなる、一価の飽和残基を意味する。

【請求項 2】

X^1 が、N、 $N-R^3$ 、 $C-R^3$ 、又は O であり；

X^2 が、N、NH、 $N-CH_3$ 、CH 又は $C-CH_3$ であり；

X^3 が、N 又は C であるが、ここで、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、全てが同時に N ではなく；そして

X^4 、 X^5 が、それぞれ独立に C 又は N である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X^3 が、N であり、そして X^1 が、 CR^3 である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、OH である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、ベンジルオキシであり、そして n が、1 である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

X^2 が、N である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が、 $-Y^2-Y^3-Y^4-R^5$ であり、そしてここで、 Y^2 が、 $-C(O)NR^a$

10

20

30

40

50

ーであり、R^aが、Hであり、そしてY³が、C₁ - ₆ アルキレンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

Y⁴が、-SO₂-である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

R⁵が、C₁ - ₆ アルキルである、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

Y⁴が、-S-である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

R⁵が、C₁ - ₆ アルキルである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項12】

Y⁴が、結合であり、そしてR⁵が、C₁ - ₆ アルキルである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

R¹が、-CNである、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

下記：

4-[4-(4-ベンジルオキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-ブromoインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

20

4-[4-(4-フルオロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-メトキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-シアノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-(2-ヒドロキシプロパ-2-イル)-インドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

30

4-[4-(4-ヒドロキシメチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(5-メトキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

[4-(4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-モルホリン-4-イル-メタノン；

4-[4-(4-アミノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル；

40

4-[4-(3-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(6-メチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

4-[4-(4-ベンジルスルファニルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール；

1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル；

1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H

50

－インドール－４－カルボン酸；

４－〔４－（４－ベンジルスルホニル－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ〕シクロヘキサノール；

４－〔４－（７－メトキシ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－ピリミジン－２－イルアミノ〕－シクロヘキサノール；

４－〔４－（７－メトキシベンゾ〔d〕イソオキサゾール－３－イル）－ピリミジン－２－イルアミノ〕－シクロヘキサノール；

４－〔４－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－ピリミジン－２－イルアミノ〕－シクロヘキサノール；

４－〔４－（４－メトキシインダゾール－１－イル）－ピリミジン－２－イルアミノ〕－シクロヘキサノール；

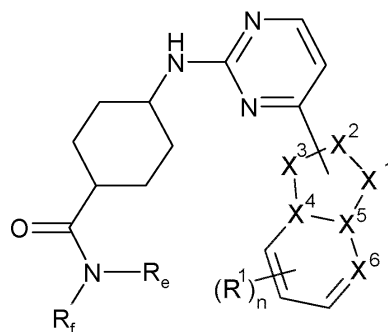
（１－〔２－（４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－ピリミジン－４－イル〕－１Ｈ－インダゾール－４－イルオキシ）アセトニトリル；及び

N－（１－〔２－（４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－ピリミジン－４－イル〕－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－イソブチルアミド
よりなる群から選択される化合物。

【請求項１５】

式（I'）：

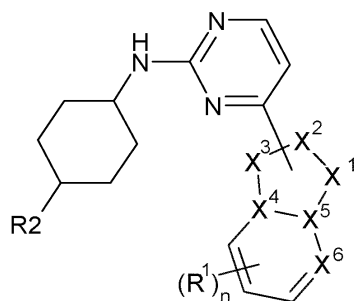
【化４４】



(I')

で示される化合物の製造方法であって、式（V'）：

【化４５】



(V')

で示される化合物を対応するカルボン酸に加水分解する工程、及び該カルボン酸をヒドロキシルC₁－₆アルキル、C₁－₆アルコキシ、C₁－₆アルキル、C₃－₁₀シクロアルキル、ヘテロアルキル、C₁－₆アルキルスルホニル又はC₁－₆アルキルスルフィニルアミンとカップリングさせる工程を含む方法〔ここで、R²は、COOMt又はCOOE tであり、R_e及びR_fは、独立に水素、ヒドロキシルC₁－₆アルキル、C₁－₆アルコキシ、C₁－₆アルキル、C₃－₁₀シクロアルキル、ヘテロアルキル、C₁－₆アルキルスルホニル又はC₁－₆アルキルスルフィニルであり、そしてX¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶及びR¹は、請求項１と同義である〕。

【請求項 16】

請求項 1～14 のいずれか一項記載の化合物及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

治療活性物質として使用するための請求項 1～14 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

c-Jun N末端キナーゼ介在性疾患の治療及び／又は予防処置用の医薬の製造のための請求項 1～14 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 19】

c-Jun N末端キナーゼ介在性疾患が、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、神経性疾患、又は癌である、請求項 18 記載の使用。 10

【請求項 20】

c-Jun N末端キナーゼ介在性疾患が、慢性関節リウマチ、喘息、II型糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病又は卒中である、請求項 18 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、c-Jun N末端キナーゼ（JNK）を調節する方法、及び複素環化合物でJNKを調節することにより軽減できる疾患又は症状に罹患した対象を処置する方法に関する。本発明は更に、新規な複素環化合物及び該化合物を含む医薬組成物に関する。 20

【背景技術】

【0002】

c-Jun N末端キナーゼ（JNK）は、p38及び細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）と共に、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼファミリーの一員である。10種のスプライスバリエントをコードする3種の別個の遺伝子（jnk1、jnk2及びjnk3）が同定されている（Y.T. Ip and R.J. Davis, Curr. Opin. Cell Biol. (1998) 10:205-19）。JNK1及びJNK2は、多種多様な組織で発現するが、一方JNK3は、主としてニューロンで発現し、程度は少ないが心臓及び精巣でも発現する（D.D. Yang et al., Nature (1997) 389:865-70）。JNKファミリーのメンバーは、腫瘍壊死因子α（TNF-α）及びインターロイキン-1β（IL-1β）のような炎症性サイトカイン、更には環境ストレスにより活性化する。JNKの活性化には、その上流のキナーゼのMKK4及びMKK7が、Thr-183及びTyr-185の二重リン酸化により介在している（B. Derijard et al., Cell (1994) 76:1025-37）。MKK4及びMKK7は、外部刺激及び細胞状況に応じて、MEKK1及びMEKK4を包含する多様な上流のキナーゼにより活性化できることが証明されている（D. Boyle et al., Arthritis Rheum (2003) 48:2450-24）。JNKシグナル伝達の特異性は、JNK相互作用タンパク質と呼ばれる足場タンパク質を用いて、キナーゼカスケードの複数の成分を含有するJNK特異的シグナル伝達複合体を形成することにより達成される（J. Yasuda et al., Mol. Cell. Biol. (1999) 19:7245-54）。JNKは、活性化タンパク質-1（AP1）ファミリーの成分であるc-Jun、及びATF2のような転写因子、更にはIRS-1及びBcl-2のような非転写因子を包含する、特異的基質をリン酸化することにより、炎症、T細胞機能、アポトーシス及び細胞生存において重要な役割を演じていることが証明されている（A.M. Manning and R.J. Davis, Nat. Rev. Drug Discov. (2003) 2:554-65）。JNKの過剰活性化は、自己免疫性、炎症性、代謝性、神経性疾患、並びに癌における重要な機序であると考えられている。 30 40

【0003】

慢性関節リウマチ（RA）は、関節の慢性炎症を特徴とする全身性自己免疫疾患である。炎症過程に起因する関節腫脹及び疼痛に加えて、大部分のRA患者は、最終的には消耗性の関節損傷及び変形を起こす。細胞及び動物モデルにおける数系統の説得力ある薬理的及び遺伝学的証拠は、RAの発症機序における活性化JNKの関連性及び重要性を強く 50

示唆している。最初に、JNKの異常活性化は、RA患者からのヒト関節炎の関節 (G. Schett et al, Arthritis Rheum (2000) 43:2501-12) 及び関節炎の動物モデルからの齧歯類の関節炎の関節 (Z. Han et al., J. Clin. Invest. (2001) 108:73-81) の両方において検出された。更に、選択的JNK阻害剤によるJNK活性化の阻害は、ヒト滑膜細胞、マクロファージ及びリンパ球における、炎症性サイトカイン及びMMP産生をブロックした (Z. Han et al., (2001) supra)。重要なことに、アジュバント関節炎のラットにおける (Z. Han et al., (2001) supra) 又はコラーゲン誘導関節炎のマウスにおける (P. Gaillard et al., J Med Chem. (2005) 14:4596-607) 選択的JNK阻害剤の投与は、サイトカイン及びコラゲナーゼ発現を阻害することによって、破壊から関節を効果的に保護し、そして足蹠腫脹を有意に軽減した。更には、JNK2欠乏マウスは、ある程度は関節破壊から保護されたが、受動的なコラーゲン誘導関節炎モデルにおける足蹠腫脹及び炎症にはほとんど効果を示さなかった。これらの試験は、JNK2が、マトリックス分解、炎症及び足蹠腫脹におけるその役割に関して、JNK1と機能的に重複していることを示している。したがって、RAに対する有効な治療には、JNK1及びJNK2活性の両方の複合阻害が必要とされる (Z. Han et al., Arthritis Rheum. (2002) 46:818-23)。

【0004】

喘息は、細胞性炎症過程の存在、及び気道の構造変化に伴う気管支過敏性を特徴とする気道の慢性炎症性疾患である (B. Bradley et al., J. Allergy Clin. Immunol. (1991) 88:661-74)。この障害は、Tリンパ球、好酸球、肥満細胞、好中球及び上皮細胞を包含する、気道内の多くの細胞種により促進されることが証明されている (J. Bousquet et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2000) 161:1720-45)。JNKは、選択的JNK阻害剤を用いる、喘息の細胞及び動物モデルにおける最近の概念実証試験に基づく喘息の有力な治療標的として浮上している (K. Bleas et al., Expert Opin. Emerg. Drugs (2003) 8:71-81)。JNK阻害剤は、活性化ヒト気道平滑筋細胞におけるRANTES産生を有意にブロックすることが証明された ((K. Kujime et al., J. Immunol. (2000) 164:3222-28)。更に重要なことには、JNK阻害剤は、細胞浸潤、炎症、過敏性、平滑筋増殖、及びIgE産生を減少させる、その能力に関して慢性のラット及びマウスモデルにおいて良好な効果を示した (P. Nath et al., Eur. J. Pharmacol. (2005) 506:273-83; P. Eynott et al, Br. J. Pharmacol. (2003) 140:1373-80)。これらの知見は、アレルギー性炎症、過敏性を伴う気道リモデリング過程におけるJNKの重要な役割を示唆している。したがって、JNK活性の遮断は、喘息の処置に有益であることが期待されている。

【0005】

2型糖尿病は、酸化ストレスを伴う慢性の低レベル炎症及び異常脂質代謝の結果としてのインスリン抵抗性及びインスリン分泌障害を特徴とする、最も重篤かつ一般的な代謝疾患である。JNK活性は、肥満及び糖尿病状態下の種々の糖尿病標的組織において異常に上昇していることが報告されている (J. Hirosumi et al., Nature (2002) 420:333-36; H. Kaneto, Expert. Opin. Ther. Targets (2005) 9:581-92)。炎症性サイトカイン及び酸化ストレスによるJNK経路の活性化は、インスリン受容体基質-1 (IRS-1) のSer³⁰⁷でのリン酸化を介してインスリンシグナル伝達を負に制御し、これによってインスリン抵抗性及び耐糖能に寄与する (J. Hirosumi et al., Nature (2002) supra; Y. Lee et al., J. Biol. Chem. (2003) 278:2896-902; Y. Nakatani et al., J. Biol. Chem. (2004) 279:45803-09)。説得力ある遺伝学的証拠は、遺伝性 (ob/ob) 肥満マウス又は食餌性肥満マウスのいずれかと交配させたjnk^{-/-}マウスを用いるエレガントな動物モデル研究によって得られた。JNK1の消失 (JNK1^{-/-}) (JNK2機能は消失 (jnk2^{-/-}) していない) は、肥満マウスを体重増加から保護し、血糖の定常状態レベルを増大させ、そして血漿インスリンレベルを減少させた (J. Hirosumi et al., Nature (2002) supra)。更には、有意な低い血糖レベル及び高い血漿インスリンレベルを包含する、有益な効果は、低分子JNK阻害剤であるCC105 (B. Bennett et al., Curr. Opin. Pharmacol. (2003) 3:420-25) 又はJNK相互作用タンパク質-1 (JIP-1) のJNK結合ドメイン由来のJNK阻害ペプチドI (JIP) (H. Kanet

10

20

30

40

50

o et al., Nat. Med. (2004) 10:1128-32) のいずれかの投与による、遺伝性糖尿病モデル (db/db マウス) において観測された。更に興味深いことに、別の最近の報告 (A. Jaeschke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2005) 102:6931-35) は、JNK2 が、インスリン産生β細胞の自己免疫破壊に起因する1型糖尿病において重要な役割を演じていることを明らかにした。JNK2発現が不足している非肥満糖尿病マウスは、破壊性膵島炎の減少及び糖尿病への疾患の進行の遅れを示したが、これは恐らくTh2表現型に偏った分極のためである。総合すれば、これらの研究は、肥満/2型糖尿病の処置におけるJNK阻害剤の有用性を証明した。

【0006】

アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD) 及び卒中のような神経変性疾患は、シナプス消失、神経細胞の萎縮及び死を特徴とする。c-Jun活性化へのJNK経路は、種々の刺激の誘導による、単離初代胚性神経細胞及び複数の神経細胞株のアポトーシスにおける因果的役割を演じていることが証明されている (D. Bozyczko-Coyne et al., Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. (2002) 1:31-49)。JNKの過剰活性化は、AD患者由来のヒト脳 (J. Pei et al., J. Alzheimers Dis. (2001) 3:41-48) 又は神経変性疾患の動物モデル由来の齧歯類脳切片 (M. Saporito et al., J. Neurochem. (2000) 75:1200-08) において観察された。例えば、リン酸-JNKの増大は、AD患者からの死後脳において検出された。β-アミロイドペプチド投与により誘導されたADの齧歯類モデルにおける、JNK阻害ペプチド (JIP-1ペプチド) の投与は、シナプス可塑性機能障害を妨げた。PDの動物モデル (MPTPモデル) では、リン酸-MKK4及びリン酸-JNKの上昇が、神経細胞死に相伴って観察された。マウスの線条体中へのJNK阻害ペプチド (JIP-1ペプチド) のアデノウイルスによる遺伝子導入は、MPTP介在性JNK、c-Jun及びカスパーゼ活性化を阻害し、よって黒質において神経細胞死をブロックすることにより、行動障害を軽減させた (X. Xia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2001) 98:10433-38)。更に、グルタミン酸興奮毒性により誘導された虚血性卒中の動物モデルでは、JNK3が欠損しているが、JNK1又はJNK2は欠損していないマウスは、カイニン酸 (グルタミン酸受容体アゴニスト) 介在性発作又は神経細胞死に抵抗性であった (D.D. Yang et al., Nature (1997) 389:865-70)。これらのデータは、JNK3が、虚血症状における重要な成分である、グルタミン酸興奮毒性を主として担っていたことを示唆している。総合すると、データは、JNKが、神経細胞死を伴う複数のCNS疾患の格好の標的であることを示唆している。

【0007】

制御されない細胞成長、増殖及び遊走は、無秩序な脈管形成と同調して、悪性腫瘍の形成をもたらす。JNKシグナル伝達経路は、専らアポトーシスにおいて作用するのではなく、最近、AP1活性化に至る持続的JNK活性化が、神経膠腫及びBCL-ABL形質転換Bリンパ芽球のような特異的癌型の細胞生存への寄与に関わっているとされている (M. Antonyak et al., Oncogene (2002) 21:5038-46; P. Hess et al., Nat. Genet. (2002) 32:201-05)。神経膠腫の場合には、増強されたJNK/AP1活性が、大部分の原発性脳腫瘍試料において見られた。形質転換Bリンパ芽球については、BCL-ABLは、JNK経路を活性化し、これが次に抗アポトーシスbcl-2遺伝子の発現をアップレギュレートしたことが証明された。興味深いことに、処置が無効なAML患者において見られる多剤耐性及び過剰増殖は、これらのAML試料中に存在する持続的JNK活性に原因として関係している (L. Cripe et al., Leukemia (2002) 16:799-812)。白血病細胞におけるJNKの活性化は、多剤耐性を担うmdr1及びMRP1のような排出ポンプの誘導発現をもたらした。また、グルタチオン-S-トランスフェラーゼπ及びγ-グルタミルシステインシントラーゼを包含する、酸化ストレスに応じて延命効果を持つ遺伝子もまた、活性化JNK経路によりアップレギュレートされた。したがって、JNKモジュレーターは、種々の疾患及び/又は症状を処置するのに有用である。

【0008】

制御されない細胞成長、増殖及び遊走は、無秩序な脈管形成と同調して、悪性腫瘍の形成をもたらす。JNKシグナル伝達経路は、専らアポトーシスにおいて作用するのではなく、最近、AP1活性化に至る持続的JNK活性化が、神経膠腫及びBCL-ABL形質転換Bリンパ芽球のような特異的癌型の細胞生存への寄与に関わっているとされている (M. Antonyak et al., Oncogene (2002) 21:5038-46; P. Hess et al., Nat. Genet. (2002) 32:201-05)。神経膠腫の場合には、増強されたJNK/AP1活性が、大部分の原発性脳腫瘍試料において見られた。形質転換Bリンパ芽球については、BCL-ABLは、JNK経路を活性化し、これが次に抗アポトーシスbcl-2遺伝子の発現をアップレギュレートしたことが証明された。興味深いことに、処置が無効なAML患者において見られる多剤耐性及び過剰増殖は、これらのAML試料中に存在する持続的JNK活性に原因として関係している (L. Cripe et al., Leukemia (2002) 16:799-812)。白血病細胞におけるJNKの活性化は、多剤耐性を担うmdr1及びMRP1のような排出ポンプの誘導発現をもたらした。また、グルタチオン-S-トランスフェラーゼπ及びγ-グルタミルシステインシントラーゼを包含する、酸化ストレスに応じて延命効果を持つ遺伝子もまた、活性化JNK経路によりアップレギュレートされた。したがって、JNKモジュレーターは、種々の疾患及び/又は症状を処置するのに有用である。

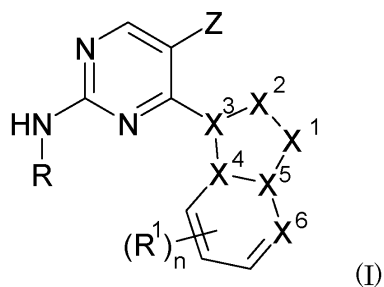
【発明の概要】

【0008】

本発明の1つの態様は、式(I)：

【0009】

【化1】



10

[式中、

X^1 は、N、 $N-R^3$ 、 CHR^3 、 $C-R^3$ 、又はOであり；

X^2 は、N、NH、 $N-CH_3$ 、CH、 CH_2 、 $CHCH_3$ 又は $C-CH_3$ であり；

X^3 は、N、C 又は CH であるが、ここで、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、全てが同時に N ではなく；

X^4 、 X^5 は、それぞれ独立に C、CH 又は N であり；

X^6 は、N 又は $C-R^1$ であり；ここで、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の少なくとも2個かつ4個以下は、N であり；そしてここで、 X^1 と X^2 、 X^2 と X^3 、 X^3 と X^4 、 X^4 と X^5 、 X^5 と X^1 、及び X^5 と X^6 の間の結合は、それぞれ独立に単結合、二重結合のいずれかであるか、又は芳香環を形成してもよく（ただし、化学的に安定な構造が生じる）；

R は、-（シクロヘキシル）- R^2 又は -（フェニル）- R^8 （ここで、シクロヘキシル及びフェニルは、それぞれ場合により、メチル、フルオロ、クロロ、又はヒドロキシで置換されている）であり；

R^1 は、ハロ、ニトロ、-CN、 $-CH_2CN$ 、-OH、-NH₂、-COOH、又は $-Y^1R^4$ であり；

Y^1 は、-O-、-NH-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-NH 30
C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)O-、又は結合であり；

R^4 は、C₁₋₆ アルキル、アシル、フェニル、又はベンジル（これらのそれぞれは、0~3 個のヒドロキシ又はハロで置換されている）であり；

n は、0、1、又は2であり；

R^3 は、H 又は C₁₋₆ アルキルであり；

R^2 は、H、-OH、-SO₂NH₂、=O、-CN、又は $-Y^2-Y^3-Y^4-R^5$ であり；ここで、

Y^2 は、-C(O)-、-C(O)NR^a-、-SO₂-、-O-、-NH-、又は結合であり；

Y^3 は、C₁₋₆ アルキレン又は結合であり；

Y^4 は、-O-、-NR^a-、-S-、-SO₂-、-C(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)-、-NR^aC(O)O-、-NR^aC(O)NR^a-、-NH 40
SO₂-、-SO₂NH-、又は結合であり；

R^5 は、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、ヘテロシクリルであり、ここで、 R^5 は、場合により-OH 又は -NHR^a で置換されており；そして各 R^a は、独立に H 又は C₁₋₆ アルキルであり；

R^8 は、H、C₁₋₆ アルキル、-OR³、-SO₂NH₂、-NHSO₂R³、-COOR³、-SO₂R³、-NH₂、-CONR^aR³、-NHC(O)R³、-CF₃、-NO₂、ハロ、又は -CN であり；

Z は、水素、ハロ、C₁₋₁₂ アルキル、又は NH₂ である] で示される化合物、又は 50

薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【0010】

好ましくは、 X^1 は、N、 $N-R^3$ 、 $C-R^3$ 、又はOであり；

X^2 は、N、NH、 $N-CH_3$ 、CH又は $C-CH_3$ であり；

X^3 は、N又はCであるが、ここで、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、全てが同時にNではなく；そして

X^4 、 X^5 は、それぞれ独立にC又はNである。

【0011】

本発明はまた、医薬組成物、使用方法、及び前述の化合物の製造方法を提供する。

【0012】

本発明の化合物及び組成物は、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、神経性疾患、及び癌のような、c-Jun N末端キナーゼ介在性疾患の治療及び／又は予防に有用である。幾つかの実施態様において、本発明の化合物及び組成物は、慢性関節リウマチ、喘息、II型糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病及び／又は卒中の治療及び／又は予防に有用である。

【0013】

定義

特に断りない限り、明細書及び請求の範囲を包含する本出願において使用される以下の用語は、後述の定義を有する。本明細書及び添付の請求の範囲において使用されるとき、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上特に断りない限り、複数の指示対象を包含することを留意しなければならない。

【0014】

「アルキル」は、1～12個の炭素原子を有する、専ら炭素及び水素原子からなる、一価の直鎖又は分岐の飽和炭化水素残基を意味する。「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子のアルキル基、即ち、 C_1-C_6 アルキルのことをいう。アルキル基の例は、特に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、オクチル、ドデシルを包含する。「分岐アルキル」とは、少なくとも1個の分岐を有するアルキル残基、例えば、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチルのことをいう。同様に、「低級アルコキシ」とは、 $-OR$ の形の残基のことをいい、そして「アシル」とは、 $-C(O)R$ の形の残基のことをいう（ここで、Rは、低級アルキルである）。

【0015】

「アルキレン」は、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和二価炭化水素残基、又は3～6個の炭素原子の分岐の飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンを意味する。

【0016】

「アルキレンジオキシ」は、式： $-O-R-O-$ （ここで、Rは、本明細書中と同義のアルキレンである）の二価の残基を意味する。

【0017】

「アリール」は、単環、二環又は三環式芳香環よりなる、一価の環状芳香族炭化水素残基を意味する。このアリール基は、場合により本明細書中と同義に置換されていてもよい。アリール残基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているフェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾピペラジニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル（これらの部分水素化誘導体を包含する）を包含する。

【0018】

「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する、単環又は二環の一価の飽和炭素環残基を意味する。好ましいシクロアルキルは、 $C_3 - C_7$ 単環式シクロアルキルである。シクロアルキルは、場合により、1個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、それぞれの置換基は、特に断りない限り、それぞれ独立にヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。シクロアルキル残基の例は、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル（これらの部分不飽和誘導体を包含する）を包含する。

【0019】

「シクロアルキルアルキル」は、式： $-R^a - R^b$ （ここで、 R^a は、本明細書中と同義のアルキレンであり、そして R^b は、シクロアルキルである）の残基を意味する。

10

【0020】

「ヘテロアルキル」は、このヘテロアルキルラジカルの結合点が、炭素原子を介するという了解の下で、1個、2個又は3個の水素原子が、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_nR^d$ （ここで、 n は、0～2の整数である）よりなる群から独立に選択される置換基で置換されている、分岐の $C_4 - C_7$ アルキルを包含する、本明細書中と同義のアルキル残基を意味する（ここで、 R^a は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり； R^b 及び R^c は、相互に独立に、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；そして n が、0であるとき、 R^d は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり； n が、1であるとき、 R^d は、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；そして n が、2であるとき、 R^d は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである）。代表例は、特に限定されないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルを包含する。

20

30

【0021】

「ヘテロアリール」は、このヘテロアリールラジカルの結合点が、芳香環上にあるという了解の下で、N、O、又はSから選択される1個、2個、又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、少なくとも1個の芳香環を有する、5～12個の環原子の単環又は二環残基を意味する。このヘテロアリール環は、場合により本明細書中と同義に置換されていてもよい。ヘテロアリール残基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、チエニル、チオフェニル、フラニル、ピラニル、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル（これらの部分水素化誘導体を包含する）を包含する。

40

【0022】

「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハロゲン化物」という用語は、本明細書では互換的に使用されており、そして置換基：フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードのことをいう。

【0023】

「ハロアルキル」は、1個以上の水素が、同一か又は異なるハロゲンで置換されている

50

、本明細書中と同義のアルキルを意味する。典型的なハロアルキルは、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、ペルフルオロアルキル（例えば、 $-\text{CF}_3$ ）を包含する。

【0024】

「ヘテロシクリル」は、1個、2個、又は3個若しくは4個のヘテロ原子（窒素、酸素又は硫黄から選択される）を取り込んでいる、1～3個の環よりなる、一価の飽和残基を意味する。3～8個の環原子を有する、単環式ヘテロシクリルが好ましい。このヘテロシクリル環は、場合により本明細書中と同義に置換されていてもよい。このヘテロシクリル残基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼピニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キヌクリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾアゾリリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルを包含する。

10

【0025】

「場合により置換されている」は、「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」又は「ヘテロシクリル」に伴って使用されるとき、場合により、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、オキソ（即ち、 $=\text{O}$ ）、ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{COX}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{X}^2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、シアノ、ニトロ、及び $-\text{NR}^6\text{R}^7$ （ここで、 m 、 X^1 、 X^2 、 R^4 、及び R^5 は、本明細書中と同義である）から選択される、1個以上の置換基、好ましくは1～4個、そして更に好ましくは1～3個の置換基で独立に置換されている、アリール、フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルを意味する。

20

【0026】

「脱離基」は、有機合成化学において従来からそれに関連した意味を持つ基、即ち、置換反応条件下で置換可能な原子又は基を意味する。脱離基の例は、特に限定されないが、ハロゲン、アルカン-又はアリーレンスルホニルオキシ（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ、及びチエニルオキシなど）、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されているベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシを包含する。

30

【0027】

「場合による」又は「場合により」は、後に記述される事象又は状況が、必ずしも起こらないこと、及びこの記述が、その事象又は状況が起こる場合と起こらない場合とを包含することを意味する。

【0028】

「疾患」及び「病状」は、任意の疾患、症状、症候、障害又は適応症を意味する。

40

【0029】

「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、溶媒が、これと併せて記述される反応の条件下で不活性であることを意味し、これらは例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン又はジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジオキサン、ピリジンを含む。特に断りない限り、本発明の反応に使用される溶媒は、不活性溶媒である。

【0030】

「薬学的に許容しうる」は、これが、一般に安全で非毒性で、かつ生物学的にも他の意

50

味でも不適切でない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、そしてこれが、ヒトへの薬学的使用だけでなく獣医学的使用にも許容しうるということを包含する。

【0031】

ある化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、本明細書中と同義に薬学的に許容しうるものであり、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を持つ塩を意味する。このような塩は、下記を包含する：

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸のような無機酸と形成されるか；又は酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸のような有機酸と形成される酸付加塩；あるいは

10

親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置換されるか；又は有機若しくは無機塩基と配位結合するときに形成される塩。許容しうる有機塩基は、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミンを包含する。許容しうる無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムを包含する。

20

【0032】

好ましい薬学的に許容しうる塩は、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リン酸、酒石酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウムから形成される塩である。

【0033】

「保護基 ("protective group" or "protecting group")」は、合成化学において従来からそれに関連した意味で、多官能基化合物中の1つの反応部位を選択的にブロックする（ある化学反応を、別の非保護反応部位で選択的に行うことができるように）基を意味する。本発明のあるプロセスでは、反応物に存在する反応性窒素及び／又は酸素原子をブロックするのに保護基に頼っている。例えば、「アミノ保護基」及び「窒素保護基」という用語は、本明細書では互換的に使用され、そして合成手順での不適切な反応に対して窒素原子を保護することを目的とした有機基のことをいう。典型的な窒素保護基は、特に限定されないが、トリフルオロアセチル、アセトアミド、ベンジル (Bn)、ベンジルオキシカルボニル (カルボベンジルオキシ、CBZ)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (BOC) を包含する。熟練者であれば、脱離の容易さのため、及び続く反応に耐える能力のための基の選択方法が分かるだろう。

30

【0034】

「対象」は、哺乳動物及び非哺乳動物を意味する。哺乳動物は、特に限定されないが、ヒト；チンパンジーや他の類人猿のような非ヒト霊長類及びサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタのような家畜（農業用）；ウサギ、イヌ、及びネコのような家畜；ラット、マウス、及びモルモットのような齧歯類を包含する実験室動物を包含する、哺乳綱の任意のメンバーを意味する。非哺乳動物の例は、特に限定されないが、鳥類を包含する。「対象」という用語は、特定の年齢又は性別を意味するものではない。

40

【0035】

「治療有効量」は、病状を処置するために対象に投与されるとき、このような病状の処置を達成するのに充分である、ある化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置される病状、重篤度又は処置される疾患、対象の年齢及び相対健康度、投与の経路及び剤形、担当医又は獣医の判断、並びに他の要因に応じて変化しよう。

【0036】

可変部に関するとき「上に定義されるもの」及び「本明細書に定義されるもの」という

50

用語は、参照することにより可変部の広い定義を、更には好ましい、更に好ましい及び最も好ましい定義を（もしあれば）組み込む。

【0037】

病状の「処置する又は処置」は、以下を包含する：

(i) 病状を予防すること、即ち、病状に曝露されているか、又は病状の素因があるかもしれないが、まだ病状に直面していないか、又は病状の症候を示していない対象において、その病状の臨床症候を発現させないこと。

(ii) 病状を阻害すること、即ち、病状又はその臨床症候の進展を止めること、あるいは

(iii) 病状を緩和すること、即ち、病状又はその臨床症候を一時的又は永久的に緩解させること。

10

【0038】

化学反応に関与するとき「処理」、「接触」及び「反応」という用語は、指示及び／又は所望の生成物を製造するために、適切な条件下で2つ以上の試薬を添加又は混合することを意味する。当然のことながら、指示及び／又は所望の生成物が生成する反応は、必ずしも最初に加えた2つの試薬の組合せから直接生じるとは限らない、即ち、最終的に指示及び／又は所望の生成物の形成に至る、混合物として生成する1つ以上の中間体が存在するかもしれない。

【0039】

命名法及び構造

20

一般に、本出願において使用される命名法は、IUPACの体系的命名法の生成のためのBeilstein Instituteのコンピュータ化システムである、AUTONOM（商標）v.4.0に基づく。本明細書に示される化学構造は、ISIS（登録商標）バージョン2.2を用いて作成した。本明細書の構造中の炭素、酸素又は窒素原子上に出現する任意のオープン結合価は、水素原子の存在を示している。

【0040】

ある化学構造中にキラル炭素が存在するときはいつも、その構造により、そのキラル炭素に関連する全ての立体異性体が包含されることが意図されている。

【0041】

本明細書において特定される全ての特許及び刊行物は、その全体が引用例として本明細書に取り込まれる。

30

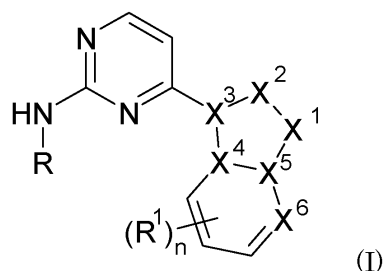
【0042】

一般法

本発明の1つの態様は、式(I)：

【0043】

【化2】



40

[式中、

X¹ は、N、N-R³、C-R³、又はOであり；

X² は、N、NH、N-CH₃、CH、又はC-CH₃であり；

X³ は、N又はCであるが、ここで、X¹、X²、及びX³は、全てが同時にNではなく；

50

X^4 、 X^5 は、それぞれ独立にC又はNであり；

X^6 は、N又は $C-R^1$ であり；ここで、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の少なくとも2個かつ4個以下は、Nであり；そしてここで、 X^1 と X^2 、 X^2 と X^3 、 X^3 と X^4 、 X^4 と X^5 、 X^5 と X^1 、及び X^5 と X^6 の間の結合は、それぞれ独立に単結合、二重結合のいずれかであるか、又は芳香環を形成してもよく（ただし、化学的に安定な構造が生じる（「化学的に安定な構造」は、正常な結合価及び結合数を上回らない場合に生じる、例えば、化学的に安定な構造には、 X^3-X^4 、 X^4-X^5 、及び X^5-X^1 の間に二重結合が同時にはないだろう））；

Rは、 $-(シクロヘキシル)-R^2$ 又は $-(フェニル)-R^8$ （ここで、シクロヘキシル及びフェニルは、それぞれ場合により、メチル、フルオロ、クロロ、又はヒドロキシで置換されている）であり；

R^1 は、ハロ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、又は $-Y^1R^4$ であり；

Y^1 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は結合であり；

R^4 は、低級アルキル、アシル、フェニル、又はベンジル（これらのそれぞれは、0～3個のヒドロキシ又はハロで置換されている）であり；

nは、0、1、又は2であり；

R^3 は、H又は低級アルキルであり；

R^2 は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、又は $-Y^2-Y^3-Y^4-R^5$ であり；ここで、

Y^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は結合であり；

Y^3 は、低級アルキレン又は結合であり；

Y^4 は、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、又は結合であり；

R^5 は、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルであり、ここで、 R^5 は、場合により $-OH$ 又は $-NHR^a$ で置換されており；そして各 R^a は、独立にH又は低級アルキルであり；

R^8 は、H、低級アルキル、 $-OR^3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-COOR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONR^aR^3$ 、 $-NHC(O)R^3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロ、又は $-CN$ であり；

Zは、水素、ハロ、アルキル、又は NH_2 である]で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【0044】

幾つかの実施態様において、 X^4 、 X^5 、及び X^6 は、それぞれCである。他の実施態様において、Rは、 $-(シクロヘキシル)-R^2$ である。更に別の実施態様において、 X^3 は、Nであり、そして X^1 は、Cである。更なる実施態様において、 R^2 は、OHである。幾つかの実施態様において、 R^1 は、ベンジルオキシであり、そしてnは、1である。更に他の実施態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0045】

幾つかの実施態様において、 X^2 は、Nである。他の実施態様において、 R^2 は、 $-Y^2-Y^3-Y^4-R^5$ であり；ここで、 Y^2 は、 $-C(O)NR^a-$ であり、 R^a は、Hであり、そして Y^3 は、低級アルキレンである。他の実施態様において、 Y^4 は、 $-SO_2-$ である。更に別の実施態様において、 R^5 は、低級アルキルである。

【0046】

幾つかの実施態様において、 Y^4 は、 $-S-$ である。幾つかの実施態様において、 R^5 は、低級アルキルである。他の実施態様において、 Y^4 は、結合であり、そして R^5 は、

低級アルキルである。

【0047】

本発明の別の態様は、炎症の処置方法であって、有効量の本発明の化合物をこれを必要とする対象に投与することを特徴とする方法である。

【0048】

本発明の別の態様は、本発明の化合物及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む、医薬組成物である。

【0049】

当然のことながら、本明細書に記載される様々な基を組合せて、他の実施態様を形成してもよい。このようにして、種々の異なる化合物が、本発明の中で具体化される。

10

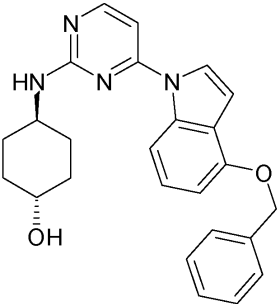
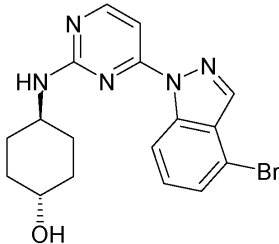
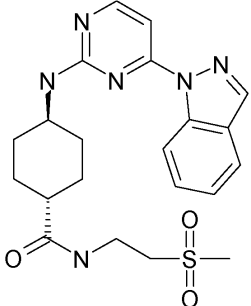
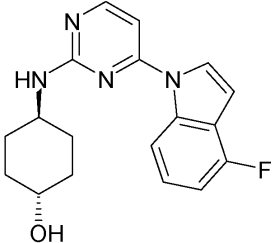
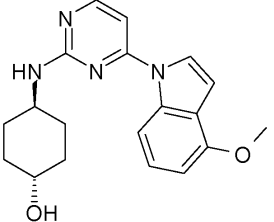
【0050】

本発明の代表化合物は、以下の表1に示される。

【0051】

【表 1】

表 1. 式 I の代表化合物

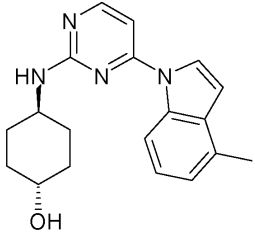
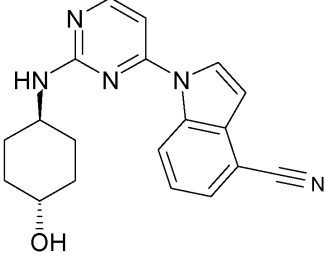
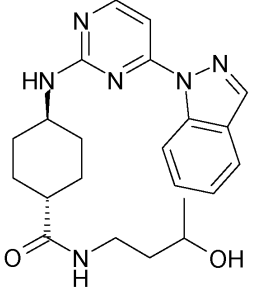
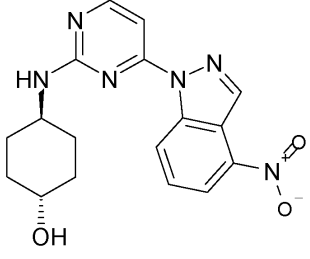
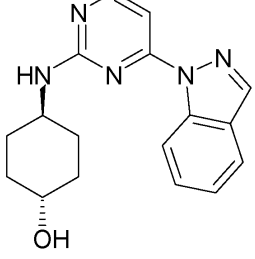
構造	名称	化合物 番号
	4-[4-(4-ベンジルオキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	1
	4-[4-(4-ブロモインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	2
	4-(4-インドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールカルボン酸 (2-メタンスルホニルエチル) アミド	3
	4-[4-(4-フルオロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	4
	4-[4-(4-メトキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	5

10

20

30

40

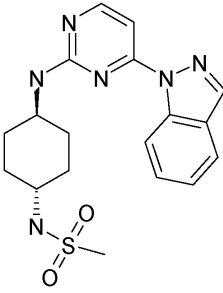
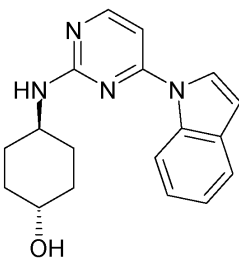
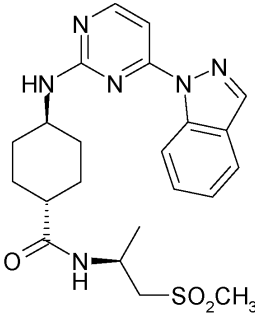
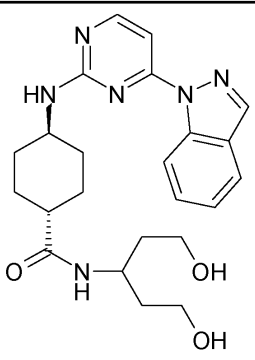
構造	名称	化合物 番号
	4- [4- (4-メチル-インドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	6
	4- [4- (4-シアノ-インドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	7
	4- (4-インダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノールカルボン酸 (3-ヒドロキシブチル) -アミド	8
	4- [4- (4-ニトロ-インダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	9
	4- (4-インダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ-シクロヘキサノール	10

10

20

30

40

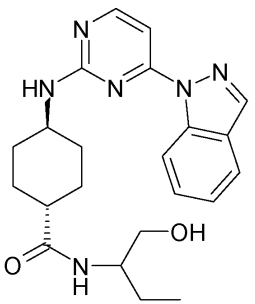
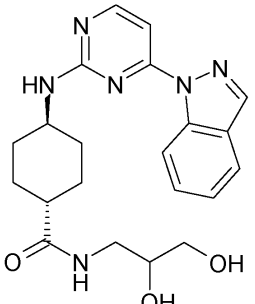
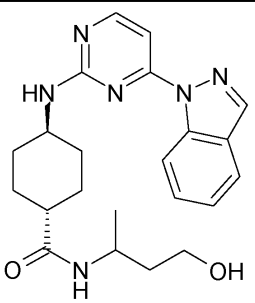
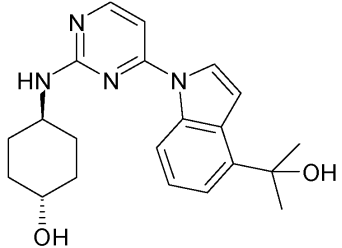
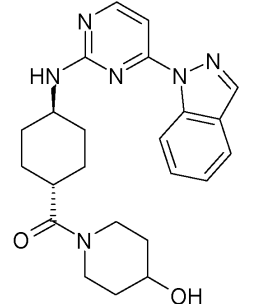
構造	名称	化合物 番号
	N-〔4-（4-インダゾール-1-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ-シクロヘキシル〕メタンスルホンアミド	11
	4-（4-インドール-1-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ-シクロヘキサノール	12
	4-（4-インダゾール-1-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸（1-メチルスルホニル-プロパ-2-イル）-アミド	13
	4-（4-インダゾール-1-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸（1，5-ジヒドロキシ-ペンタ-3-イル）-アミド	14

10

20

30

40

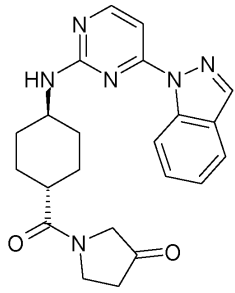
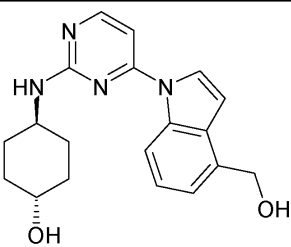
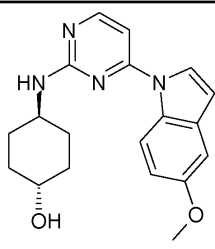
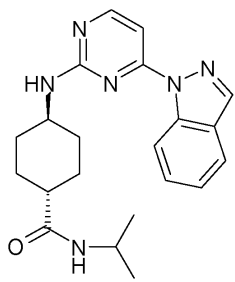
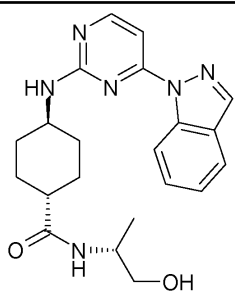
構造	名称	化合物 番号
	4- (4-インダゾール-1-イル) - ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロ ヘキサンカルボン酸 (1-ヒドロキシ ブター-2-イル) -アミド	15
	4- (4-インダゾール-1-イル) - ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロ ヘキサンカルボン酸 (2, 3-ジヒドロ キシ-プロパー-1-イル) -アミド	16
	4- (4-インダゾール-1-イル) - ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロ ヘキサンカルボン酸 (1-ヒドロキシブ ター-3-イル) -アミド	17
	4- [4- (4- (2-ヒドロキシプロ パー-2-イル) -インドール-1-イ ル) -ピリミジン-2-イルアミノ] - シクロヘキサノール	18
	(4-ヒドロキシピペリジン-1-イ ル) - [4- (4-インダゾール-1- イル-ピリミジン-2-イルアミノ) - シクロヘキシル] -メタノン	19

10

20

30

40

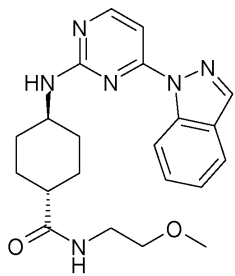
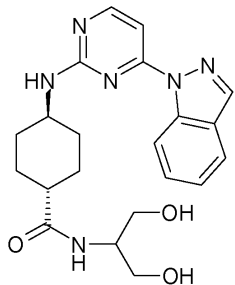
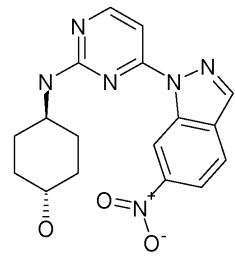
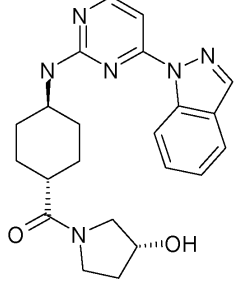
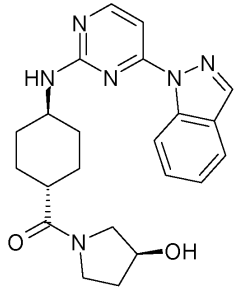
構造	名称	化合物 番号
	(3-ピロリドン-1-イル) - [4-(4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキシル] -メタノン	20
	4 - [4 - (4-ヒドロキシメチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	21
	4 - [4 - (5-メトキシインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	22
	4 - (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) シクロヘキサノールカルボン酸イソプロピルアミド	23
	4 - (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) シクロヘキサノールカルボン酸 1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミド	24

10

20

30

40

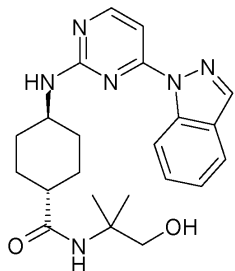
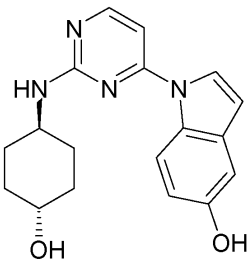
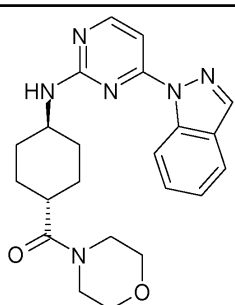
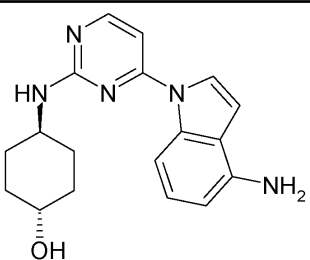
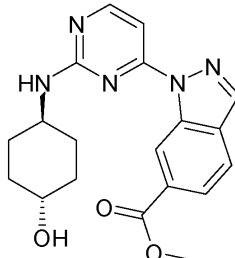
構造	名称	化合物 番号
	4-((4-(4-indazolyl-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxylic acid 2-methoxyethylamide	25
	4-((4-(4-indazolyl-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxylic acid 1,3-bis(hydroxymethyl)propylamide	26
	4-((4-(6-nitroindazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclohexanol	27
	(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-[4-((4-(4-indazolyl-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclohexyl]methanone	28
	(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-[4-((4-(4-indazolyl-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclohexyl]methanone	29

10

20

30

40

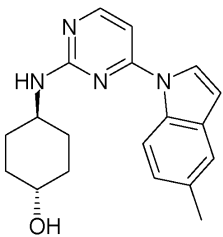
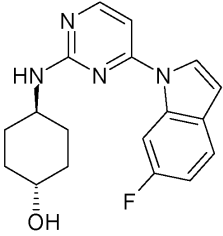
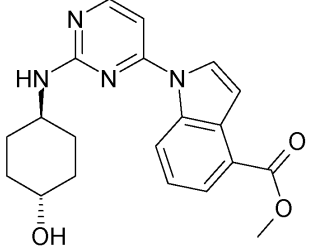
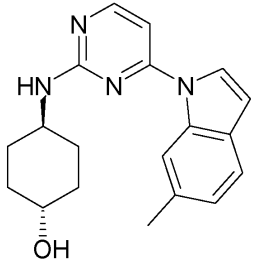
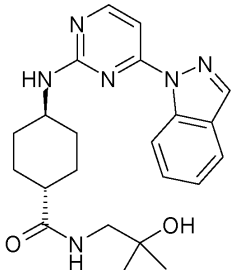
構造	名称	化合物 番号
	4-〔4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ〕シクロヘキサンカルボン酸 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパ-2-イル-アミド	30
	1-〔2-〔4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-1H-インドール-5-オール	31
	〔4-〔4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキシル〕-モルホリン-4-イル-メタノン	32
	4-〔4-〔4-アミノインドール-1-イル〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール	33
	1-〔2-〔4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ〕-ピリミジン-4-イル〕-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル	34

10

20

30

40

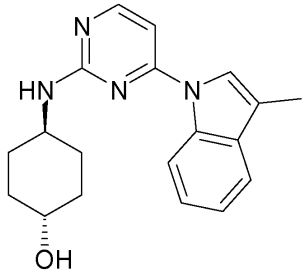
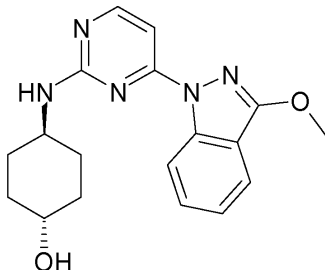
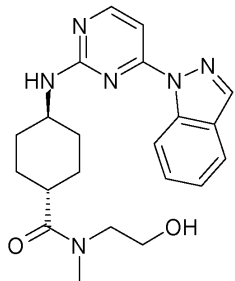
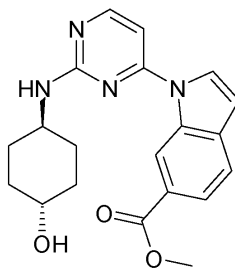
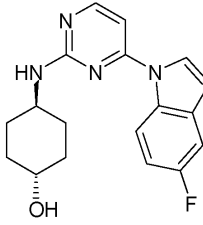
構造	名称	化合物 番号
	4- [4- (5-メチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	35
	4- [4- (6-フルオロインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	36
	1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル	37
	4- [4- (6-メチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	38
	4- (4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサノールカルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミド	39

10

20

30

40

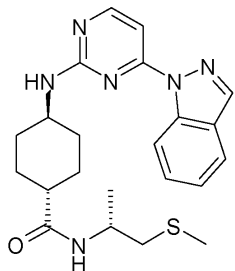
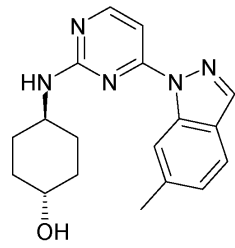
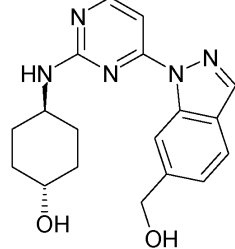
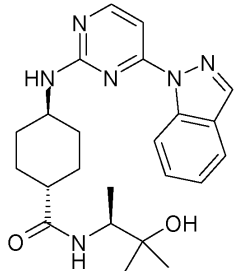
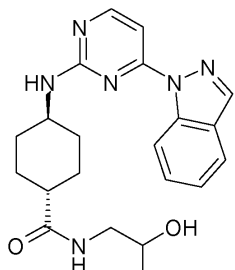
構造	名称	化合物 番号
	4- [4- (3-メチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	40
	4- [4- (3-メトキシインダゾール-1-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	41
	4- (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサノールカルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミド	42
	1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-2-イル] -1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル	43
	4- [4- (5-フルオロインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	44

10

20

30

40

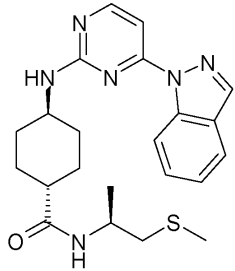
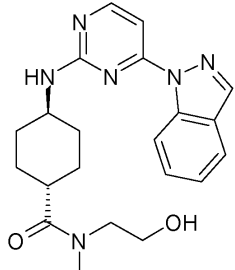
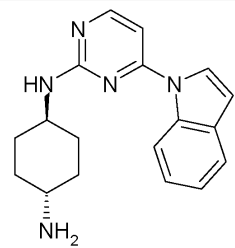
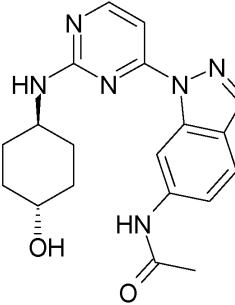
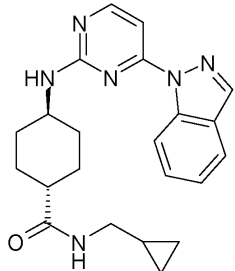
構造	名称	化合物 番号
	4- (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサンカルボン酸 (1-メチル-2-メチルスルファニル) エチルアミド	45
	4- [4- (6-メチルインダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	46
	4- [4- (6-ヒドロキシメチルインダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	47
	4- (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサンカルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチルブター-3-イル) アミド	48
	4- (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサンカルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル) アミド	49

10

20

30

40

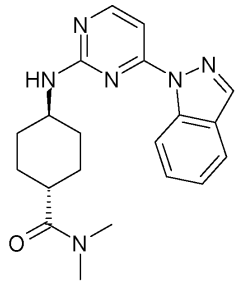
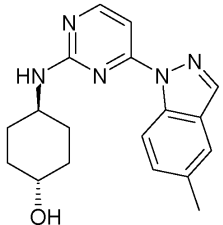
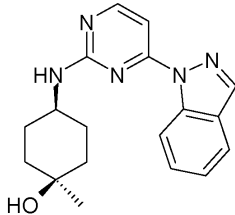
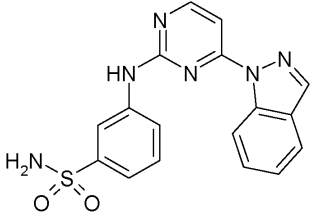
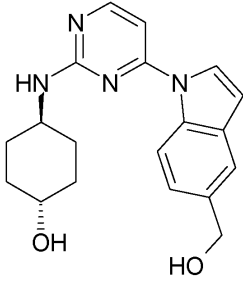
構造	名称	化合物 番号
	4- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキ サンカルボン酸 (1-メチルスルファニ ルプロパ-2-イル) アミド	50
	4- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキ サンカルボン酸 N- (2-ヒドロキシ エチル) -N-エチル-アミド	51
	N- (4-インドール-1-イルピリミ ジン-2-イル) -シクロヘキサン- 1, 4-ジアミン	52
	N- (1- [2- (4-ヒドロキシシク ロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4- イル] -1H-インダゾール-6-イ ル) -アセトアミド	53
	4- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキ サンカルボン酸シクロプロピルメチルア ミド	54

10

20

30

40

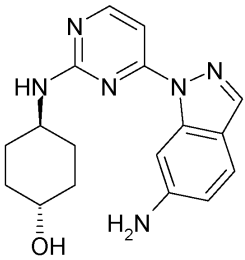
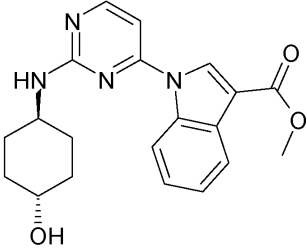
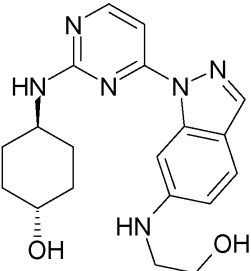
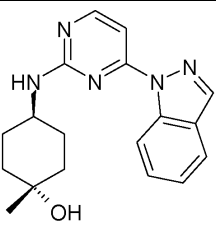
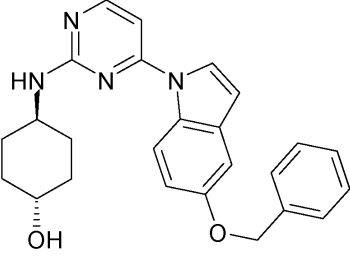
構造	名称	化合物 番号
	4- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキ サンカルボン酸ジメチルアミド	55
	4- [4- (5-メチルインダゾール- 1-イル) -ピリミジン-2-イルアミ ノ] -シクロヘキサノール	56
	4- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -1-メチル シクロヘキサノール	57
	3- (4-インダゾール-1-イルピリ ミジン-2-イルアミノ) -ベンゼンス ルホンアミド	58
	4- [4- (5-ヒドロキシメチルイン ドール-1-イル) ピリミジン-2-イ ルアミノ] -シクロヘキサノール	59

10

20

30

40

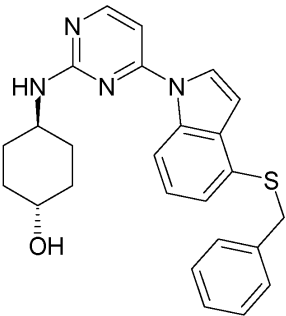
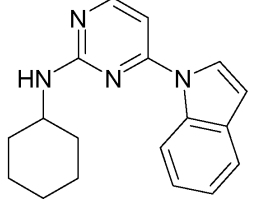
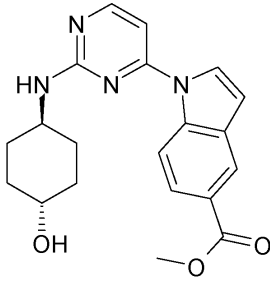
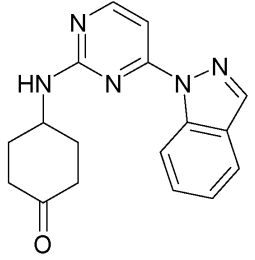
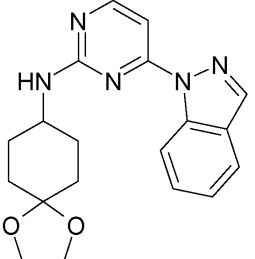
構造	名称	化合物 番号
	4- [4- (6-アミノインダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	60
	1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	61
	4- (4- [6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-2-イルアミノ) -シクロヘキサノール	62
	4- (4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ) -1-メチル-シクロヘキサノール	63
	4- [4- (5-ベンジルオキシインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール	64

10

20

30

40

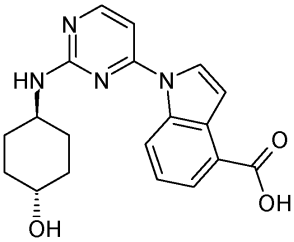
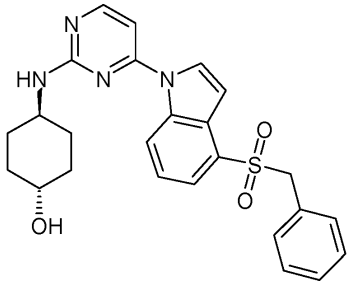
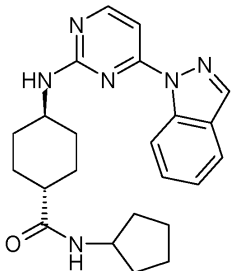
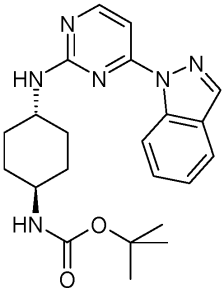
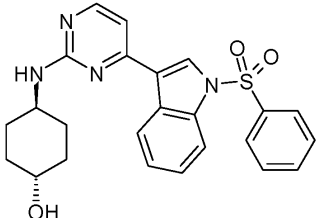
構造	名称	化合物 番号
	4-[4-(4-ベンジルスルファニル -インドール-1-イル)-ピリミジン -2-イルアミノ]-シクロヘキサノー ル	65
	シクロヘキシル-(4-インドール-1 -イルピリミジン-2-イル)アミン	66
	1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキ シルアミノ)-ピリミジン-4-イル] -1H-インドール-5-カルボン酸メ チルエステル	67
	4-(4-インダゾール-1-イル-ピ リミジン-2-イルアミノ)-シクロヘ キサノン	68
	(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デ カ-8-イル)-(4-インダゾール- 1-イルピリミジン-2-イル)アミン	69

10

20

30

40

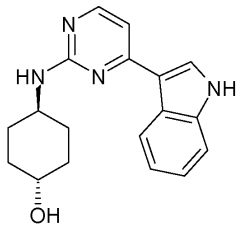
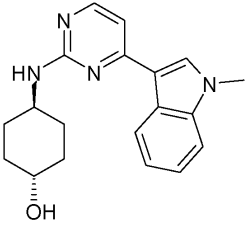
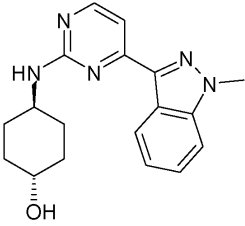
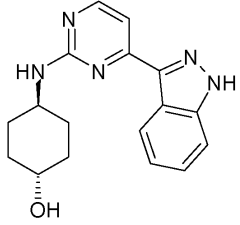
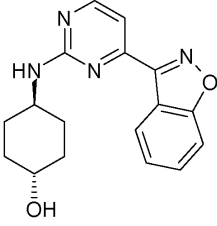
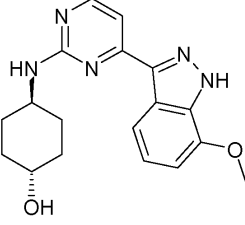
構造	名称	化合物 番号
	1-〔2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)‐ピリミジン‐4‐イル〕‐1H‐インドール‐4‐カルボン酸	70
	4-〔4-(4-ベンジルスルホニル‐インドール‐1‐イル)ピリミジン‐2‐イルアミノ〕シクロヘキサノール	71
	4-(4-インダゾール‐1‐イル‐ピリミジン‐2‐イルアミノ)‐シクロヘキサンカルボン酸シクロペンチルアミド	72
	〔4-(4-インダゾール‐1‐イル‐ピリミジン‐2‐イルアミノ)‐シクロヘキシル〕‐カルバミン酸 t‐ブチルエステル	73
	4-〔4-(1-フェニルスルホニル‐1H‐インドール‐3‐イル)‐ピリミジン‐2‐イルアミノ〕‐シクロヘキサノール	74

10

20

30

40

構造	名称	化合物 番号
	4-[4-(1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	75
	4-[4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	76
	4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	77
	4-[4-(1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	78
	4-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール	79
	4-[4-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール	80

10

20

30

40

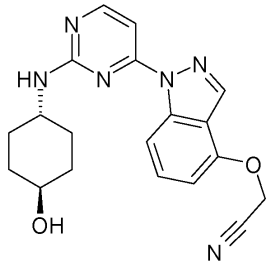
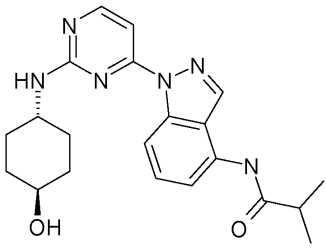
構造	名称	化合物 番号
	4-〔4-(7-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール	81
	4-〔4-(7-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール	82
	4-〔4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール	83
	4-(4-ピラゾロ〔1,5-b〕ピリダジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール	84
	4-(4-[1,2,4]トリアゾール〔4,3-a〕ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール	85
	4-〔4-(4-メトキシインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール	86

10

20

30

40

構造	名称	化合物 番号
	(1-[(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-1H-インダゾール-4-イルオキシ)アセトニトリル]	87
	N-(1-[(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-1H-インダゾール-4-イル)イソブチルアミド]	88

【0052】

合成

本発明の化合物は、以下の実施例のセクションに示される例証的な実例に描かれる種々の方法により製造することができる。これらの化合物を調製するのに使用される出発物質及び試薬は、一般に、Aldrich Chemical Co.のような供給業者から入手できるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplements; 及びOrganic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40のような参考文献に記載される手順により当業者には既知の方法によって調製されるかのいずれかである。以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる、幾つかの方法の単に例証的なものであり、そしてこれらの合成反応スキームには種々の改変を加えることができるが、このような改変は、本出願に含有される開示を参照した当業者には示唆されるものである。

【0053】

本合成反応スキームの出発物質及び中間体は、特に限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーを包含する従来法を用いて、必要に応じて単離及び精製することができる。このような物質は、物理定数及びスペクトルデータを包含する従来法を用いて特定することができる。

【0054】

特に断りない限り、本明細書に記載される反応は、好ましくは不活性雰囲気下、大気圧で、約-78℃～約230℃の反応温度範囲で、そして最も好ましくかつ便利には室温（又は周囲温度）、例えば約20℃で実施される。

【0055】

下記スキームにおいて、特に断りない限り、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 などは、上記と同義であるが；一方

Aは、Cl又は SR_b であり、

A_1 は、Cl、 $(S=O)Me$ 、 SO_2Me 又は SO_2Bu であり、

R_a は、アルキル、シクロアルキルであり、

R_b は、Me又はBuであり、

Zは、N又はCであり、

10

20

30

40

50

Xは、Cl、Br、Iであり、

R_c及びR_fは、独立に水素、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニルであり、

R_gは、低級アルキルであり、

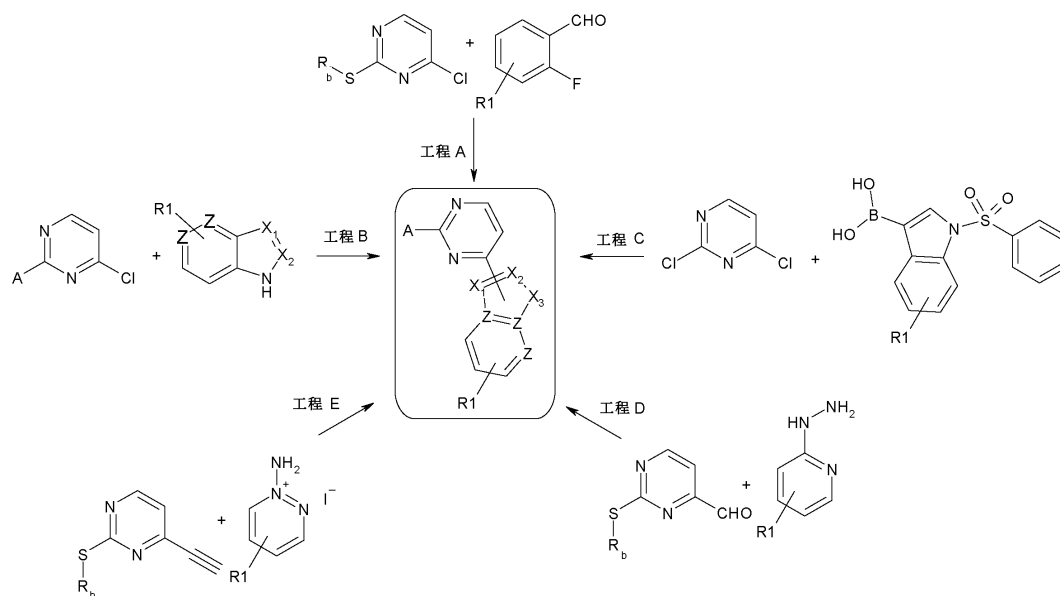
R_hは、アルキル又はシクロアルキルであり、

R_iは、アルキル、シクロアルキル、複素環である。

【0056】

【化3】

スキーム I :



工程A： 1. ヨウ化1, 3-ジメチルイミダゾリウム、NaH、1, 4-ジオキサン、還流； 2. カルバジン酸tert-ブチル、AcOH、MeOH、還流；又はNH₂OH、EtOH、還流； 3. DBU、THF、MW 150℃。

工程B： NaH、DMF； 又はLiHMDS若しくはNaHMDS、アセトニトリル/THF、低温； 又はDIPEA、DMF 100℃。

工程C： テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、Na₂CO₃、アセトニトリル、水。

工程D： 1. EtOH、還流； 2. ヨードベンゼンジアセタート、DCM。

工程E： KOH、水、DCM。

【0057】

工程Aにおいて、4-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン又は4-クロロ-2-ブチルスルファニル-ピリミジンは、加熱還流により、水素化ナトリウムのような強塩基、及びヨウ化1, 3-ジメチルイミダゾリウムの存在下で、1, 4-ジオキサンのような極性非プロトン性溶媒中で、種々置換されたo-フルオロベンズアルデヒドと反応させることにより、対応するケトンが得られる。この生成物は、酢酸の存在下で、メタノールのような非極性プロトン性溶媒中でのカルバジン酸tert-ブチルでの処理によって、加熱還流により、対応するヒドラゾンが得られ、そしてこれは、マイクロ波条件下での加熱により、DBUのような塩基の存在下で、かつTHFのような極性溶媒中で環化することにより、対応するインダゾールが得られる。カルバジン酸tert-ブチルの代わりにヒドロキシルアミンが使用されるとき、対応するベンゾオキサゾールが得られる。工程Bにおいて、2位にメルカプトアルキル又はクロロ残基を有する4-クロロピリミジンは、NaH、LiHMDS、NaHMDS又はDIPEAのような塩基の存在下で、DMF、アセトニトリル、THF、1, 4-ジオキサン又は上記の混合物のような極性溶媒中で、

10

20

20

30



50

50

R1が、NO₂であるとき、工程C：Fe(0)、NH₄Cl、EtOH、水、加熱；工程D：R₂COCl、TEA、THF。

X^1 が、 $C=O$ であるとき、工程 E : NaH 、 $R_a X$ 、DMF、 $0^\circ C$ 。

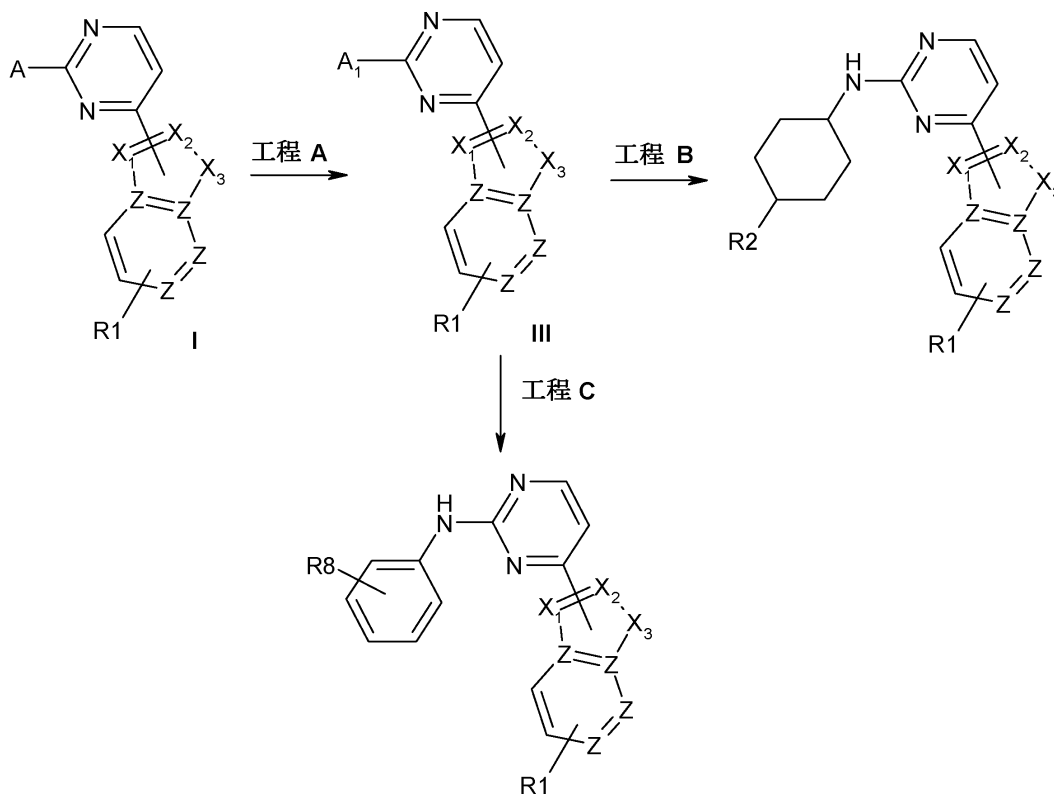
【0059】

工程 A において、一般構造 (I) の化合物は、 X^3 が NH であるとき、 NaH のような強塩基、及び MeI のような適切なハロゲン化アルキル又はシクロアルキルでの、NMP のような極性溶媒中での処理によりアルキル化することができる。 X^3 がフェニルスルホニルアミド残基であるとき、一般構造 (I) の化合物は、最初に $NaOH$ のような無機強塩基での、 $MeOH/THF$ のような極性溶媒の混合物中での処理により脱保護し、次に前述のようにアルキル化することができる。工程 B において、一般構造 (I) の化合物は、 R^1 がメチルエステル残基であるとき、 $MeMgCl$ のようなグリニャール試薬により、低温で、 THF のような極性溶媒中での二重付加を受けることにより、対応する第 3 級アルコールが得られる。工程 C において、一般構造 (I) の化合物は、 R^1 が NO_2 であるとき、 $Fe(0)$ Fisher 触媒のような還元剤、塩化アンモニウム及び水の存在下で、エタノールのような極性プロトン性溶媒中で加熱することにより、対応するアニリンに還元することができる。一般式 (II) のアニリンは、次に適切な塩化アシルでの、トリエチルアミンのような塩基の存在下での、 THF のような極性溶媒中での処理によりアシル化することによって、工程 D に記載されるように対応する第 2 級アミドを得ることができる。工程 E において、一般構造 (I) の化合物は、 X^1 が $C=O$ であるとき、DMF のような極性溶媒中で低温で NaH のような強塩基での脱プロトン化後に、 MeI のようなアルキル化剤での処理により O -アルキル化することができる。

【0060】

【化 5】

スキーム III :



工程 A : NCS 、NMP、又は $m-CPBA$ 若しくは $MeReO_3/H_2O_2$ 、DCM。

工程 B : $R^2C_6H_{10}NH_2$ 、NMP、加熱、又は $R^2C_6H_{10}NH_2$ 、DIEA、NMP、加熱。

工程 C : $R^8C_6H_4NH_2$ 、 $p-TSA$ 、 $i-PrOH$ 、 $150^\circ C$ 、MW。

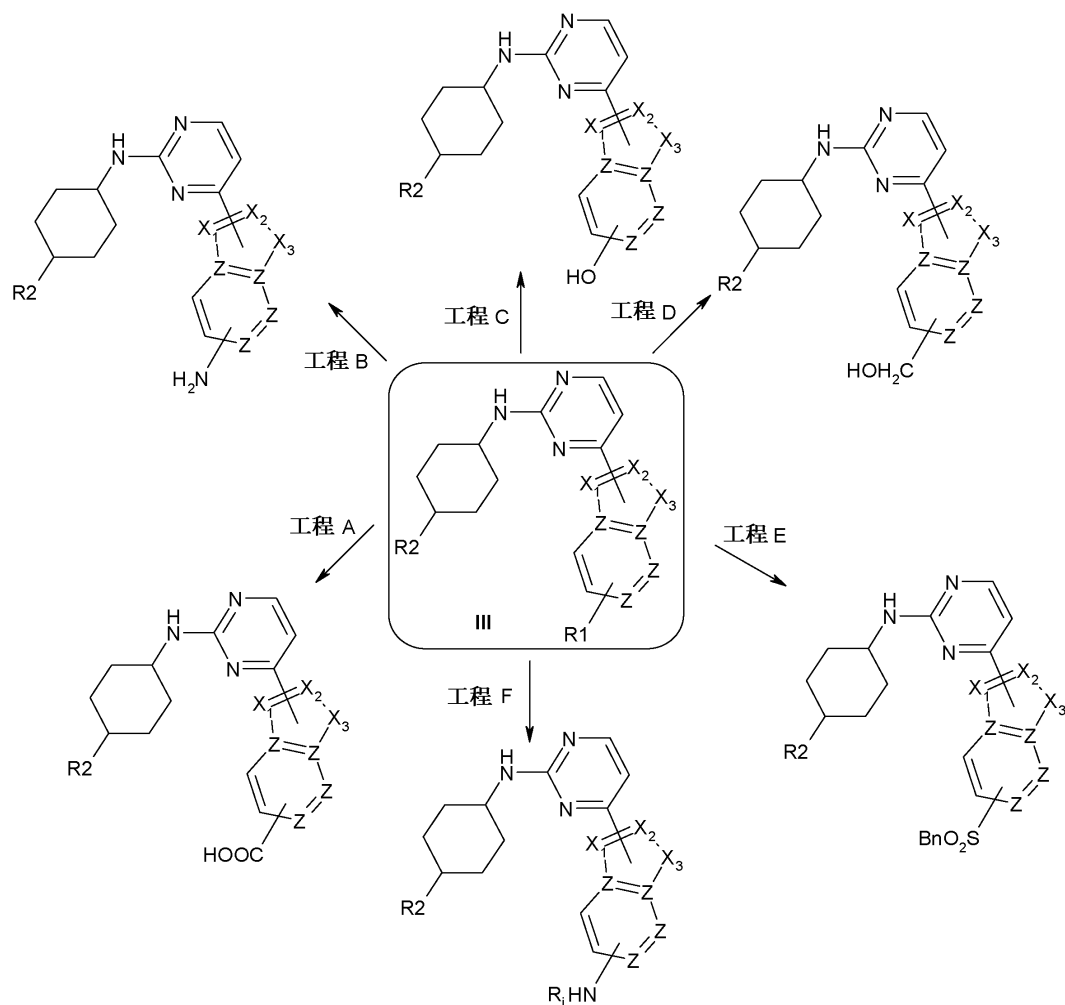
【0061】

工程Aにおいて、一般式（I）の化合物は、Aがチオメチル残基であるとき、N-クロロスクシンイミドの存在下で、NMPのような極性溶媒中で高温で塩素化することができる。あるいは、一般式（I）の化合物は、酸化剤として3-クロロペルオキシ安息香酸又はメチルトリオキシレニウムと過酸化水素との混合物を利用して、DCM又はクロロホルムのような非極性溶媒中で0℃～室温の範囲の温度で、対応するスルホン又はスルホキシドに酸化することができる。対応する塩化物、スルホン又はスルホキシド（III）は、ジイソプロピルエチルアミンのような塩基を伴うか又は伴わない、種々置換されているか又は非置換のシクロヘキシルアミンを求核試薬として利用して、NMPのような非極性溶媒中で、90～150℃の範囲の温度で、工程Bに記載されるようにS_NArの反応に付すことができる。あるいは、一般構造（III）のスルホキシドは、種々置換されているか又は非置換のアニリンと、p-トルエンスルホン酸の存在下で、イソプロパノールのような極性プロトン性溶媒中で、マイクロ波条件下で150℃で、工程Cに記載されるように反応させることができる。

【0062】

【化6】

スキームIV：



R¹ が、COOMe、COOEt であるとき：工程A：LiOH又はNaOH、THF／MeOH。

R¹ が、NO₂ であるとき：工程B：Fe(0)、NH₄Cl、EtOH、水、加熱。

R¹ が、OBn であるとき：工程C：H₂、Pd／C、EtOH。

R¹ が、COOMe であるとき：工程D：LAH又はLiEt₃BH、THF、-10

10

20

30

40

50

°C又はRT。

R^1 が、SBnであるとき：工程E： m -CPBA、クロロホルム。

R^1 が、 NH_2 であるとき：工程F： R_iX 、 Na_2CO_3 、DMF、80°C。

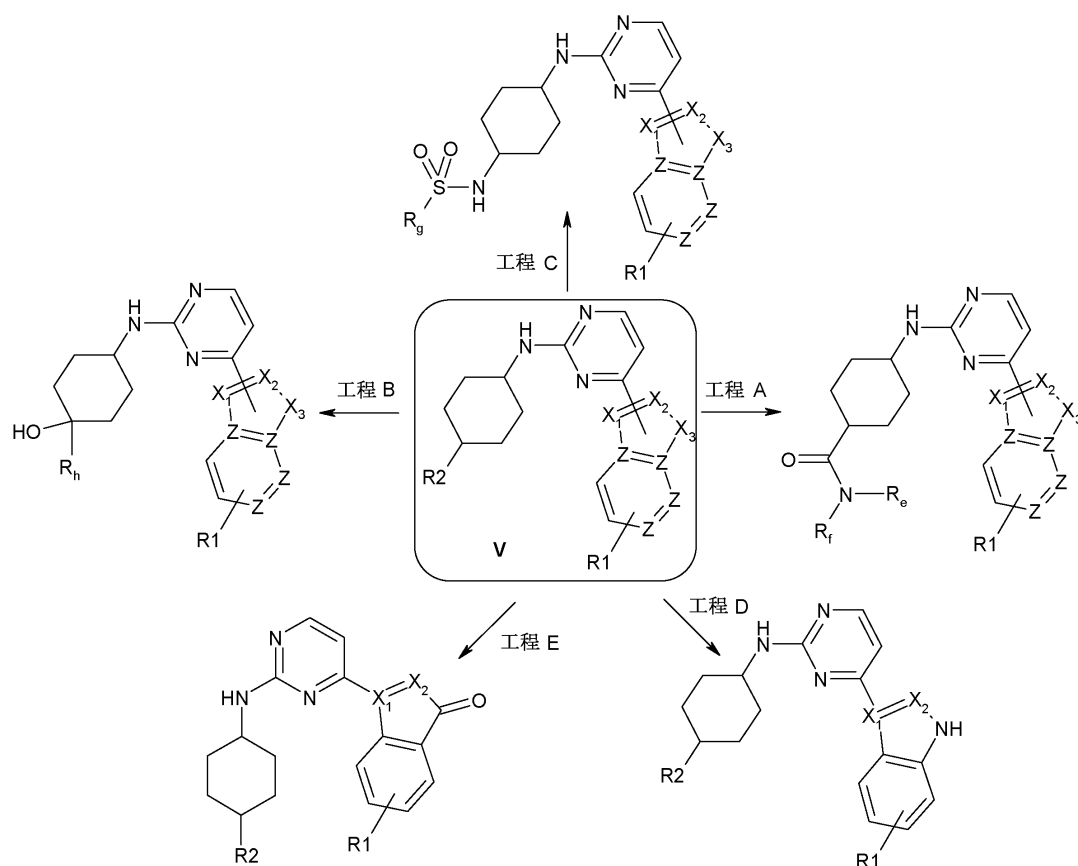
【0063】

工程Aにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がメチルー又はエチルーエステル残基であるとき、水酸化ナトリウム又はリチウムのような無機強塩基の存在下で、THFとMeOHのような極性溶媒の混合物中で、対応するカルボン酸に加水分解することができる。工程Bにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がニトロ残基であるとき、塩化アンモニウム及び水の存在下で、エタノールのような極性プロトン性溶媒中で、鉄Fisher触媒のような還元剤を利用して、加熱により対応するアニリンに還元することができる。工程Cにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がベンジルオキシ残基であるとき、還元剤として水素を利用して、触媒としてのパラジウム担持炭素の存在下で、エタノールのような極性プロトン性溶媒中で、対応するフェノールに還元することができる。工程Dにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がメチルー又はエチルーエステル残基であるとき、還元剤として水素化アルミニウムリチウム又はトリメチル水素化ホウ素リチウムを利用して、THFのような極性溶媒中で、-10°C～室温の範囲の温度で、対応するベンジルアルコールに還元することができる。工程Eにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がメルカプトベンジル残基であるとき、酸化剤として3-クロロペルオキシ安息香酸を利用して、クロロホルムのような非極性溶媒中で、対応するスルホンに酸化することができる。工程Fにおいて、一般式(IV)の化合物は、 R^1 がアミン残基であるとき、炭酸ナトリウムのような無機塩基の存在下で、DMFのような極性溶媒中で、アルキル化剤としてハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、複素環ハロゲン化物を利用して、加熱により対応する第2級又は第3級アミンにアルキル化することができる。

【0064】

【化7】

スキームV：



10

20

30

40

50

R^2 が、 COOEt であるとき：工程A：1. NaOH 、 THF ；2. $R_e R_f \text{NH}$ 、 BOP 、 DIPEA 、 THF 。

R^2 が、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ であるとき：工程B：1. HCl 、 THF 、加熱；2. $R_h \text{MgCl}$ 、 THF 、 -78°C 。

R^2 が、 NH_2 であるとき：工程C： $(R_g \text{SO}_2)\text{O}$ 。

X^3 が、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{Ph}$ であるとき：工程D： NaOH 、 MeOH 。

X^1 が、 C-OMe であるとき：工程E： TMSI 、 CHCl_3 。

【0065】

工程Aにおいて、一般式(V)の化合物は、 R^2 がエチルー又はメチルーエステル残基であるとき、水酸化ナトリウムのような無機強塩基の存在下で、 THF のような極性溶媒中で、対応するカルボン酸に加水分解することができる。続いてこのカルボン酸は、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニルアミンと、 BOP のようなカップリング剤、及び DIPEA のような塩基の存在下で、 THF のような極性溶媒中でカップリングさせることにより、対応するアミドを得ることができる。工程Bにおいて、一般式(V)の化合物は、 R^2 が1, 3-ジオキソラン残基であるとき、 HCl のような無機強酸の存在下で、 THF のような極性溶媒中で、加熱により対応するケトンに加水分解することができる。こうして得られるケトンは、グリニャール試薬による、低温で、 THF のような極性溶媒中での付加反応に付すことによって、対応する第3級アルコールを得ることができる。工程Cにおいて、一般式(V)の化合物は、 R^2 がアミン残基であるとき、スルホニル無水物の存在下で、 NMP のような極性溶媒中でスルホニル化することにより、対応するスルホニルアミドを得ることができる。工程Dにおいて、一般式(V)の化合物は、 X^3 がフェニルスルホニルアミド残基であるとき、水酸化ナトリウムのような無機塩基の存在下で、メタノールのような極性溶媒中で、対応するインドール、インダゾール又はベンゾオキサゾールに加水分解することができる。工程Eにおいて、一般式(V)の化合物は、 X^1 がメチルエーテル残基であるとき、非極性溶媒中でのヨウ化トリメチルシリルとの反応により、対応するケトンに酸化することができる。

【0066】

次に生成物は、例えば、抽出、結晶化、分取 HPLC 、フラッシュクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーにより精製することができる。

【0067】

本発明の化合物は、 JNK モジュレーターであり、そしてそれ自体、広い範囲の JNK 介在性疾患の処置に有効であると期待される。 JNK 介在性疾患の典型例は、特に限定されないが、自己免疫性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、神経性疾患、及び癌を包含する。したがって、本発明の化合物は、1種以上のこのような疾患を処置するために使用することができる。幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、喘息、II型糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病又は卒中のような、 JNK 介在性疾患を処置するために使用することができる。

【0068】

投与及び医薬組成物

本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物、又は個々の異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又はこれらの薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を、少なくとも1種の薬学的に許容しうる担体、並びに場合により他の治療及び／又は予防成分と一緒に含む、医薬組成物を包含する。

【0069】

一般に、本発明の化合物は、類似の有用性を与える薬剤に許容される任意の投与の様式により、治療有効量で投与されよう。適切な用量範囲は、処置すべき疾患の重篤度、対象の年齢及び相対健康度、使用される化合物の効力、投与の経路及び剤形、投与が指示される適応症、並びに担当医の優先傾向及び経験のような多数の要因に応じて、典型的には1

10

20

30

40

50

日に1～500mg、好ましくは1日に1～100mg、そして最も好ましくは1日に1～30mgである。そのような疾患を処置するような当業者であれば、過度の実験なしに、かつ個人の知識及び本出願の開示に頼って、所定の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を突きとめることができる。

【0070】

本発明の化合物は、経口（バツカル及び舌下を包含する）、直腸内、鼻内、局所、肺内、膣内、若しくは非経口（筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下及び静脈内を包含する）投与に適したものを包含する製剤として、又は吸入若しくは吹送による投与に適した剤形で、投与することができる。好ましい投与のやり方は、一般には、罹患の程度により調整することができる、便利な1日用量投与計画を用いた経口投与である。

10

【0071】

本発明の化合物は、1種以上の従来の補助剤、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及び単位剤形にしてもよい。本医薬組成物及び単位剤形は、追加の活性化合物又は成分を含むか又は含まない、従来の割合の従来成分からなるものであってよく、そして単位剤形は、使用すべき所期の1日用量範囲に見合う任意の適切な有効量の活性成分を含有することができる。本医薬組成物は、経口使用のための、錠剤若しくは充填カプセル剤、半固体、粉剤、徐放性製剤のような固体として、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、若しくは充填カプセル剤のような液体として；あるいは直腸内又は膣内投与のための坐剤の剤形で；あるいは非経口使用のための無菌注射液の剤形で利用することができる。よって1錠当たり約1mgの活性成分、又は更に広くは約0.01～約100mgを含有する処方が、適切な代表的単位剤形である。

20

【0072】

本発明の化合物は、多種多様な経口投与剤形に処方することができる。本医薬組成物及び剤形は、本発明の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を活性成分として含んでもよい。薬学的に許容しうる担体は、固体であっても又は液体であってもよい。固形調剤は、粉剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤を包含する。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、又は封入材料としても作用してよい、1種以上の物質であってもよい。粉剤において、担体は一般に、微粉化活性成分との混合物である微粉化固体である。錠剤において、活性成分は一般に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。粉剤及び錠剤は、好ましくは約1～約70パーセントの活性化合物を含有する。適切な担体は、特に限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂を包含する。「調剤」という用語は、担体を伴うか又は伴わない活性成分が、それを伴うある担体により囲まれているカプセル剤を与える、担体として封入材料を伴う活性化合物の処方を包含することが意図されている。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が包含される。錠剤、粉剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、固形製剤として経口投与に適していよう。

30

【0073】

経口投与に適した他の剤形は、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を包含する液体調剤、又は使用の直前に液体調剤に変換することが意図された固体調剤を包含する。乳剤は、溶液として、例えば、水性プロピレングリコール溶液として調製することができるか、又は乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、若しくはアラビアゴムなどを含有してもよい。水性液剤は、活性成分を水に溶解し、適切な着色料、香味料、安定化剤、及び増粘剤を加えることにより調製することができる。水性懸濁剤は、微粉化活性成分を粘性材料（天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤など）と共に水に分散させることにより調製することができる。固体調剤は、液剤、懸濁剤、及び乳剤を包含し、そして活性成分の他に、着色料、香味料、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増

40

50

粘剤、可溶化剤を含有してもよい。

【0074】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射又は持続注入による）用に処方することができ、そしてアンプル、プレフィルドシリンジ、少量輸液にした単位剤形として、又は保存料を加えた反復投与用容器に入れて提示してもよい。本組成物は、油性又は水性溶剤中の懸濁液、溶液、又は乳濁液、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液のような剤形をとってもよい。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒又は溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）、及び注射用有機エステル類（例えば、オレイン酸エチル）を包含し、そして保存料、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤のような配合剤を含有してもよい。あるいは、活性成分は、滅菌固体の無菌分離により、又は溶液からの凍結乾燥により得られる、適切な溶剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で使用前に構成するための粉末形状であってもよい。

10

【0075】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤若しくはローション剤として、又は経皮パッチとして、表皮への局所投与用に処方することができる。軟膏剤及びクリーム剤は、例えば、水性又は油性基剤と共に、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤を加えて処方することができる。ローション剤は、水性又は油性基剤と共に処方することができ、そして一般的にはまた1種以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤を包含するだろう。口内の局所投与に適した処方は、着香基剤、通常はショ糖及びアラビアゴム又はトラガント中に活性物質を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含む香錠；並びに適切な液体担体中に活性成分を含む含嗽剤を包含する。

20

【0076】

本発明の化合物は、坐剤としての投与用に処方することができる。脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂のような低融点ロウを最初に溶融して、例えば、攪拌することにより、活性成分を均質に分散させる。溶融した均質な混合物は次に、便利なサイズの鋳型に注ぎ入れ、冷却し、凝固するのを待つ。

【0077】

本発明の化合物は、腔内投与用に処方することができる。活性成分の他に、当該分野において適切であることが知られているような担体を含有する、ベッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡剤又はスプレー剤。

30

【0078】

対象化合物は、鼻内投与用に処方することができる。液剤又は懸濁剤が、従来手段により、例えば、スポイト、ピペット又はスプレーで鼻腔に直接適用される。本処方は、単回又は多回投与剤形で提供することができる。スポイト又はピペットの後者の場合には、これは、患者が適切な所定容量の液剤又は懸濁剤を投与することにより達成することができる。スプレーの場合には、これは、例えば、計量噴霧スプレーポンプを用いて達成することができる。

【0079】

40

本発明の化合物は、特に気道への、及び鼻内投与を含む、エーロゾル投与用に処方することができる。本化合物は、一般に、例えば、5ミクロン以下程度の小粒径を有する。このような粒径は、当該分野において既知の手段により、例えば、微粉化により得ることができる。活性成分は、クロロフルオロカーボン（CFC）、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、若しくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素若しくは他の適切なガスのような、適切な噴射剤での加圧パックとして提供される。このエーロゾルは、便利にはまたレシチンのような界面活性剤を含有してもよい。薬物の用量は、計量バルブにより制御することができる。あるいは活性成分は、ドライパウダーの剤形として、例えば、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなデンプン誘導体、及びポリビニルピロリドン（PVP）のような、適切な粉末基剤中の

50

化合物の粉末混合物として提供してもよい。この粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成するだろう。粉末組成物は、単位剤形として、例えば、カプセル剤、又は例えば、ゼラチンのカートリッジ、又はブリスターパック（吸入器を用いてそこから粉末を投与することができる）として提示することができる。

【0080】

必要に応じて、活性成分の徐放又は放出制御投与に適合させた腸溶性コーティングをした処方調製することができる。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物送達装置中に処方することができる。これらの送達システムは、化合物の徐放が必要なとき、及び投与計画への患者コンプライアンスが決定的に重要であるとき、有利である。経皮送達システム中の化合物は、しばしば皮膚接着性固体支持体に取り付けられる。当該化合物はまた、浸透増強剤、例えば、Azone（１－ロードシルアザシクロヘプタン－２－オン）と合わせることができる。徐放送達システムは、手術又は注射により皮下層へと皮下挿入される。皮下インプラントは、脂溶性膜、例えば、シリコーンゴム、又は生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸中に本化合物を封入している。

10

【0081】

本製剤は、好ましくは単位剤形とされる。このような剤形では、本調剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。この単位剤形は、包装された調剤であってよく、このパッケージは、パック入り錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプル入りの粉剤のような、離散量の調剤を含有する。また、この単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシエ剤、又はトローチ剤それ自体であってもよい、あるいは包装された形の適切な数の任意のこれらであってもよい。

20

【0082】

他の適切な製剤担体及びその処方は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E.W. Martin編、Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。本発明の化合物を含有する代表的な製剤処方は、後述される。

【0083】

本発明の更なる目的、利点、及び新規な特色は、以下の本発明の実施例（これらは限定を意図するものではない）を検討すれば当業者には明らかとなろう。

【実施例】

【0084】

30

略語リスト

A c O H	酢酸
B n	ベンジル
B O P	ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ） ホスホニウムヘキサフルオロホスファート
(B O C) ₂ O	二炭酸ジ－tert－ブチル
D B U	1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]－ウンデカ－7－エン
D C M	ジクロロメタン（塩化メチレン）
D E A	ジエチルアミン
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M F	N, N－ジメチルホルムアミド
E D C I	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
E t ₂ O	ジエチルエーテル
E t O H	エタノール
E t O A c	酢酸エチル
H O B t	1－ヒドロキシベンゾトリアゾール
i－P r O H	イソプロパノール
L A H	水素化アルミニウムリチウム
m－C P B A	３－クロロペルオキシ安息香酸

40

50

MeOH	メタノール
MW	マイクロ波
NCS	N-クロロスクシンイミド
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン
p-TSA	p-トルエンスルホン酸
RT	室温
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

【0085】

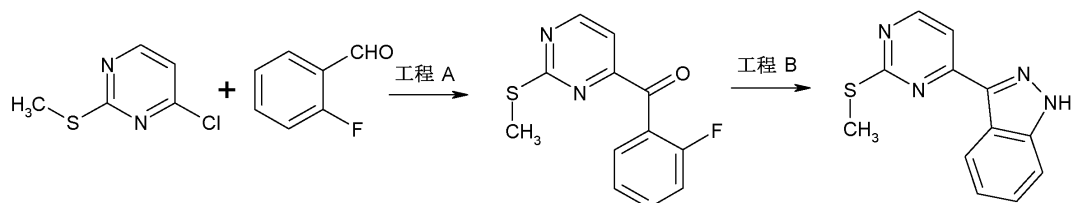
10

調製1： 3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの合成

3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの合成を、スキーム1で示した方法に従って実施した。

【0086】

【化8】



20

スキーム1

【0087】

工程A： (2-フルオロフェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メタノンの合成

水素化ナトリウム（鉱油中60%分散、598mg、14.94mmol）を、1,4-ジオキサン（20mL）中の4-クロロ-2-メチルチオピリミジン（1.45mL、12.45mmol）、2-フルオロベンズアルデヒド（1.57mL、14.94mmol）及び1,3-ヨウ化ジメチルイミダゾリウム（517mg、4.15mmol）（Org. Synth.(1986)64:9に記載のように調製した）の攪拌している溶液に加えた。得られた混合物を1時間加熱還流した；次にそれを冷却し、EtOAcと水に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、95/5）により精製して、(2-フルオロフェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メタノン840mgを得た。

30

【0088】

同様に、適切な出発物質を使用して、下記化合物を調製した：

(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メタノン；及び

40

(2,5-ジフルオロフェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メタノン。

【0089】

工程B： 3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの合成

tert-ブチルカルバザート（899mg、6.8mmol）及び酢酸（0.5mL）を、MeOH中の(2-フルオロフェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メタノン（840mg、3.4mmol）の混合物に加えた。得られた混合物を16時間加熱還流した；次にそれを室温に冷まし、EtOAcと重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を

50

、DBU（0.79 mL、5.3 mmol）及びTHFと共に密閉管中に置いた。得られた混合物を、マイクロ波反応器で150℃に30分間加熱した。次に反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、4/1）により精製して、3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール525 mgを得た。

【0090】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

7-メトキシ-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール、及び

3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール。

10

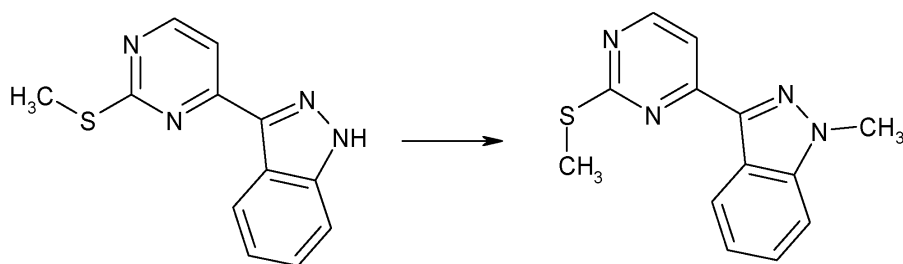
【0091】

調製2： 1-メチル-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾールの合成

1-メチル-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾールの合成を、スキーム2で示した方法に従って実施した。

【0092】

【化9】



20

スキーム2

【0093】

水素化ナトリウム（鉱油中60%懸濁、99 mg、2.47 mmol）を、NMP中の3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（520 mg、2.15 mmol）の攪拌している溶液に0℃で加えた。混合物を15分間攪拌し、次にヨウ化メチル（0.14 mL、2.25 mmol）を加え、得られた混合物を2時間攪拌した。次に反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc、9/1）により精製して、1-メチル-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール415 mgを得た。

30

【0094】

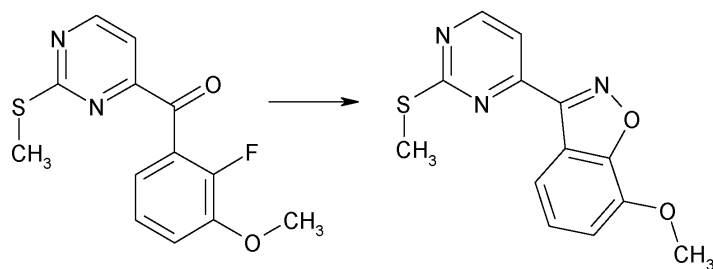
調製3： 7-メトキシ-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-ベンゾ[d]イソキサゾールの合成

7-メトキシ-3-（2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル）-ベンゾ[d]イソキサゾールの合成を、スキーム3で示した方法に従って実施した。

40

【0095】

【化 10】



スキーム 3

10

【0096】

エタノール中の（２－フルオロ－３－メトキシフェニル）－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－メタノン（１ｇ、３．５９mmol）とヒドロキシルアミン（水中５０％、１．５mL）の混合物を、一晚加熱還流した。得られた混合物を室温に冷まし、EtOAcで希釈して、次に減圧下で濃縮した。残留物をTHFに溶解し、DBU（０．８４mL、５．６mmol）を加え、得られた混合物をマイクロ波反応器で１５０℃に３０分間加熱した。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc、９５／５）により精製して、７－メトキシ－３－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－ベンゾ[d]イソオキサゾール４５８mgを得た。

20

【0097】

同様に、適切な出発物質を使用して、下記化合物を調製した：

３－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－ベンゾ[d]イソオキサゾール；及び

５－フルオロ－３－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－ベンゾ[d]イソオキサゾール。

【0098】

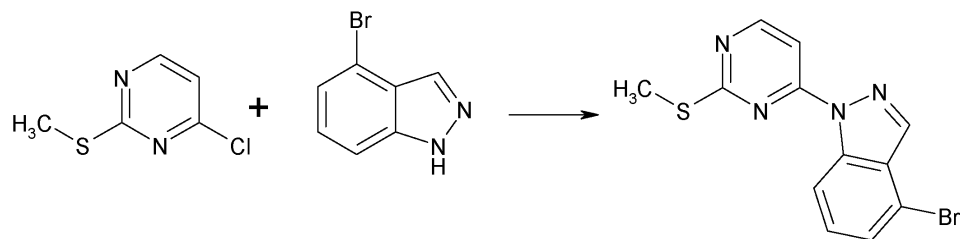
調製４： ３－ブロモ－１－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールの合成

３－ブロモ－１－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールの合成を、スキーム４で示した方法に従って実施した。

30

【0099】

【化 11】



スキーム 4

40

【0100】

DMF（１００mL）中の４－ブロモ－１Ｈ－インダゾール（８．８３１ｇ、４４．８２mmol）の溶液に、NaH（鉱油中６０％懸濁、７４．７mmol、２．９８８ｇ）を加え、続いて４－クロロ－２－メチルスルファニル－ピリミジン（４．３４mL、３７．３５mmol）を加えた。得られた混合物を室温で２時間攪拌した；固体の沈殿物を濾過により回収し、洗浄し、減圧下で乾燥させて、３－ブロモ－１－（２－メチルスルファニル－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール１０．７ｇ（収率８９％）を得た。

【0101】

50

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

- 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール；
 6-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール；
 5-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール；
 3-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；
 6-フルオロ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；
 4-ベンジルオキシ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；
 5-ベンジルオキシ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；
 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；
 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール；
 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6-ニトロ-1H-インダゾール；
 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン（白色の結晶質固体）、MS=243 [M+H]⁺、融点=120.1~123.0℃；及び
 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（黄褐色の固体）、MS=243 [M+H]⁺、融点=167.7~169.2℃。

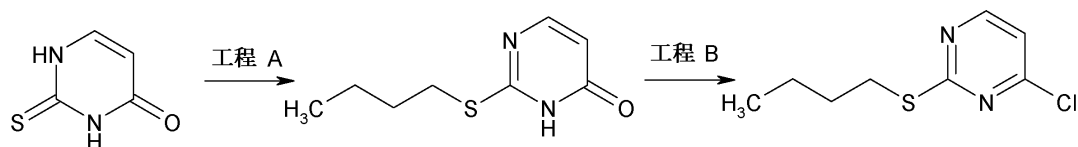
【0102】

調製5： 2-ブチルスルファニル-4-クロロピリミジンの合成

2-ブチルスルファニル-4-クロロピリミジンの合成を、スキーム5で示した方法に従って実施した。

【0103】

【化12】



【0104】

工程A： 2-ブチルスルファニル-3H-ピリミジン-4-オンの合成

2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリミジン-4-オン（12.8g）を、水（70mL）中のNaOH（8.0g）の溶液に加えた。固体の溶解が完了した後、ヨウ化ブチル（12.4mL）を溶液に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にヨウ化ブチルの第2のアリコート（1.2mL）を加え、反応混合物を24時間攪拌した。ヨウ化ブチルの第3のアリコート（1.2mL）を加え、得られた混合物を6日間攪拌した。氷酢酸（5.5mL）を加え、反応混合物を30分間攪拌し、次にそれを4℃で一晩保存した。形成された沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、2-ブチルスルファニル-3H-ピリミジン-4-オン12.3gを得た。

【0105】

工程B： 2-ブチルスルファニル-4-クロロピリミジンの合成

2-ブチルスルファニル-3H-ピリミジン-4-オン（3.0g）とオキシ塩化リン

(15 mL)の混合物を、3時間加熱還流した；次にそれを室温に冷まし、減圧下で蒸発させた。残留物を氷-水混合物に注ぎ、得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNaHCO₃の希釈した水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、2-ブチルスルファニル-4-クロロピリミジン1.2 gを得た。

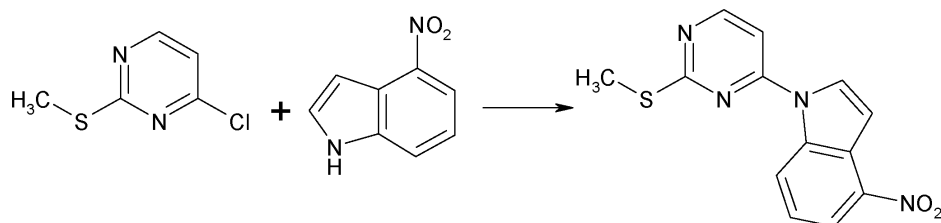
【0106】

調製6： 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドールの合成

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドールの合成を、スキーム6で示した方法に従って実施した。

【0107】

【化13】



スキーム6

【0108】

ナトリウム(ビストリメチルシリル)アミド(THF中1M、26.42 mL)の溶液を、アセトニトリル/THF(2/1、75 mL)の混合物中の4-ニトロインドール(4.2 g、25.9 mmol)の冷却した(アセトン/ドライアイス浴)溶液にゆっくり加え、得られた混合物を1時間攪拌した。次に4-クロロ-4-メチルチオピリミジン(4.202 g、26.2 mmol)を加え、反応混合物を室温に温め、21時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発させ、固体の残留物をヘキサン/EtOAc/Et₂O(5/1/1)の混合物で粉碎した。固体を濾過により回収し、洗浄し、減圧下で乾燥させて、1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドール2.56 gを得て、それをさらに精製しないで使用した。

【0109】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル；

4-メトキシ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；

6-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール

4-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；

4-フルオロ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；

5-フルオロ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール；

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル；

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル；及び

5-メトキシ-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール。

【0110】

同様に、適切な出発物質、及び塩基として LiHMDS を利用して、下記化合物を調製した：

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボニトリル；

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル；及び

5-メチル-1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール。

【0111】

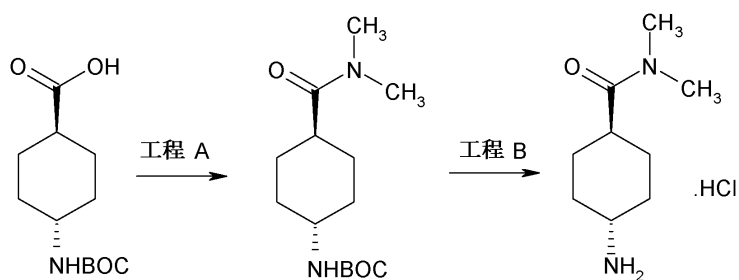
調製7： 4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド塩酸塩の合成

10

4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド塩酸塩の合成を、スキーム7で示した方法に従って実施した。

【0112】

【化14】



スキーム7

20

【0113】

工程A： (4-ジメチルカルバモイル-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

NMP (20 mL) 中の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (2.43 g, 10 mmol)、EDCI (6.52 g, 34 mmol) 及び HOBt (4.59 g, 34 mmol) の混合物を、室温で3時間攪拌した。ジメチルアミン (THF 中 2.0 M, 15 mL, 30 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で64時間攪拌した。次に水及び EtOAc を加え、有機層を分離し、 K_2CO_3 飽和水溶液、HCl 水溶液 (1 M)、 K_2CO_3 飽和水溶液、及びブラインで2回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、(4-ジメチルカルバモイル-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.6 g、収率 59%) を白色の固体として得た。

30

【0114】

工程2： 4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド塩酸塩の合成

HCl (濃縮、7 mL) を、1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の (4-ジメチルカルバモイル-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.5 g) の溶液に加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。トルエンを加え、反応混合物を減圧下で蒸発させた。油状の残留物を EtOAc で粉砕して、4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド塩酸塩 (0.9 g) を得た。

40

【0115】

同様に、適切な出発物質を利用して、trans-(4-アミノ-シクロヘキシル)-モルホリン-4-イル-メタノンを調製した。

【0116】

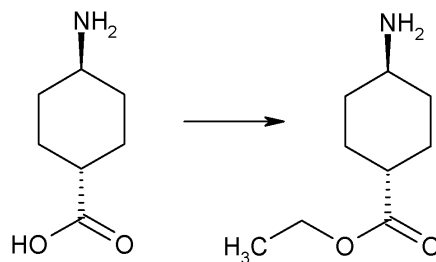
調製8： trans-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの合成

trans-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの合成を、スキーム8に示した方法に従って実施した。

【0117】

50

【化 1 5】



スキーム 8

10

【0 1 1 8】

trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (15 g、83.8 mmol)、硫酸 (9 mL) 及び EtOH (400 mL) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物の pH が 7 に達するまで NaHCO₃ 飽和水溶液及び NaHCO₃ (固体) を加えた。次に溶媒を減圧下で除去した。K₂CO₃ 水溶液 (50%) を加え、得られた混合物を EtOAc で抽出し、有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (12.81 g) を明黄色の油状物として得た。

【0 1 1 9】

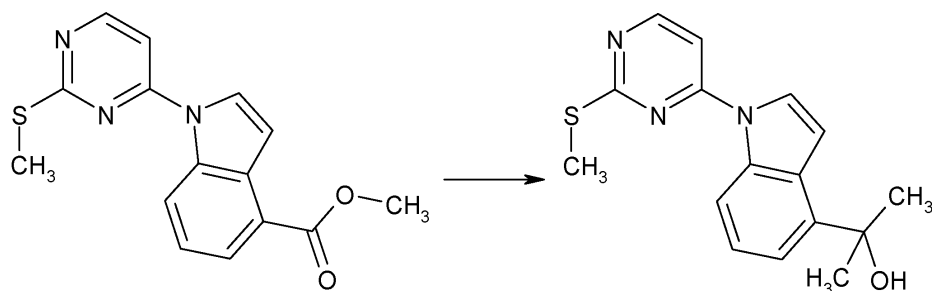
調製 9: 2-[1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル]-プロパン-2-オール

20

2-[1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル]-プロパン-2-オールの合成を、スキーム 9 で示した方法に従って実施した。

【0 1 2 0】

【化 1 6】



スキーム 9

30

【0 1 2 1】

THF (6 mL) 中の 1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (500 mg) の懸濁液を、メチルマグネシウムブロミド (Et₂O 中 3.0 M、3.51 mL) 及び THF (2 mL) の溶液に加え、0 °C に冷却し、得られた混合物を N₂ 下で 5 時間攪拌した。次にメチルマグネシウムブロミドの第 2 のアリコート (Et₂O 中 3.0 M、1.80 mL) を加え、反応混合物を N₂ 雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。次に得られた混合物を 0 °C に冷却し、水/HCl (1 M、1:1、75 mL) の冷混合物に注いで、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水で 1 回、及び NaHCO₃ 飽和水溶液で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、2-[1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-1H-インドール-4-イル]-プロパン-2-オール (0.48 g) を得た。

40

【0 1 2 2】

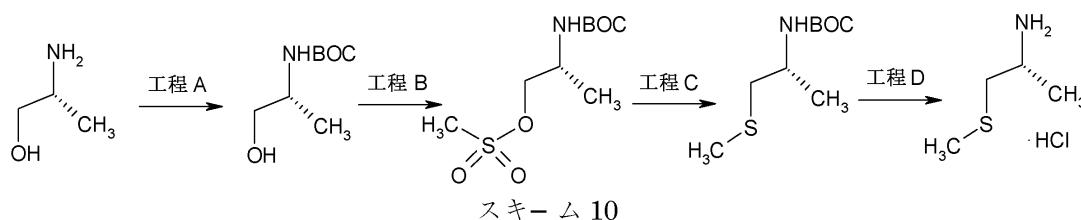
調製 10: [6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-イソプロピルアミンの合成

50

[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-イソプロピルアミンの合成を、スキーム10で示した方法に従って実施した。

【0123】

【化17】



10

【0124】

工程A：(R)-2-Boc-アミノプロパン-1-オール合成

(R)-2-アミノプロパン-1-オール (30.0 g, 0.3994 mol) を MeOH (800 mL) に溶解し、溶液を氷浴で30分間冷却した。MeOH (250 mL) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (87.17 g, 0.3994 mol) の溶液を攪拌している反応混合物に少量ずつ加えた。氷浴を取り外し、攪拌を3時間続けた。反応混合物を減圧下で蒸発乾固して、(R)-2-Boc-アミノプロパン-1-オールを得て、それをさらに精製しないで使用した。

20

【0125】

工程B：(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルホニルプロパン-1-オール合成

DCM (400 mL) 及びトリエチルアミン (83.9 mL, 0.60 mol) を、(R)-2-Boc-アミノプロパン-1-オールを含有するフラスコに加えた。反応混合物を氷浴で30分間冷却し、メタンスルホニルクロリド (37.0 mL, 0.478 mol) を5分間かけて滴下した。得られた混合物を1時間攪拌し、氷浴を取り外し、混合物を室温で18時間攪拌した。得られた混合物をNaOH水溶液 (10%) で洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルホニルプロパン-1-オール (91.93 g) を得た。

30

【0126】

工程C：(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルファニルプロパンの合成

(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルホニルプロパン-1-オール (91.93 g, 363 mmol)、THF (350 mL) 及びナトリウムチオメトキシド (30.0 g, 406 mmol) の混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEt₂Oと水に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルファニルプロパン (70.8 g) を得た。

【0127】

工程D：(R)-1-メチル-2-メチルスルファニルエチルアミンの合成

メタノール (400 mL) を、氷浴で30分間冷却し、アセチルクロリド (100 mL) を45分間かけて滴下した。得られた溶液を(R)-2-Boc-アミノ-1-メタンスルファニルプロパン (70.47 g, 343 mmol) に、攪拌しながら氷浴温度で加えた。添加を完了した後、反応混合物を15分間攪拌し、氷浴を取り外して、攪拌を2時間続けた。反応混合物を減圧下で固体に濃縮し、次にTHF (700 mL) に取った。得られた混合物を、すべての固体が溶解するまで加熱還流し、次に室温に冷まし、次に0℃に30分間冷却した。得られた沈殿物を濾過により回収し、冷THFで洗浄し、減圧下で乾燥させて、(R)-1-メチル-2-メチルスルファニルエチルアミン (23.57 g) を得た。MS = 106 [M+H]⁺。

40

【0128】

50

(S) - 1 - メチル - 2 - メチルスルファニル - エチルアミンを、適切な出発物質を利用し、上記手順に従って調製した。

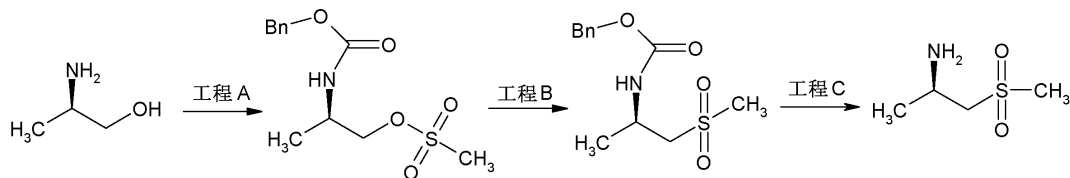
【0129】

調製11：(R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチルアミンの合成

(R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチルアミンの合成を、スキーム11で示した方法に従って実施した。

【0130】

【化18】



スキーム 11

10

【0131】

工程A：メタンスルホン酸(R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピルエステルの合成

DCM (25 mL) 中のクロロギ酸ベンジル (10.0 mL) の溶液を、DCM (75 mL) 中の R - (-) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (5.0 g) 及びトリエチルアミン (6.8 g) の攪拌し、冷却した溶液に - 5℃未満の温度を保持する速度で加えた。冷却及び攪拌を1時間続け、次にDCM (25 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (7.7 g) の溶液を - 5℃未満の温度を保持する速度で加えた。反応混合物を5℃に昇温させ、次に水 (150 mL) で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで濾過し、溶媒を真空蒸留により除去して、白色の固体19.2 gを得た。この物質 (15 g) の一部をDCM (100 mL) に溶解し、得られた溶液を蒸留した。メチル - t - ブチルエーテルを加えることにより、容量を保持した。結晶化が始まったとき、混合物を容量約75 mLまで蒸留し、加熱を停止した。得られた混合物を、ヘキサンを滴下することにより容量約150 mLに希釈した。冷却後、白色の結晶質固体を回収し、ヘキサン/メチル - t - ブチルエーテル (1:1) で洗浄し、乾燥させて、メタンスルホン酸(R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピルエステル (11.1 g) を得た。

20

30

【0132】

工程B：((R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステルの合成

アセトニトリル (72 mL) 中のメタンスルホン酸(R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピルエステル (11.1 g) の攪拌している混合物に、ナトリウムメチルメルカプチド水溶液 (15%、35 mL) を加えた。得られた混合物を約55℃に4~5時間加熱した；次にそれを冷却し、下方の水層を分離した。有機層を水 (10 mL) と共に振とうし、再び下方の層を分離した。ギ酸 (15 mL) を有機層に加え、得られた混合物を攪拌して、H₂O₂ 水溶液 (30%、12 g) を滴下した。最初の発熱の後、混合物を冷却し、次に約65℃に加熱した。3時間後、H₂O₂ (30%、2 mL) 及びギ酸 (6 mL) の第2のアリコート混合物に加えた。4時間後、2つの試薬を同様に加えた。6時間後、反応混合物を冷却し、水 (約200 mL) でゆっくり希釈した。白色の固体が添加の間に結晶化した。混合物を氷浴中で冷却し、固体を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、((R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル (9.2 g) を得た。

40

【0133】

工程C：(R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチルアミンの合成

((R) - 2 - メタンスルホニル - 1 - メチル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル (2.7 g)、水酸化パラジウム担持炭素 (20%、0.3 g)、及びイソプロパノ

50

ール（30 mL）の混合物を、窒素雰囲気下で約65℃に加熱した。水（4 mL）中のギ酸カリウム（2.7 g）の溶液を混合物に約1時間かけて加えた。6時間後、混合物を冷却し、濾過した。濾液を真空蒸留して粘性の油状物とし、それをイソプロパノール（30 mL）に溶解した。得られた溶液を濾過し、減圧下で蒸発させて、（R）-2-メタンスルホニル-1-メチル-エチルアミン（1.2 g）を粘性の油状物として得た。

【0134】

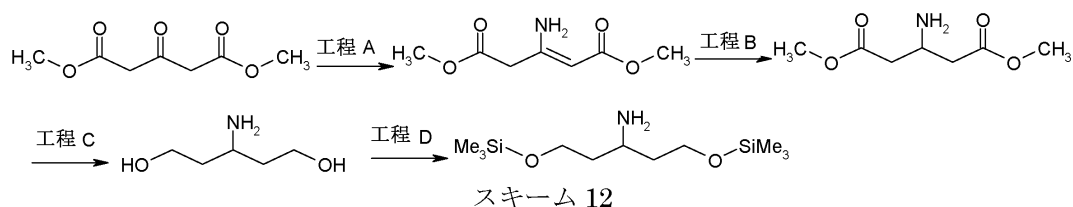
調製12： 3-トリメチルシラニルオキシ-1-（2-トリメチルシラニルオキシ-エチル）-プロピルアミンの合成

3-トリメチルシラニルオキシ-1-（2-トリメチルシラニルオキシ-エチル）-プロピルアミンの合成を、スキーム12で示した方法に従って実施した。

10

【0135】

【化19】



【0136】

工程A： ジメチル-3-アミノグルコナートの合成

20

ジメチルアセトン-1, 3-ジカルボキシレート（24.55 Kg）、重炭酸アンモニウム（22.9 Kg）及びMeOH（81.8 Kg）の混合物を、室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。イソプロパノール（27.2 Kg）を加え、反応水を共沸蒸留により除去した。残留溶媒を留去して、ジメチル-3-アミノグルコナート（24.705 Kg、収率99%）を油状物として得た。

【0137】

工程B： 3-アミノ-ペンタン二酸ジメチルエステルの合成

硫酸（20.69 Kg）をイソプロパノール（51.7 Kg）に0～5℃で加えることにより、希釈アルコール硫酸溶液を調製した。温度を-5℃未満に維持しながら、得られた溶液をTHF（69.3 Kg）中のtert-ブチルアミンボラン（9.19 Kg）の溶液にゆっくり加えた。温度を0℃未満に維持しながら、ジメチル-3-アミノグルコナート（18.28 Kg）を得られた混合物にゆっくり加えた。得られた反応混合物を0℃～15℃の間で一晩攪拌し、次に温度を10℃未満に、かつ濃NaOH水溶液を加えることによりpHを5～7の間に維持しながら、水（166 Kg）にゆっくり加えてクエンチした。次に濃NaOH水溶液を加えて、クエンチング過程の最後で混合物のpHを約9～10に調整した。相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（20.6 Kg）で洗浄し、コットンカートリッジで濾過し、減圧下で濃縮して、3-アミノ-ペンタン二酸ジメチルエステル（17.87 Kg、収率97%）を得た。

30

【0138】

工程C： 3-アミノ-ペンタン-1, 5-ジオールの合成

40

THF（101.5 Kg）中の3-アミノ-ペンタン二酸ジメチルエステル（17.67 Kg）の溶液を、LAH（THF中1.0M、90.2 Kg）の溶液に10～30℃の間のポット温度で加え、得られた混合物を25℃で14～20時間攪拌した。水及びTHF（1：1）をゆっくり加えて反応物をクエンチした。固体を濾過し、iPrOH/THF/DEA/プロピルアミンで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、3-アミノ-ペンタン-1, 5-ジオール（9.55 Kg、収率72%）を濃い油状物として得た。

【0139】

工程D： 3-トリメチルシラニルオキシ-1-（2-トリメチルシラニルオキシ-エチル）-プロピルアミンの合成

i-PrOH（16.91 Kg）中の3-アミノ-ペンタン-1, 5-ジオール（18.2

50

9 Kg) のスラリーを、反応器に加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。次に THF (55.3 Kg) 中のヘキサメチルジシラザン (31.985 Kg) 及び THF (172.03 Kg) 中のトリメチルシリルクロリド (35.57 Kg) を加え、得られた混合物を一晩還流した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物を蒸留 (97~99℃) により精製して、3-トリメチルシラニルオキシ-1-(2-トリメチルシラニルオキシエチル)-プロピルアミン (24.36 Kg) を得た。

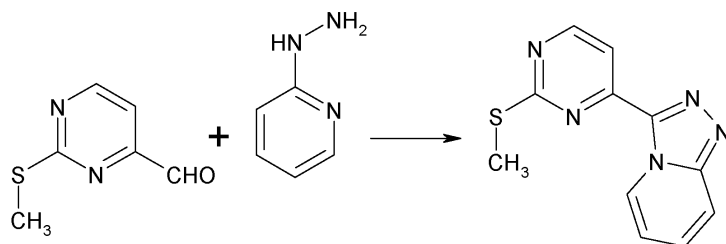
【0140】

調製 13: 3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジンの合成

3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジンの合成を、スキーム 13 で示した方法に従って実施した。

【0141】

【化 20】



スキーム 13

【0142】

EtOH (20 mL) 中の 2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-カルバルデヒド (1.00 g) (US 6218537) と 2-ヒドラジノピリジン (0.71 g) の混合物を、24 時間加熱還流し、次に室温に冷まし、得られた固体を濾過により回収して、N-[1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-メター(E)-イリデン]-N'-ピリジン-2-イル-ヒドラジン (1.26 g) を得た。この物質と DCM (20 mL) の混合物を穏やかに加熱し、DCM (10 mL) 及びクロロホルム (5 mL) の第 2 のアリコートを加えて可溶化を促進させた。ヨードベンゼンジアセタート (1.65 g) を加え、得られた混合物を N₂ 下、室温で 17 時間攪拌した。次に反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗残留物を高温 Et₂O で粉砕した。一度、混合物を室温に冷まし、固体を濾過により回収して、3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン (1.12 g) を得た。

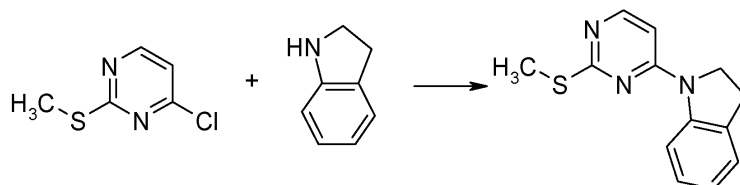
【0143】

調製 14: 1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドールの合成

1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドールの合成を、スキーム 14 で示した方法に従って実施した。

【0144】

【化 21】



スキーム 14

【0145】

DMF (10 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルチオピリミジン (4.02 g、25 mmol)

10

20

30

40

50

)、2,3-ジヒドロ-1H-インドール(4.0mL、36mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4mL、22mmol)の混合物を、N₂下で100℃に16時間加熱した。凝固した反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈して、濾過した。回収した固体をDCM及びMeOHに溶解し、DCM/EtOAcから再結晶化して、1-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(2.32g、収率38%)を明黄色の固体として得た。MS=244 [M+H]⁺。

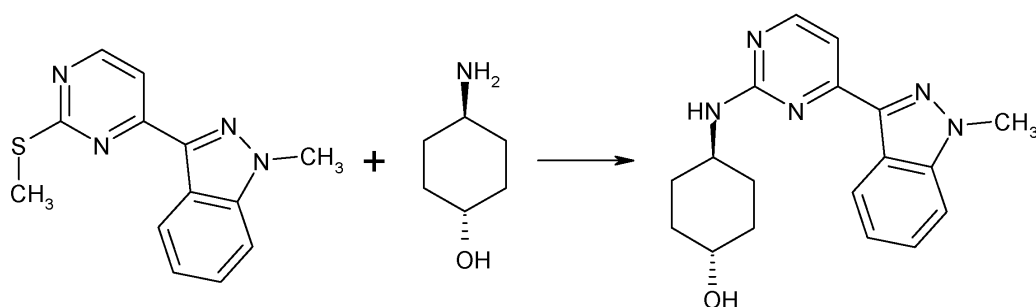
【0146】

実施例1: trans-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム15で示した方法に従って実施した。

【0147】

【化22】



スキーム 15

【0148】

N-クロロスクシンイミド(239mg、1.77mmol)を、NMP中1-メチル-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(413mg、1.6mmol)の溶液に加え、得られた混合物を85℃で15分間攪拌した。次にtrans-アミノシクロヘキサノールを加え、反応混合物を1時間攪拌し、次に水に注いで、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧で蒸発させた。粗残留物を分取TLCにより精製して、trans-4-[4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールを得た。MS=324 [M+H]⁺；融点=180~183.3℃。

【0149】

適切な出発物質を利用して、trans-4-[4-(4-ブromo-インダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(白色の固体)を同様に調製した。MS=388 [M+H]⁺；融点=200.5~201.9℃。

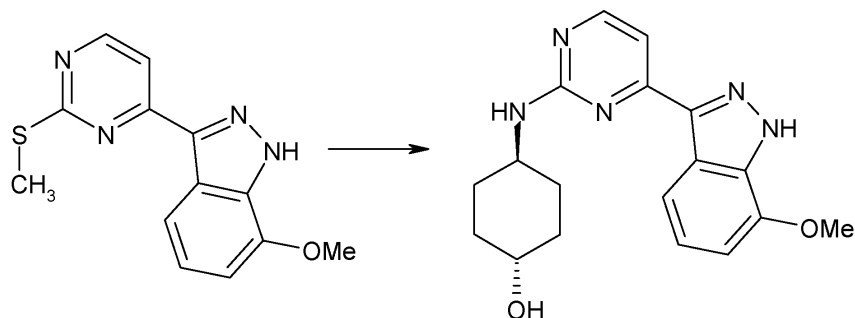
【0150】

実施例2: trans-4-[4-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム16で示した方法に従って実施した。

【0151】

【化 2 3】



スキーム 16

10

【0152】

3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%, 407mg, 1.82mmol) を、DCM中の7-メトキシ-3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (225mg, 0.8mmol) の溶液に0℃で加え、得られた混合物を3時間攪拌した。次に反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃水溶液 (5%) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-7-メトキシ-1H-インダゾールを得て、それをさらに精製しないで使用した。NMP中のこの物質の溶液にtrans-アミノシクロヘキサノール (190mg) を加え、得られた混合物を密閉管中で120℃に1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水を加え、得られた懸濁液を30分間攪拌した。固体の沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で一晩乾燥させて、trans-4-[4-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールを得た。MS=341 [M+H]⁺; 融点=243.3~244.9℃。

20

【0153】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

trans-4-[4-(1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール、MS=310 [M+H]⁺;

trans-4-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール、MS=311 [M+H]⁺;

30

trans-1-[2-(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (黄色の固体)、MS=367 [M+H]⁺; 融点=206.7~208.3℃;

シクロヘキシル-(4-インドール-1-イル-ピリミジン-2-イル)-アミン (オフホワイトの結晶質固体)、MS=293 [M+H]⁺; 融点=192.5~193.0℃;

trans-4-(4-インドール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール (オフホワイトの固体)、MS=309 [M+H]⁺; 融点=202.4~204.4℃;

40

trans-N-(4-インドール-1-イル-ピリミジン-2-イル)-シクロヘキサノール-1,4-ジアミン (オフホワイトの固体)、MS=308 [M+H]⁺; 融点=270.1~273.3℃;

trans-4-(4-インダゾール-2-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール (白色の針状晶)、MS=310 [M+H]⁺; 融点=214.7~216.0℃;

trans-4-(4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール (白色の固体)、MS=310 [M+H]⁺; 融点=232.6~233.7℃;

trans-4-[4-(6-ニトロ-インダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル

50

アミノ]ーシクロヘキサノール (黄色の粉末)、MS = 355 $[M+H]^+$; 融点 = 221.8 ~ 223.0 °C;

trans-4- (4- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)ーシクロヘキサノール (オフホワイトの固体)、MS = 311 $[M+H]^+$; 融点 = 253.4 ~ 255.7 °C; 及び

trans-4- (4-ピラゾロ [1, 5-b] ピリダジン-3-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)ーシクロヘキサノール (白色の針状晶)、(出発物質 3- (2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)ーピラゾロ [1, 5-b] ピリダジンを J. Med. Chem. 2004, 47, 4716-30 に記載の手順に従って調製した)、MS = 311 $[M+H]^+$; 融点 = 214.9 ~ 215.6 °C;

trans-4- (4-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)ーシクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 310 $[M+H]^+$ 、融点 = 198.9 ~ 200.3 °C;

trans-4- (4-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)ーシクロヘキサノール (白色の結晶質固体)、MS = 310 $[M+H]^+$ 、融点 = 229.9 ~ 230.2 °C; 及び

trans-4- [4- (2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)ーピリミジン-2-イルアミノ]ーシクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 311 $[M+H]^+$ 、融点 = 230.5 ~ 231.2 °C。

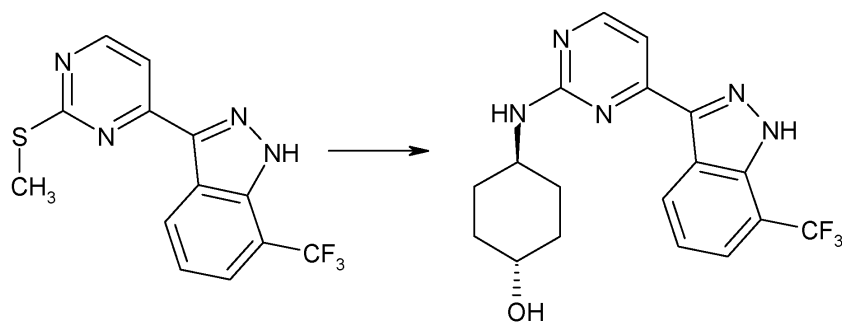
【0154】

実施例 3: trans-4- [4- (7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)ーピリミジン-2-イルアミノ]ーシクロヘキサノールの合成

trans-4- [4- (7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)ーピリミジン-2-イルアミノ]ーシクロヘキサノールの合成を、スキーム 17 で示した方法に従って実施した。

【0155】

【化 24】



スキーム 17

【0156】

3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%、318mg、0.64mmol) を、DCM 中の 3- (2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)ー7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール (200mg、0.64mmol) の溶液に 0 °C で加え、得られた混合物を 2 時間攪拌した。次に反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (5%) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3- (2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イル)ー7-トリフルオロメチル-1H-インダゾールを得て、それをさらに精製しないで使用した。NMP 中のこの物質の溶液に、trans-アミノシクロヘキサノール (148mg) を加え、続いて DIPEA (0.11mL、0.64mmol) を加えて、得られた混合物を 120 °C で 1 時間攪拌し、次に室温に冷まして、水を加えた。得られた懸濁液を 30 分間攪拌し、固体の沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄して、減圧下で一晩乾燥させた。固体の物質を高温 EtOAc で洗浄し、濾過し、減圧下で乾燥させて、

trans-4-[4-(7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (75 mg) を得た。MS = 378 [M+H]⁺; 融点 = 265.5 ~ 270 °C。

【0157】

同様に、適切な出発物質を使用して、下記化合物を調製した：

trans-4-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール、MS = 329 [M+H]⁺; 融点 = 172 ~ 173.9 °C;

(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-(4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イル)-アミン (白色の固体)、MS = 352 [M+H]⁺; 融点 = 207.5 ~ 208.8 °C;

trans-4-[4-(6-メトキシインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (ピンク色の粉末); MS = 340 [M+H]⁺; 融点 = 166.8 ~ 167.3 °C;

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (白色の粉末); MS = 335 [M+H]⁺; 融点 = 212.0 ~ 212.6 °C; 及び

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (明黄色の粉末); MS = 368 [M+H]⁺; 融点 = 214.9 ~ 216.3 °C。

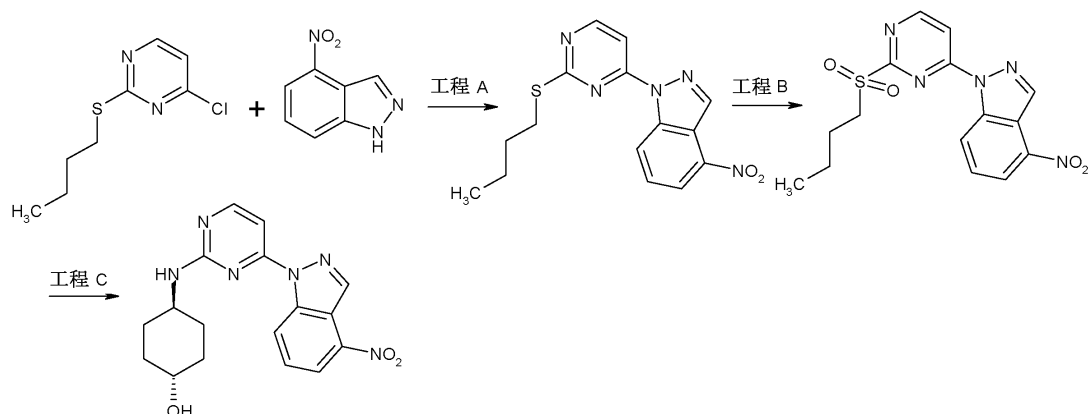
【0158】

実施例 4: trans-(4-メチルシクロヘキシル)-[4-(4-ニトロインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミンの合成

trans-(4-メチルシクロヘキシル)-[4-(4-ニトロインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミンの合成を、スキーム 18 で示した方法に従って実施した。

【0159】

【化 25】



スキーム 18

【0160】

工程 A: 1-(2-ブチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インダゾールの合成

2-ブチルスルファニル-4-クロロピリミジン (202 mg) を添加したフラスコに、4-ニトロ-1H-インダゾール (228 mg) を加え、続いて NaH (鉱油中 60% 分散、84 mg) 及び NMP (4 mL) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、80:20) により精製して、1-(2-ブチルスルファニル-

ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インダゾール (156 mg) を得た。

【0161】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

1-(2-ブチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (出発物質、1H-インダゾール-6-カルボニトリルを、J. Med. Chem. 2000, 43(23):4398-415に記載の方法に従って調製した)；

1-(2-ブチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-6-メトキシ-1H-インダゾール (出発物質、6-メトキシ-1H-インダゾールを、Annalen der Chemie 1980, 908-27に記載の方法に従って調製した)；及び

1-(2-ブチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (出発物質、1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステルを、J. Med. Chem. 2000, 43, 47に記載の方法に従って調製した)。

10

【0162】

工程B： 1-[2-(ブタン-1-スルホニル)-ピリミジン-4-イル]-4-ニトロ-1H-インダゾールの合成

0℃に冷却したDCM中の1-(2-ブチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インダゾール (660 mg) の溶液に、メチルトリオキソレニウム (30 mg) を加え、続いてH₂O₂ 水溶液 (30%、1.3 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に水とDCMの混合物に注いだ。有機層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₃で2回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、1-[2-(ブタン-1-スルホニル)-ピリミジン-4-イル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (680 mg) を得た。

20

【0163】

工程C： trans-(4-メチル-シクロヘキシル)-[4-(4-ニトロインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミンの合成

1-[2-(ブタン-1-スルホニル)-ピリミジン-4-イル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (480 mg) 及びtrans-アミノシクロヘキサノール (500 mg) の混合物を、120℃に適切に加熱した。沈殿物の形成の後、NMP (0.8 mL) を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次に室温に冷却し、水とDCMの混合物に注いだ。固体の沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、trans-(4-メチル-シクロヘキシル)-[4-(4-ニトロインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (160 mg) を黄色の粉末として得た。MS = 355 [M+H]⁺；融点 = 253.9~254.8℃。

30

【0164】

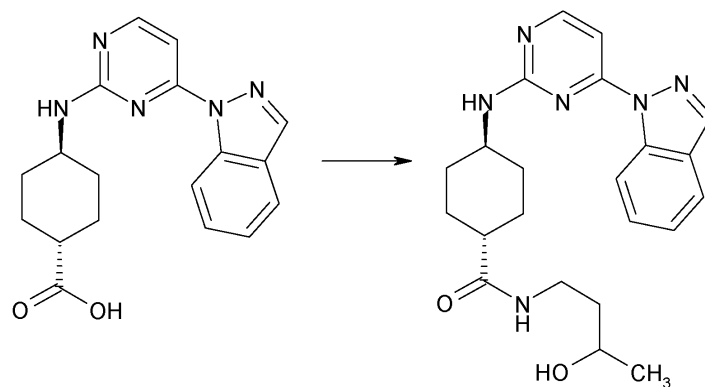
実施例5： trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキササンカルボン酸 (3-ヒドロキシブチル)-アミドの合成

trans-4-(4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキササンカルボン酸 (3-ヒドロキシブチル)-アミドの合成を、スキーム19で示した方法に従って実施した。

【0165】

40

【化 2 6】



スキーム 19

【0166】

THF (8 mL) 中の trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (100 mg, 0.30 mmol)、2-アミノ-2-ブタノール (39.2 mg, 0.44 mmol)、BOP (194.6 mg, 0.44 mmol)、DIEA (77.4 mg, 0.60 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。水 (20 mL) を得られた懸濁液に加えた：最初に固体を溶解し、次により多くの水 (100 mL) を加えることで沈殿した。沈殿物を濾過により回収し、水及び Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥させて、trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (3-ヒドロキシブチル) アミド (78 mg) を白色の固体として得た。MS = 409 [M+H]⁺。

【0167】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (2-メタンスルホニルエチル)-アミド (明褐色の固体)、MS = 443 [M+H]⁺；融点 = 229.6 ~ 231.2 °C；

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 ((R)-2-メタンスルホニル-1-メチルエチル)-アミド (白色の粉末)、MS = 457 [M+H]⁺；融点 = 289.0 ~ 291.0 度；

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 [3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)プロピル]-アミド (白色の固体)、MS = 439 [M+H]⁺；融点 = 215.0 ~ 217.8 °C；

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (1-ヒドロキシメチルプロピル) アミド (白色の粉末)、MS = 409 [M+H]⁺；融点 = 222.0 ~ 224.7 °C；

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (2,3-ジヒドロキシプロピル)-アミド (白色の粉末)、MS = 411 [M+H]⁺；融点 = 243.3 ~ 245.1 °C；

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-アミド (白色の固体)、MS = 409 [M+H]⁺；融点 = 231.9 ~ 234.4 °C；

trans-(4-ヒドロキシピリジン-1-イル)-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタノン (明褐色の固体)、MS = 421 [M+H]⁺；融点 = 125.5 ~ 128.8 °C；

trans-1-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボニル]-ピロリジン-3-オン (明褐色の粉末) (アミン出発物質を、市販の 3-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの標準的 BOC

脱保護により調製した)、MS = 405 [M+H]⁺; 融点 = 172.6 ~ 174.8 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸イソプロピルアミド(白色の固体)、MS = 379 [M+H]⁺; 融点 = 270.0 ~ 271.0 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミド(白色の粉末)、MS = 395 [M+H]⁺; 融点 = 254.6 ~ 256.9 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-メトキシエチル)-アミド(白色の粉末)、MS = 395 [M+H]⁺; 融点 = 216.9 ~ 219.1 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-アミド(白色の粉末)、MS = 411 [M+H]⁺; 融点 = 239.1 ~ 240.9 °C ;

trans-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタノン(白色の粉末)、MS = 407 [M+H]⁺; 融点 = 203.3 ~ 204.0 °C ;

trans-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタノン(白色の固体)、MS = 407 [M+H]⁺; 融点 = 201.7 ~ 202.7 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミド(白色の粉末)、MS = 409 [M+H]⁺; 融点 = 256.5 ~ 259.5 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミド(白色の固体)(J. Med. Chem. 1998, 41, 3347に従ってアミン出発物質を調製した)、MS = 409 [M+H]⁺; 融点 = 224.2 ~ 225.9 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミド(白色の固体)、MS = 395 [M+H]⁺; 融点 = 168.1 ~ 169.6 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸((R)-1-メチル-2-メチルスルファニルエチル)-アミド(白色の固体)、MS = 425 [M+H]⁺; 融点 = 215.1 ~ 218.8 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1,2-ジメチルプロピル)アミド(明褐色の粉末)(WO 2002064594に記載のように、アミン出発物質を合成した)、MS = 423 [M+H]⁺; 融点 = 214.2 ~ 215.2 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸(2-ヒドロキシプロピル)-アミド(オフホワイトの粉末)、MS = 395 [M+H]⁺; 融点 = 234.0 ~ 236.6 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸((S)-1-メチル-2-メチルスルファニル-エチル)-アミド(白色の固体)、MS = 425 [M+H]⁺; 融点 = 221.5 ~ 222.5 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチル-(2-ヒドロキシエチル)アミド(白色の固体)、MS = 409 [M+H]⁺; 融点 = 111.5 ~ 113.0 °C ;

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸シクロプロピルメチル-アミド(白色の固体)、MS = 391 [M+H]⁺; 融点 = 248.5 ~ 252.5 °C ; 及び

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘ

10

20

30

40

50

キサンカルボン酸シクロペンチルアミド（白色の粉末）、 $MS = 405 [M+H]^+$ ；融点 $= 272.2 \sim 274.4^\circ\text{C}$ 。

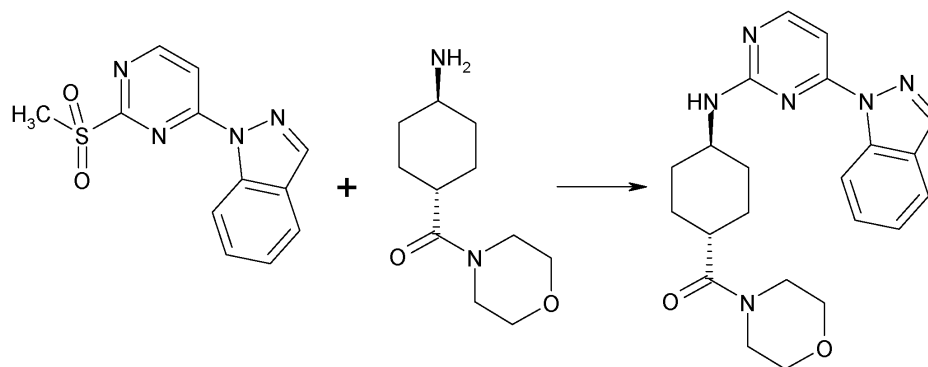
【0168】

実施例6： trans- [4- (4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-モルホリン-4-イル-メタノンの合成

trans- [4- (4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-モルホリン-4-イル-メタノンの合成を、スキーム20で示した方法に従って実施した。

【0169】

【化27】



スキーム20

【0170】

密閉可能な管（5 mL）にtrans-（4-アミノ-シクロヘキシル）-モルホリン-4-イル-メタノン（89.3 mg、0.36 mmol）、DIPEA（0.19 mL、1.10 mmol）及びNMP（1 mL）を添加した。2番目の密閉可能な管（10 mL）に、1-（2-メタンシルホニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（100 mg、0.36 mmol）及びNMP（1 mL）を添加した。固体が完全に溶解するまで、両方の混合物を 120°C に加熱した。次に1-（2-メタンシルホニル-ピリミジン-4-イル）-1H-インダゾールの溶液を、アミン混合物を含有しているバイアルにカニューレを介して移し、得られた混合物を 120°C に3時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷まし、2日間攪拌して、次に NH_4Cl 水溶液（飽和）とDCMに分配した。有機層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、琥珀色の油状物を得た。この粗物質を Et_2O から再結晶化し、上澄みをデカントし、得られた結晶を Et_2O で洗浄した。結晶質物質をDCMから再結晶化して、淡ベージュ色の結晶質物質57 mgを得て、それをフラッシュクロマトグラフィー（ EtOAc /ヘキサン、50：50～70：30の勾配）により精製して、trans- [4- (4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-モルホリン-4-イル-メタノン（34 mg）をオフホワイトの粉末として得た。 $MS = 407 [M+H]^+$ ；融点 $= 191.0 \sim 192.0^\circ\text{C}$ 。

【0171】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

trans-4- [4- (6-メチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール（黄色の粉末）、 $MS = 324 [M+H]^+$ ；融点 $= 211.0 \sim 212.5^\circ\text{C}$ ；

trans-4- (4-インダゾール-1-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド（白色の粉末）、 $MS = 365 [M+H]^+$ ；融点 $= 223.0 \sim 225.0^\circ\text{C}$ ；及び

trans-4- [4- (5-メチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール（オフホワイトの粉末）、 $MS = 324 [M+H]^+$ ；融点

= 221. 5 ~ 223. 5 °C.

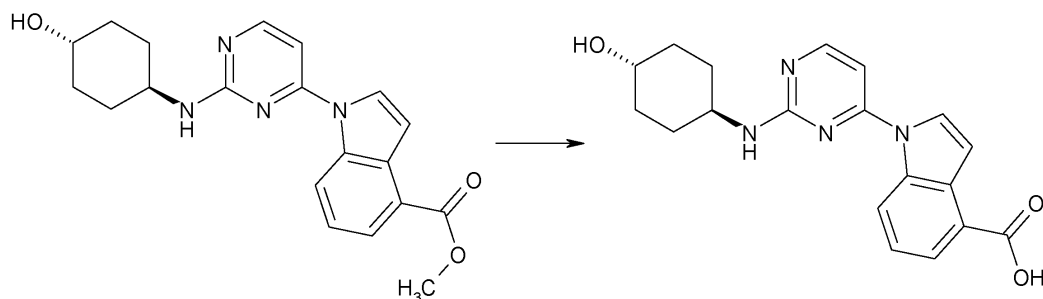
【0172】

実施例7: trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸の合成

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸の合成を、スキーム21で示した方法に従って実施した。

【0173】

【化28】



スキーム 21

【0174】

LAH (327 mg、13.6 mmol) を、THF (4 mL)、水 (4 mL) 及び MeOH (1 mL) の混合物中の 1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (1.0 g、2.7 mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に減圧下で蒸発させて、ベージュ色の固体を得た。HCl 水溶液 (1M、14 mL) を残留物に加え、得られた混合物を攪拌して、減圧下で蒸発させた。残留物を MeOH で粉砕して、trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボン酸 (700 mg) をオフホワイト色の固体として得た。MS = 353 [M+H]⁺; 融点 = 259.0 ~ 261.0 °C.

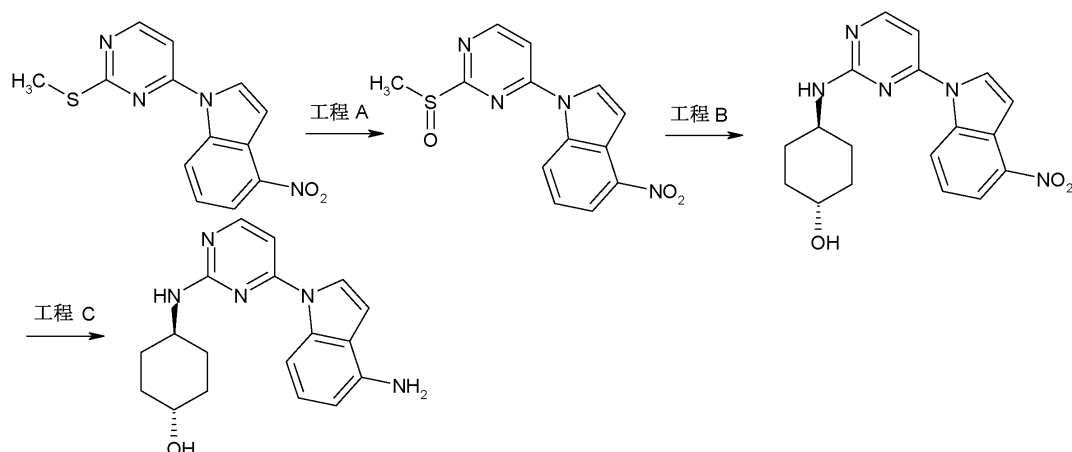
【0175】

実施例8: trans-4-[4-(4-アミノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(4-アミノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム22で示した方法に従って実施した。

【0176】

【化29】



スキーム 22

【0177】

工程A： 1-(2-メタンスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドールの合成

CHCl₃ (40 mL) 中の3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%、3.11 g) の懸濁液を、CHCl₃ (50 mL) 中の1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドール (3.93 g、14.0 mmol) の混合物にN₂下、0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を室温に温めるにまかせ、一晩攪拌した。次に反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (飽和) で洗浄した。得られた黄色の沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、1-(2-メタンスルフィニル-ピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドール (2.36 g) を得た。母液をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、第2のアリコート (690 mg) を得た。

10

【0178】

工程B： trans-4-[4-(4-ニトロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

丸底フラスコに1-(2-メタンスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-インドール (3.02 g) 及びtrans-アミノシクロヘキサノール (2.87 g) を添加して、油浴中に75℃で置き、NMP (5 mL) を加えた。得られた混合物を105℃に20分間加熱し、次に室温で一晩攪拌した。得られた固体をヘキサン/Et₂O (1:1、50 mL) で3回粉碎し、上澄みを廃棄し、残留溶媒を減圧下で蒸発させた。固体の残留物を攪拌しながら水 (70 mL) に懸濁し、次に濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、trans-4-[4-(4-ニトロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (2.47 g) を得て、それをさらに精製しないで使用した。

20

【0179】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した：

trans-4-[4-(4-メトキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (オフホワイトの固体)、MS = 339 [M+H]⁺；融点 = 208.0 ~ 209.8℃；

trans-4-[4-(3-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 323 [M+H]⁺；融点 = 213.9 ~ 215.7℃；

30

trans-4-[4-(6-フルオロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 327 [M+H]⁺；融点 = 188.0 ~ 190.0℃；

trans-4-[4-(4-ベンジルオキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (明黄色の固体)、MS = 415 [M+H]⁺；融点 = 171.1 ~ 173.2℃；

trans-4-[4-(5-ベンジルオキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (オフホワイトの固体)、MS = 415 [M+H]⁺；融点 = 185.1 ~ 186.7℃；

40

trans-4-[4-(6-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 323 [M+H]⁺；融点 = 207.0 ~ 208.0℃；

trans-4-[4-(4-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (オフホワイトの固体)、MS = 323 [M+H]⁺；融点 = 205.5 ~ 205.9℃；

trans-4-[4-(4-フルオロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (白色の固体)、MS = 327 [M+H]⁺；融点 = 210.5 ~ 212.0℃；

50

trans-4-[4-(5-フルオロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(白色の固体)、MS=327 [M+H]⁺; 融点=217.2~217.8℃;

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(オフホワイトの固体)、MS=367 [M+H]⁺; 融点=177.5~178.8℃;

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(白色の固体)、MS=367 [M+H]⁺; 融点=238.5~239.2℃;

trans-4-[4-(5-メトキシインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(オフホワイトの粉末)、MS=339 [M+H]⁺; 融点=203.6~204.0℃;

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-4-カルボニトリル(オフホワイトの固体)、MS=334 [M+H]⁺; 融点=234.9~235.3℃;

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(明黄色の固体)、MS=367 [M+H]⁺; 融点=232.2~234.5℃;

trans-4-[4-(5-メチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(オフホワイトの固体)、MS=323 [M+H]⁺; 融点=202.5~203.5℃; 及び

trans-4-{4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-インドール-1-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-シクロヘキサノール(オフホワイトの固体)、MS=367 [M+H]⁺; 融点=168.0~169.0℃。

【0180】

工程C: trans-4-[4-(4-アミノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(4-ニトロインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(2.44g)、EtOH(35mL)及び水(11mL)の混合物を、80℃に加熱した。高温の懸濁液に、塩化アンモニウム(1.46g)を、続いて鉄(0)(Fisher、1.55g)を加え、得られた混合物を80℃に2時間加熱し、次に50℃にさらに24時間加熱した。反応混合物をCELITE(商標)パッドで濾過し、フィルターケーキをEtOAc/MeOH(3:2)で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、2.5:97.5~10:90の勾配)により精製して、trans-4-[4-(4-アミノインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールを明黄色の固体として得た。MS=324 [M+H]⁺; 融点=218.9~220.1℃。

【0181】

適切な出発物質を利用して、trans-4-[4-(6-アミノインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールを同様に調製した。MS=325 [M+H]⁺; 融点=236.5~237.5℃。

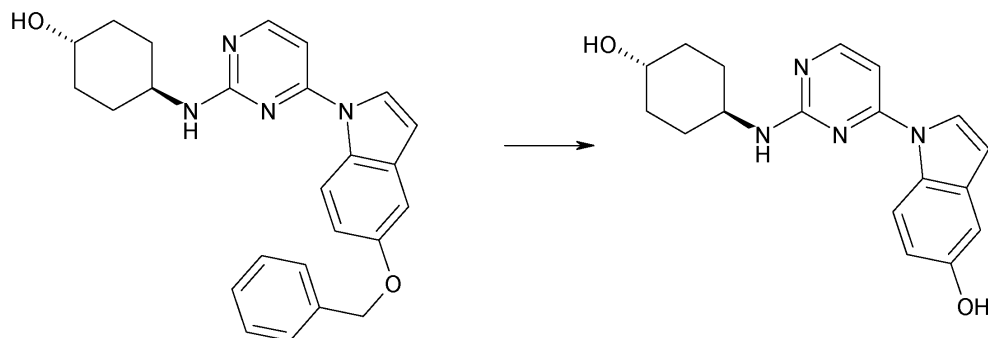
【0182】

実施例9: trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-5-オール(5-オール)の合成

この実施例で記載された合成手順を、スキーム23で示した方法に従って実施した。

【0183】

【化 3 0】



10

スキーム 23

【0184】

E t O H 中の 4- [4- (5-ベンジルオキシインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール (70 mg) と P d / C (15%, 38 mg) の混合物を、H₂ (バルーン圧) 下、室温で4日間攪拌した。次に反応混合物をCELITE (商標) パッドで濾過し、フィルターケーキをE t O Hで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H、95:5) により精製して、trans-1- [2- (4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インドール-5-オール (51 mg) をオフホワイトの固体として得た。M S = 325 [M+H]⁺; 融点=246.5~248.0℃。

20

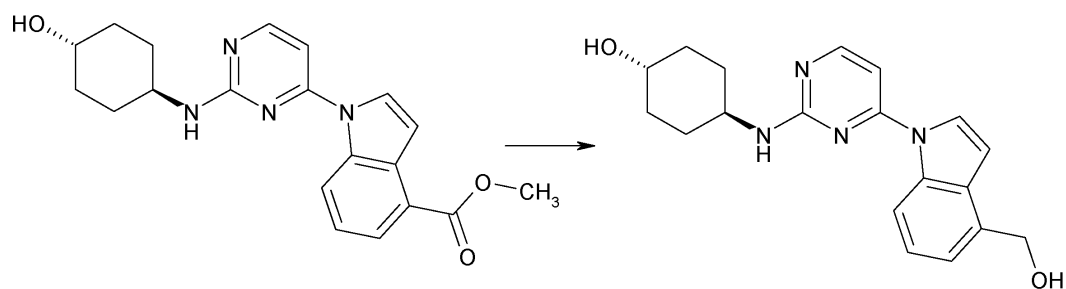
【0185】

実施例10: trans-4- [4- (4-ヒドロキシメチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノールの合成

trans-4- [4- (4-ヒドロキシメチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノールの合成を、スキーム24で示した方法に従って実施した。

【0186】

【化 3 1】



30

スキーム 24

【0187】

L A H (T H F 中 1 M、0.57 mL) の溶液を、T H F (0.3 mL) 中の 1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インドール-4-カルボン酸メチルエステル (100 mg) の溶液にアルゴン雰囲気下、-10℃でゆっくり加えた。得られた混合物を-10℃で30分間、室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を0℃に冷却し、水 (20 μL) を加え、続いてN a O H 水溶液 (15%, 20 μL) 及び水 (70 μL) の第2のアリコートを加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、次にC E L I T E (商標) パッドで濾過した。無機塩を粉碎し、上澄みを濾液に加え、溶液を減圧下で蒸発させて、trans-4- [4- (4-ヒドロキシメチルインドール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール (32.5 g、収率35%) を白色の固体として得た。M S = 339 [M+H]⁺; 融点=212.0~213.3℃。

40

50

【0188】

適切な出発物質を利用して、trans-4-[4-(5-ヒドロキシメチルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(白色の固体)を同様に調製した。MS=339[M+H]⁺; 融点=232.0~233.9℃。

【0189】

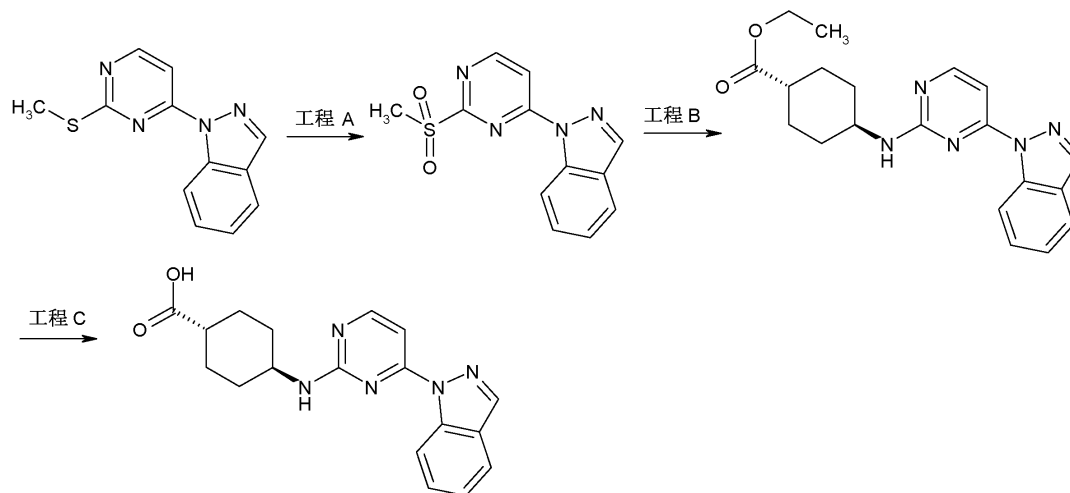
実施例11: trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール合成

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール合成を、スキーム25で示した方法に従って実施した。

【0190】

10

【化32】



スキーム 25

20

【0191】

工程A: 1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの合成

3-クロロペルオキシ安息香酸(77%, 14.97g, 86.7mmol)を、氷/アセトン浴中で冷却したCHCl₃(50mL)中の1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(10g, 41.3mmol)の溶液に加え、得られた混合物を一晩攪拌した。反応混合物を重亜硫酸ナトリウム水溶液(10%)で洗浄した。得られた固体を濾別し、濾液の相を分離した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物をNaOH水溶液、NaHCO₃水溶液(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(6.4g)を橙色の固体として得て、さらに精製しないで使用した。MS=275[M+H]⁺; 融点=177.0~181.1℃。

30

【0192】

同様に、適切な出発物質を利用して、下記化合物を調製した:

40

1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-6-メチル-1H-インダゾール; 及び

1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール。

【0193】

工程B: trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサノール合成

1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(6.4g)をTHFに懸濁し、固体が完全に溶解するまで、混合物を60℃に加熱した。trans-4-アミノシクロヘキサノール(7.99g, 46.6mmol)を

50

加え、続いてT E A (9 . 7 mL、6 9 . 9 mmol) を加えて、得られた混合物を一晩攪拌した。固体が沈殿し始めるまで、反応混合物を減圧下で濃縮し、次に6 0 °Cに2 4 時間加熱した。T H F (4 mL) を加え、反応混合物を6 0 °Cで6 4 時間攪拌した。得られた混合物をE t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H、9 8 : 2) により精製して、得られた褐色の固体をE t ₂ O で粉砕して、trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (2 . 8 8 3 g) を白色の固体として得た。

【0194】

工程C: trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸の合成

10

trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (2 . 8 8 g、7 . 9 mmol)、N a O H 水溶液 (2 M、6 5 mL) 及びT H F (6 5 mL) の混合物を、一晩攪拌した。M e O H (4 0 mL) を加え、反応混合物をさらに1 0 5 分間攪拌した。H C l 水溶液 (1 M) を加えてp H 3 にし、得られた固体を濾過により回収して、trans-4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (2 . 7 3 9 g) をさらに精製しないで使用した。

【0195】

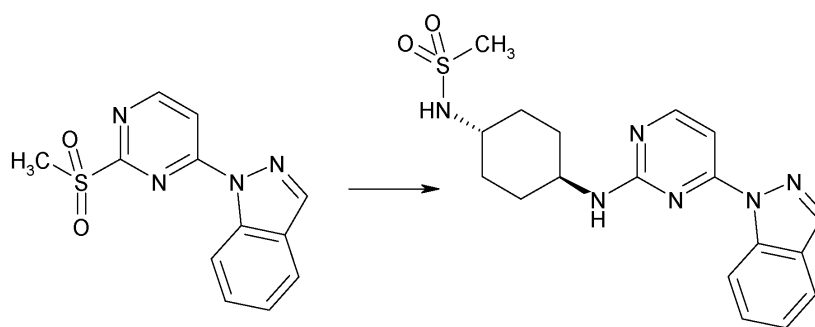
実施例12: trans-N-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタンスルホンアミドの合成

20

trans-N-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタンスルホンアミドの合成を、スキーム26に示した方法に従って実施した。

【0196】

【化33】



スキーム 26

30

【0197】

trans-シクロヘキサン-1,4-ジアミン (0 . 6 2 g、5 . 5 mmol) とN M P (1 0 mL) の混合物を、1 2 0 °Cに5 分間加熱し、次にN M P (1 0 mL) 中の1-(2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (3 0 0 mg) を滴下して、得られた混合物を1 5 分間攪拌した。メタンスルホン酸無水物 (1 . 8 8 g、1 0 . 8 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸留により蒸発させ、E t O A c を残留物に加えて、得られた溶液を水で洗浄した。有機層をN a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物を高温D C M / M e O H (9 0 : 1 0) を用いる粉砕により精製して、trans-N-[4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-メタンスルホンアミド (3 8 . 0 mg) を白色の固体として得た。M S = 3 8 7 [M+H]⁺; 融点= 2 6 9 . 6 ~ 2 7 0 . 4 °C。

40

【0198】

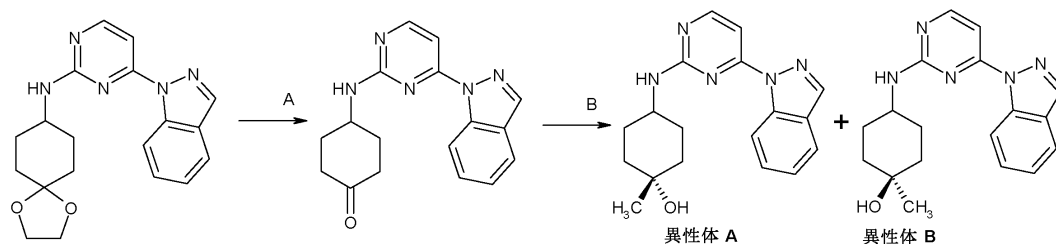
50

実施例 13： 4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-1-メチルシクロヘキサノールの合成

4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-1-メチルシクロヘキサノールの合成を、スキーム 27 で示した方法に従って実施した。

【0199】

【化34】



スキーム 27

【0200】

工程 A： 4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-シクロヘキサノンの合成

HCl 水溶液（3M、40mL）を、THF（40mL）中の（1，4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカ-8-イル）-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イル）-アミン（1.89g、5mmol）に加え、得られた混合物を 80℃ に 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水と NaOH 水溶液（1M、120mL）の混合物に注いで、得られた懸濁液を濾過した。回収した固体を水で洗浄し、DCM/MeOH に取り、溶媒の一部を減圧下で蒸発させた。得られた懸濁液を濾過し、回収した固体をヘキサン類で洗浄し、減圧下で乾燥させて、4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-シクロヘキサノン（1.57g、収率 95%）を白色の粉末として得た。MS = 308 [M+H]⁺；融点 = 211.8 ~ 213.2℃。

【0201】

工程 B： 4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-1-メチルシクロヘキサノールの合成

メチルマグネシウムクロリド（THF 中 3M、2.4mL、7.2mmol）の溶液を、THF（100mL）中の 4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-シクロヘキサノン（600mg、2mmol）の懸濁液に N₂ 下、-78℃ でゆっくり加えた。反応混合物を 15 分間攪拌し、メチルマグネシウムクロリド（THF 中 3M、1.0mL、3mmol）の第 2 のアリコートを加えて、得られた混合物を -78℃ で 30 分間攪拌した。次に反応混合物を室温に温め、4 時間攪拌し、次に水と NH₄Cl 水溶液（飽和）の混合物に注いだ。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、白色の固体（609mg、収率 96%）を得た。この粗物質を 2 回フラッシュクロマトグラフィー（MeOH/DCM、3：97 ~ 5：95 の勾配）により精製して、4-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-1-メチルシクロヘキサノール（123mg、白色の固体として極性の弱い異性体の収率 19%；及び 360mg、白色の固体として極性の強い異性体の収率 57%）を得た。両方の異性体を、DCM/ヘキサン類（約 1：1）から再結晶化して、極性の弱い異性体 A の白色の固体（100mg）及び極性の強い異性体 B の結晶質でさらさらした固体（290mg）を得た。

異性体 A：MS = 324 [M+H]⁺；融点 = 211.9 ~ 213.3℃。

異性体 B：MS = 324 [M+H]⁺；融点 = 168.1 ~ 170.1℃。

【0202】

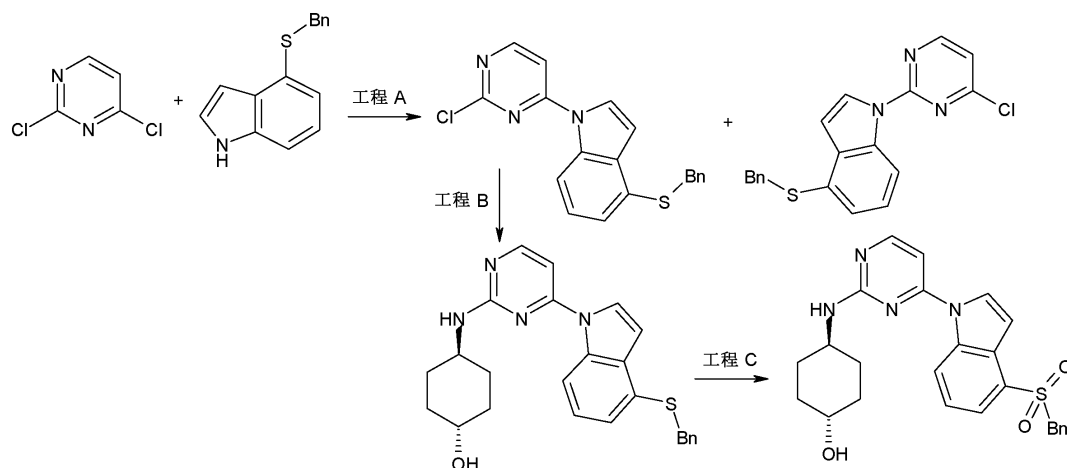
実施例 14： trans-4-〔4-（4-フェニルメタンスルホニルインドール-1-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノールの合成

trans-4-〔4-（4-フェニルメタンスルホニルインドール-1-イル）-ピリミ

ジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム28で示した方法に従って実施した。

【0203】

【化35】



スキーム 28

【0204】

工程A： 4-ベンジルスルファニル-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-インドール及び4-ベンジルスルファニル-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-1H-インドールの合成

4-ベンジルスルファニル-1H-インドール(5.00g、21mmol)(Can. J. Chem. 1962, 40, 511)を、DMF(40mL)中のNaH(鉱油中60%分散、1.37g、34mmol)の懸濁液に0℃でゆっくり加えた。ガスの発生が停止するまで、反応混合物を15分間攪拌し、次に2,4-ジクロロピリジン(3.03g、20mmol)を少量ずつ加え、続いてDMFのさらなるアリコート(10mL)を加えた。得られた混合物を室温にゆっくり温め、次に氷と水のスラリーに注いで、EtOAcで抽出した。有機層を水とブラインの混合物で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン類、10:90~50:50の勾配)により精製し、4-ベンジルスルファニル-1-(4-クロロピリジン-2-イル)-1H-インドール(979mg、収率14%)を淡黄色でロウ状の固体として、及び4-ベンジルスルファニル-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-インドールと二置換生成物の混合物(691mg)をDCM/EtOAcから沈殿させた後で得た。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン類、20:80)により再精製して、4-ベンジルスルファニル-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-インドール(270mg、収率4%)をオフホワイト色の固体として得た。MS=352[M+H]⁺；融点=159.0~161.2℃。

【0205】

工程B： trans-4-[4-(4-ベンジルスルファニルインドール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-アミノシクロヘキサノール(1.37g、12mmol)を、NMP(10mL)中の4-ベンジルスルファニル-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-1H-インドール及び二置換生成物(673mg、2mmol)の溶液に加えて、得られた混合物を110℃に4時間加熱した。反応混合物を冷却し、水とEtOAcに分配し、有機層を水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン類、10:90~20:80)により精製して、DCM/ヘキサン類/EtOAcから再結晶化した後、trans-4-[4-(4-ベンジルスルファニルインドール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール(309mg、収率38%)を白色の固体として得た。生成物のさらなる

アリコート之母液から回収した。MS = 431 [M+H]⁺；融点 = 150.2 ~ 150.9 °C。

【0206】

工程C： trans-4-[4-(4-フェニルメタンスルホニルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.55 g, 2.5 mmol) を、クロロホルム (25 mL) 中の trans-4-[4-(4-ベンジルスルファニルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (397 mg, 0.9 mmol) に加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。3-クロロペルオキシ安息香酸の第2のアリコート (150 mg) を加え、反応混合物を短時間加熱した；次に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を NaHCO₃ 水溶液と EtOAc に分配した。有機層を分離し、NaHCO₃ 水溶液と水で2回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させ、シリカゲルに吸着させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM, 5:95) により精製して、trans-4-[4-(4-フェニルメタンスルホニルインドール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (30 mg, 収率7%) を明黄色の固体として得た。MS = 463 [M+H]⁺；融点 = 132.1 ~ 134.5 °C。

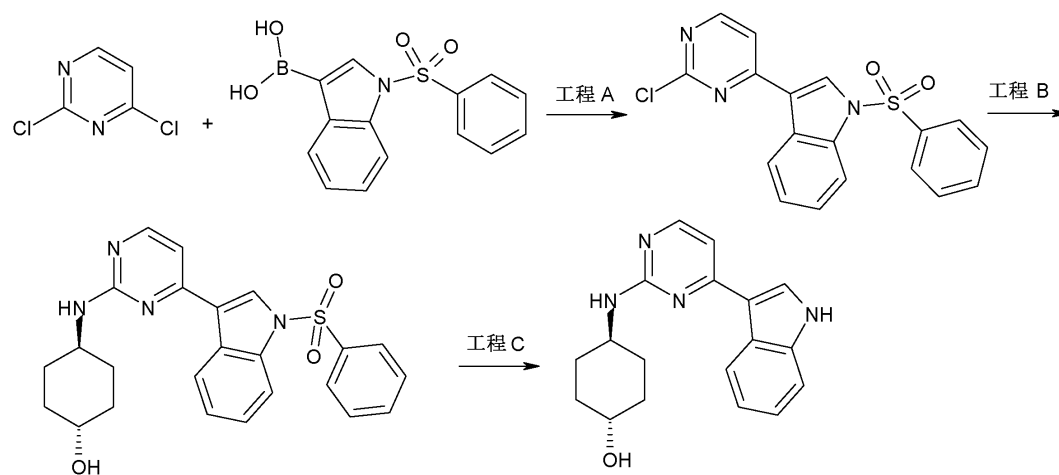
【0207】

実施例15： trans-4-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム29で示した方法に従って実施した。

【0208】

【化36】



スキーム 29

【0209】

工程A： 1-ベンゼンスルホニル-3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドールの合成

アセトニトリル/水 (2:1, 60 mL) 中の 2,4-ジクロロピリミジン (2.42 g, 16 mmol)、1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル硼酸 (3.89 g, 13 mmol) 及び炭酸ナトリウム (5.03 g, 47 mmol) の溶液を、アルゴンで脱ガスし、次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (300 mg, 1.6 mol) を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流し、その間に白色の懸濁液が形成した。沈殿物を冷却し、CELITE (商標)/シリカゲルプラグで濾過した。フィルターケーキを EtOAc で洗浄し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc/ヘキサン類から再結晶化して、1-ベンゼンスルホニル-3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドールを

明ピンク色の固体として得た。反応混合物から濾別した固体をDCMに溶解し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、先に得た生成物のバッチと合わせた。回収した固体をDCMに溶解し、溶媒を減圧下で蒸発させ、EtOAcを加えて懸濁液を形成し、生成物を濾過し、ヘキサン類で洗浄して、1-ベンゼンスルホニル-3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドール (2.0 g、収率33%) を明ピンク色の固体として得た。さらなる生成物0.45 gを母液から得た。

【0210】

工程B: trans-4-[4-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

NMP (8 mL) 中の1-ベンゼンスルホニル-3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-インドール (0.45 g、1 mmol) 及びtrans-4-アミノシクロヘキサノール (0.50 g、4 mmol) の溶液を、 N_2 下で120℃に3時間加熱した。次に混合物を冷却し、水とEtOAcに分配し、有機層を分離し、ブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM、5:95) により精製して、黄色の泡状物405 mgを得た。この物質をEtOAcに溶解し、水で2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。固体の残留物をヘキサン類で粉砕し、高真空下で乾燥させて、trans-4-[4-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (365 mg、収率19%) を明黄色で無定形の固体として得た。MS = 449 [M+H]⁺; 融点 = 132.1 ~ 133.3℃。

【0211】

工程C: trans-4-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

NaOH (200 mg、5 mmol) を、MeOH (15 mL) 中のtrans-4-[4-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (296 mg、0.66 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、HCl水溶液 (1 M) を加えることにより残留物を中和し、次に水とEtOAcに分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗黄色の固体を得た。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM、5:95) により精製して、trans-4-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (115 mg、収率57%) を白色の粉末として得た。MS = 309 [M+H]⁺; 融点 = 258.1 ~ 259.9℃。

【0212】

実施例16: trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1,2-ジヒドロインドゾール-3-オンの合成

trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1,2-ジヒドロインドゾール-3-オンの合成を、スキーム30で示した方法に従って実施した。

【0213】

イル) - 3 - メトキシ - 1 H - インダゾールの 2 つの産生物をオフホワイト色の固体 (927mg、62%収率) として得た。さらなる量の生成物を、黄色の固体 (0.44g、収率29%) として母液から回収した。MS = 305 [M+H]⁺; 融点 = 206.3 ~ 207.8 °C。

【0217】

工程 D: trans-4-[4-(3-メトキシインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-アミノシクロヘキサノール (870mg、8mmol) を、NMP (15mL) 中の 1-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-インダゾール (440mg、1mmol) に加え、得られた混合物を 120 °C に 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc と水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗黄色の固体を得た。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM、5:95) により精製し、DCM/ヘキサン類から再結晶化して、trans-4-[4-(3-メトキシインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (181mg (収率37%)) を白色の固体として得た。MS = 340 [M+H]⁺; 融点 = 202.3 ~ 205.1 °C。

【0218】

工程 E: trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1,2-ジヒドロインダゾール-3-オンの合成

トリメチルシリルヨード (0.80mL、5.6mmol) を、クロロホルム (10mL) 中の trans-4-[4-(3-メトキシインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール (251mg、0.7mmol) の懸濁液に N₂ 下で加えた。反応混合物は直ちに均質になったが、1 時間以内に懸濁液が形成され、得られた混合物を 3 日間攪拌した。トリメチルシリルヨードのさらなるアリコート (2mL、14mmol) を加え、得られた混合物を一晩加熱還流し、室温で 1 日攪拌した。次に反応混合物を氷水に注ぎ、DCM で抽出した。不溶性固体を濾過し、MeOH と DCM の混合物に溶解し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、シリカゲルに吸着させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM、3:97 ~ 5:95 の勾配) により精製して、trans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1,2-ジヒドロインダゾール-3-オン (71mg、収率30%) をオフホワイト色の固体として得た。MS = 326 [M+H]⁺; 融点 = 263.5 ~ 264.4 °C。

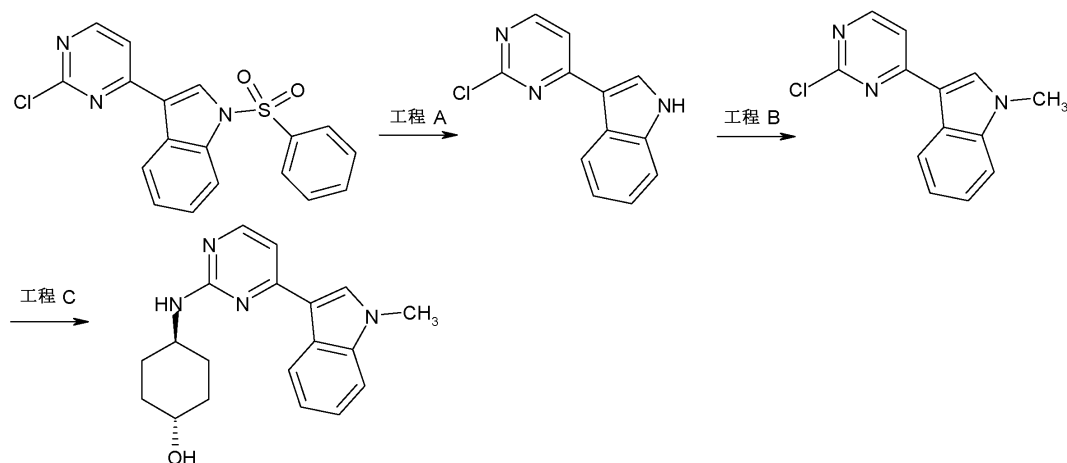
【0219】

実施例 17: trans-4-[4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

この実施例に記載の合成手順を、スキーム 31 に示した方法に従って実施した。

【0220】

【化 3 8】



スキーム 31

【0221】

工程 A： 3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インドールの合成

MeOH（20 mL）中の新たに粉碎した NaOH（740 mg）の懸濁液を、MeOH／THF（1：1、40 mL）中の 1-ベンゼンスルホニル-3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インドール（0.91 g、2 mmol）の懸濁液に 0℃で加えた。反応混合物を室温に温め、均質になるまで 2 時間攪拌した。得られた混合物を HCl 水溶液（1 M）で中和し、減圧下で濃縮した。残留物を水と EtOAc に分配し、有機層を分離し、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、明黄色の固体（0.63 g）を得た。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（1：1 EtOAc／ヘキサン類）により精製して、3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インドール（502 mg、収率 89%）を黄色の固体として得た。

【0222】

工程 B： 3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1-メチル-1H-インドールの合成

NaH（鉱油中 60% 分散、0.16 g、7 mmol）を、DMF（8 mL）中の 3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1H-インドール（0.24 g、1 mmol）に 0℃で加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌し、次にヨードメタン（0.20 mL、3.2 mmol）を加え、反応混合物を室温に温めて、氷水に注いだ。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を水で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1-メチル-1H-インドール（270 mg）を黄色の固体として得た。

【0223】

工程 C： trans-4-〔4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノールの合成

trans-4-アミノシクロヘキサノール（0.45 g、4 mmol）を NMP（8 mL）中の 3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-1-メチル-1H-インドール（0.23 g、1 mmol）に加え、得られた混合物を 120℃に 3 時間加熱した。trans-4-アミノシクロヘキサノールの第 2 のアリコート（0.16 g、1 mmol）を加え、得られた混合物を 130℃に加熱した。反応混合物を冷却し、水と EtOAc に分配し、有機層を分離し、水で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物を DCM／EtOAc／ヘキサン類から再結晶化して、trans-4-〔4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-ピリミジン-2-イルアミノ〕-シクロヘキサノール（148 mg、収率 46%）を明黄色の固体として得た。MS = 323 [M+H]⁺；融点 = 194.5～195.3℃。

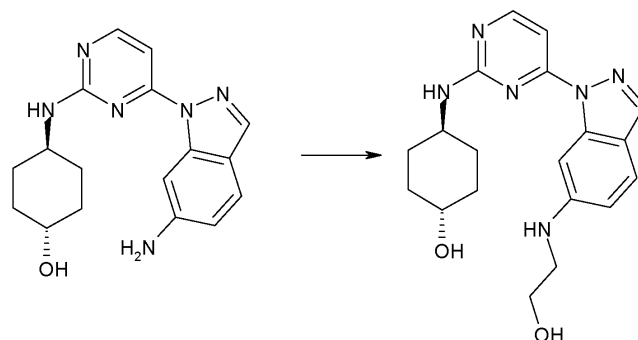
【0224】

実施例 18: trans-4- {4- [6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-2-イルアミノ} -シクロヘキサノールの合成

trans-4- {4- [6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-2-イルアミノ} -シクロヘキサノールの合成を、スキーム 32 で示した方法に従って実施した。

【0225】

【化39】



スキーム 32

【0226】

2-ブロモエタノール (42 μ L、0.6 mmol) を、アセトニトリル (1 mL) 中の trans-4- [4- (6-アミノインダゾール-1-イル) -ピリミジン-2-イルアミノ] -シクロヘキサノール (100 mg、0.30 mmol) と重炭酸ナトリウム (25 mg、0.30 mmol) の混合物に加え、得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C に 2 時間加熱した。DMF (0.5 mL) を加え、得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C に一晩加熱した。2-ブロモエタノールの第 2 のアリコート (20 μ L) を加え、加熱を 3 日間続けた。得られた混合物を MeOH で希釈し、Et₂O を加えた。溶液から碎け出たガム状の残留物を、分取 TLC により精製して、trans-4- {4- [6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -インダゾール-1-イル] -ピリミジン-2-イルアミノ} -シクロヘキサノール (29 mg) を黄色の固体として得た。MS = 369 [M+H]⁺。

【0227】

実施例 19: trans-N- {1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インダゾール-6-イル} -アセトアミドの合成

trans-N- {1- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -1H-インダゾール-6-イル} -アセトアミドの合成を、スキーム 33 で示した方法に従って実施した。

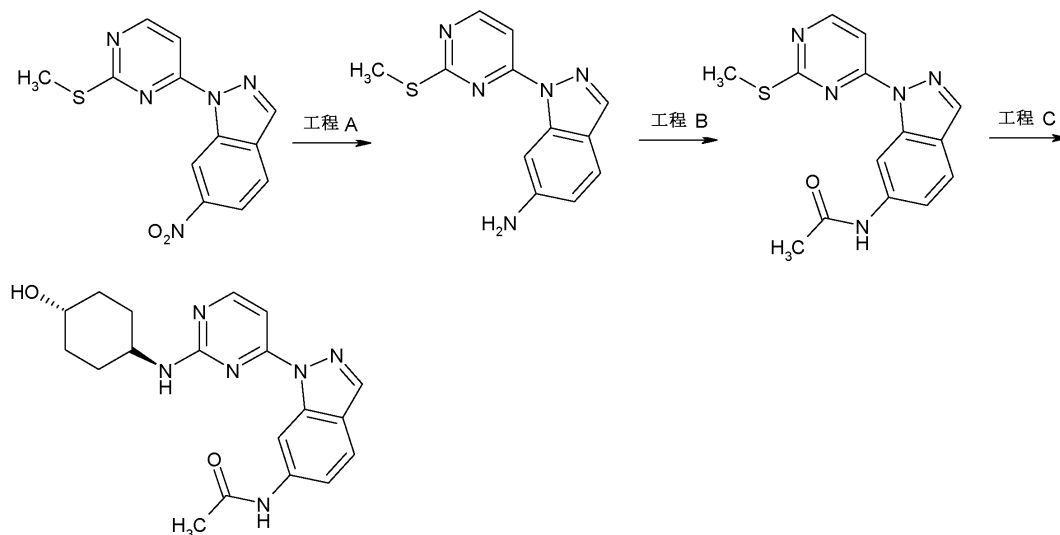
【0228】

10

20

30

【化 40】



スキーム 33

【0229】

工程 A： 1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イルアミンの合成

1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-6-ニトロ-1H-インダゾールを、実施例 8 に記載の手順に従って還元した。

【0230】

工程 B： N-[1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イル]-アセトアミドの合成

アセチルクロリド（10 滴）を、THF（5 mL）中の 1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イルアミン（0.13 g、0.5 mmol）及びトリエチルアミン（15 滴）に室温で滴下し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM 及び MeOH で希釈し、NaHCO₃ 水溶液で 2 回、かつブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物を Et₂O 及びヘキサンで処理し、沈殿物を濾過により回収して、N-[1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イル]-アセトアミド（146 mg）をオフホワイト色の固体として得た。

【0231】

工程 C： trans-N-{1-[2-（4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール-6-イル}-アセトアミドの合成

3-クロロペルオキシ安息香酸（77%、200 mg、0.87 mmol）を、クロロホルム（5 mL）中の N-[1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イル]-アセトアミド（0.43 mmol、0.13 g）のスラリーに加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM/MeOH（4：1、25 mL）で希釈し、NaOH 水溶液（0.1 M）で、かつブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を Et₂O で粉砕して、N-[1-（2-メチルスルホニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール-6-イル]-アセトアミド（120 mg）をオフホワイト色の固体として得た。この物質（100 mg）の一部を trans-4-アミノシクロヘキサノール（0.12 g）と混合し、混合物を 130 °C に 85 分間加熱した。残留物を DCM/MeOH で処理し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を MeOH（5 mL）及び Et₂O で処理し、上澄液をデカントし、形成されたゴム状の固体を MeOH（5 mL）及び EtOAc（15 mL）の第 2 のアリコートで処理した。得られた微細な沈殿物を濾過により回収して、trans-N-{1-[2-（4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール-6-イル}-アセ

10

20

30

40

50

トアミド（72 mg、収率65%）をオフホワイト色の固体として得た。MS = 367 [M + H]⁺；融点 = 288.0 ~ 289.5 °C。

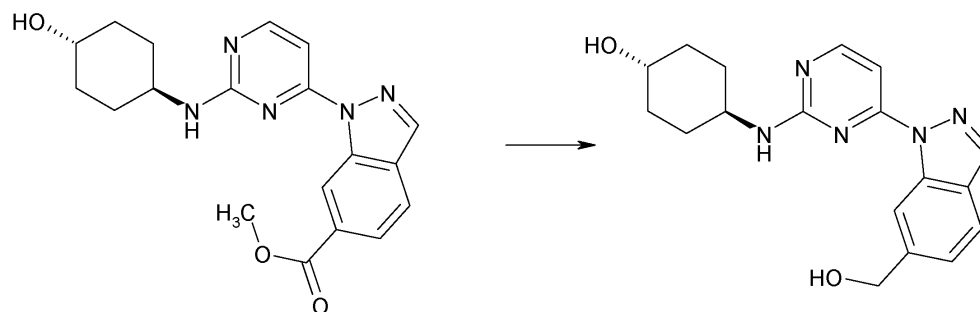
【0232】

実施例20： trans-4-[4-(6-ヒドロキシメチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成

trans-4-[4-(6-ヒドロキシメチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノールの合成を、スキーム34に示した方法に従って実施した。

【0233】

【化41】



スキーム 34

【0234】

水素化トリエチルホウ素リチウム（THF中1M、0.8 mL）の溶液を、THF（3 mL）中のtrans-1-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチルエステル（100 mg）に室温でゆっくり加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、AcOH/EtOH（1:1、2 mL）を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次にHCl水溶液（0.1 M）に注いだ。得られた混合物をNaOH水溶液及びNaHCO₃水溶液でpH 8に塩基性化し、次にDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物を分取TLC（DCM/MeOH、95:5）により精製して、trans-4-[4-(6-ヒドロキシメチルインダゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール（22 mg）を白色の固体として得た。MS = 340 [M + H]⁺；融点 = 216.0 ~ 217.7 °C。

【0235】

実施例21： 3-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミドの合成

3-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミドの合成を、スキーム35で示した方法に従って実施した。

【0236】

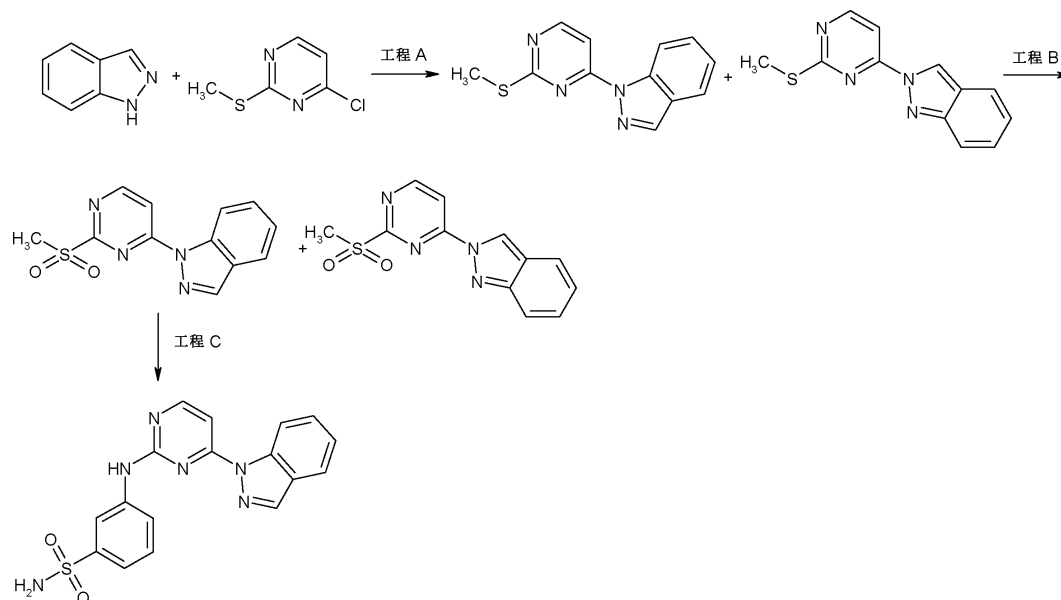
10

20

30

40

【化 4 2】



スキーム 35

【0237】

工程 A： 1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール及び2-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-2H-インダゾールの合成

無水DMF（100mL）中の1H-インダゾール（2.36g、20.0mmol）の溶液を、NaH（鉱油中60%分散、1.60g、40.0mmol）で室温にて10分間処理した。次に4-クロロ-2-メチルチオピリミジン（2.55ml、22.0mmol）を室温で一度に加え、得られた混合物を70℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、HCl水溶液（1M）でクエンチし、EtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、5：95～25：75の勾配）により精製して、1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾールと2-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-2H-インダゾール（3.77g、収率78%）の混合物をベージュ色の固体として得た。

【0238】

工程 B： 1-（2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール及び2-（2-メタンスルホニルピリミジン-4-イル）-2H-インダゾールの合成

クロロホルム（80mL）中の1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾールと2-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-2H-インダゾール（3.77g、15.55mmol）の混合物を、3-クロロペルオキシ安息香酸（80%、7.37g、34.21mmol）で処理した。反応混合物を50℃で1.5時間撹拌し、次にNaOH水溶液（1M）でクエンチした。得られた混合物をDCMで抽出し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（DCM／酢酸エチル、0：100～5：95の勾配）により精製して、1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-1H-インダゾール（極性の弱い異性体）（1.92g、収率45%）及び2-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）-2H-インダゾール（極性の強い異性体）（1.04g、収率24%）を得た。

【0239】

工程 C： 3-（4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ）-ベンゼン

10

20

30

40

50

スルホンアミドの合成

i-PrOH (4ml) 中の 1-(2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (100mg、0.36mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (139mg、0.73mmol) の溶液を、3-アミノベンゼンスルホンアミド (251mg、1.46mmol) を用いてマイクロ波合成器で 150℃ にて 20 分間処理した。混合物を水と酢酸エチルに分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、30:70~50:50 の勾配) により精製して、標記化合物を得た。この残留物を NaOH 水溶液 (1M) で粉碎し、固体を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-ベンゼンスルホンアミド (50mg、収率 37%) を得た。MS = 367 [M+H]⁺。

【0240】

適切な出発物質を使用して、4-(4-インダゾール-1-イルピリミジン-2-イルアミノ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (白色の固体) を同様に調製した。MS = 409.2 [M+H]⁺。

【0241】

実施例 22：処方

種々の経路による送達のための製剤は、以下の表に示されるように処方した。表中に使用されるとき「活性成分」又は「活性化合物」は、1 種以上の式 (I) の化合物を意味する。

【0242】

【表 2】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

成分を混合して、それぞれ約 100mg 入るカプセルに分配した；1 カプセルが総 1 日用量に近くなる。

【0243】

【表 3】

経口投与組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0%

成分を合わせて、メタノールのような溶媒を用いて顆粒化した。次にこの処方を乾燥し

て、適切な打錠機により錠剤（約 20 mg の活性化合物を含有する）とした。

【0244】

【表 4】

経口投与組成物

成分	量
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール (70% 溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml にするのに十分な量

10

20

成分を混合することにより、経口投与用の懸濁剤を生成した。

【0245】

【表 5】

非経口用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに十分な量
注射用水	100 ml

30

活性成分を少量の注射用水に溶解した。次に攪拌しながら充分量の塩化ナトリウムを加えて、この溶液を等張性にした。残りの注射用水でこの溶液を分量とし、0.2 ミクロン膜フィルターにより濾過して無菌条件下で包装した。

【0246】

【表 6】

坐剤用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

40

成分を一緒に溶融して、蒸気浴で混合して、総重量 2.5 g 入る鋳型に注ぎ入れた。

50

【0247】

【表7】

局所用処方

成分	g
活性化化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ペテロラタム	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100にする十分な量

10

水を除く全ての成分を合わせて、攪拌しながら約60℃に加熱した。次に激しく攪拌しながら十分量の水を約60℃で加えることにより、成分を乳化し、次いで水を適量約100g加えた。

20

【0248】

鼻腔用スプレー処方

約0.025～0.5パーセントの活性化化合物を含有する幾種類かの水性懸濁液を、鼻腔用スプレー処方として調製した。この処方は、場合により、例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロースのような不活性成分を含有する。pHを調整するために塩酸を加えてもよい。本鼻腔用スプレー処方は、典型的には1回の作動で約50～100μLの処方を送達する鼻腔用スプレー計量ポンプを介して送達することができる。典型的な投薬スケジュールは、4～12時間毎に2～4回のスプレーである。

30

【0249】

実施例23：インビトロJNKアッセイ

JNK活性は、 $[\gamma - ^3 ^3 P]$ ATPでのGST-ATF2 (19-96)のリン酸化により測定した。この酵素反応は、Km濃度のATP及び緩衝液(25mM HEPES、pH7.5、2mMジチオスレイトール、150mM NaCl、20mM MgCl₂、0.001% Tween (登録商標) 20、0.1% BSA及び10% DMSOを含有する)中の最終容量40μlの基質で実施した。ヒトJNK2α2アッセイは、1nM酵素、1μM ATF2、8μM ATP (1μCi $[\gamma - ^3 ^3 P]$ ATPを含む)を含有する。ヒトJNK1α1アッセイは、2nM酵素、1μM ATF2、6μM ATP (1μCi $[\gamma - ^3 ^3 P]$ ATPを含む)を含有する。ヒトJNK3 (Upstate Biotech #14-501M)アッセイは、2nM酵素、1μM ATF2、4μM ATP (1μCi $[\gamma - ^3 ^3 P]$ ATPを含む)を含有する。この酵素アッセイは、幾種類かの化合物濃度の存在下又は非存在下で実施した。JNK及び化合物を10分間プレインキュベートし、続いてATP及び基質を加えることにより、酵素反応を開始させた。反応混合物を30℃で30分間インキュベートした。インキュベーションの終わりに、反応は、25μlの反応混合物を、135mM EDTAを含有する150μlの10%グルタチオンSepharose (登録商標) スラリー (Amersham #27-4574-01)に移すことにより終了させた。反応生成物を親和性樹脂で捕捉して、濾過プレート (Millipore, MABVNOB50)上でリン酸緩衝食塩水で6回洗浄することにより、遊離の放射性ヌクレオチドを除去した。ATF2への $^3 ^3 P$ の取り込みを、マイクロプレートシンチレ

40

50

ーションカウンター（Packard Topcount）で定量した。JNKに及ぼす化合物の阻害能力は、3パラメーターモデルにフィットさせた10濃度阻害曲線から生成したIC₅₀値により測定した：阻害% = 最大 / (1 + (IC₅₀ / [阻害剤])^{傾き})。データは、Microsoft Excelでパラメーター推定について分析した。結果は、以下の表2に示される。

【0250】

【表8】

表2：p(IC₅₀)

化合物	JNK1 (μM)	JNK2 (μM)	c-jun (μM)
3	0.0412	0.4578	ND
15	0.0678	0.4583	1.286
16	0.0708	0.5924	4.133
18	0.0735	0.3375	1.9533
26	0.085	0.6949	1.894
86	0.0228	0.1777	ND
87	0.0297	0.1908	1.706
88	0.0709	0.4803	ND

10

20

【0251】

実施例24：ラットのインビボTNFα誘導IL-6産生アッセイ

Charles River Laboratoriesから調達したメスWistar-Hanラットは、使用前に1週間順化させ、95～130gの概算体重にさせた。経口ガバージュを介してラットに試験化合物を投与し、30分後に0.5μg組換えラットTNF-α（Biosource）の腹腔内接種を行った。TNF-α接種の90分後に心臓穿刺により採血した。リチウムヘパリン分離チューブ（BD microtainer）を用いて血漿を調製して、分析まで-80℃で凍結した。ラット特異的IL-6 ELISAキット（Biosource）を用いてIL-6レベルを測定した。阻害パーセント及びED₅₀値（TNF-α産生が対照値の50%である化合物の用量として算出）を求めた。結果は、以下の表3に示される：

30

【0252】

【表9】

表3：IL-6産生の阻害

化合物	用量 (mg/Kg)	IL-6 阻害 (%)
16	30	47.4%
26	30	59.6%
87	10	64%

40

【0253】

実施例25：齧歯類のコラーゲン誘導関節炎

Harlan Laboratoriesから調達した7～8週齢のメスLewisラットは、使用前に1週間順化させ、120～140gの概算体重にさせた。試験0日目に、ラットは、フロイント不完全アジュバント（IFA；2～3箇所で総量0.1ml）中の100μgウシII型コラーゲン（Chondrex）の乳剤で、背中の数箇所に皮内（i.d.）に初回抗原刺激を行った。関節炎誘導は、一般に初回抗原刺激から12～14日目に観察される；しかし、疾患誘導を同期させるために、尾の基部又は背中の代わりの部位に約7～10日目に100μgコラーゲン／IFAの追加抗原刺激注射（i.d.総量0.1ml以下）を行った。化合物投与は、予防的（追加抗原刺激時又は1～2日前に始動）であっても又は治療的（追加抗原刺激後、

50

及び1～2の初期疾患スコア（下記の臨床的評点を参照のこと）と同時に開始）であってもよい。動物は、続く21日間にわたり疾患の発症及び進行について評価した。

【0254】

ラットは、評点システム（後述）、各足蹠についてプレチスモ計を用いるか、又はカリパスによる足蹠若しくは関節の厚さを測定する足蹠容量測定法を用いて評価した。基線測定は、0日目に実施し、そして膨張の最初の兆候時に再開し、実験の最後まで1週間に3回以下実施した。評点は、各足蹠について以下のとおり査定した：

1 = 足蹠又は指1本の膨張及び／又は発赤。

2 = 2個以上の関節の膨張。

3 = 3個以上の関節が関与する足蹠の甚だしい膨張。

4 = 足蹠及び指全体の重篤な関節炎。

10

【0255】

各ラットについての関節炎指数は、最大16というスコアを与える、個々の足蹠の4つのスコアを足すことにより評価した。疾患の発症及び進行を連続的に測定するために、後肢の足蹠容量もまた、プレチスモ計を用いて測定した。

【0256】

試験の最後に、後肢足蹠（及び他の組織）は、秤量、組織学、細胞及び／又は分子の分析のために摘出した。更に、心臓穿刺により採血し、リチウムヘパリン分離チューブ（BD microtainer）を用いて血漿を調製して、分析まで－70℃で凍結した。血漿からの、又はホモジナイズした関節組織からの炎症性サイトカインレベル（例えば、TNF- α 、IL-1及びIL-6）を、ラット特異的ELISAキット（R&D）を用いて測定した。疾患保護又は阻害のレベルは、対照動物と比較した、臨床スコア、足蹠容量及び病理組織学の変化の合成物として決定した。

20

【0257】

実施例26：TNF α 誘導ヒト軟骨肉腫SW1353細胞におけるIL-8産生アッセイ

SW1353細胞は、American Tissue Culture Collectionから購入して、10%ウシ胎仔血清（Invitrogen）、アスコルビン酸（Sigma）及びペニシリン（Invitrogen）を含むDMEM培地（Invitrogen）よりなる増殖培地で、5%CO₂中37℃の培養条件下で維持培養した。細胞は、化合物処理の48時間前に100 μ lの培地中1.0 $\times$ 10⁴細胞／ウェルの密度で平板培養した。化合物処理の直前に、培地を160 μ lの新鮮培地で置換した。化合物原液（10mM）を増殖培地に希釈して、20 μ lの容量で10 $\times$ 濃縮溶液として各ウェルに加え、混合して細胞と共に30分間プレインキュベートさせた。化合物溶剤（DMSO）は、全ての試料中に1%の最終濃度で維持した。30分後、細胞は、10ng/mlのTNF- α （Roche Biochem）で活性化させた。TNF- α は、増殖培地中で作られた10 $\times$ 濃縮溶液としてに加え、1ウェル当たり20 μ lの容量で加えた。細胞プレートを5時間培養した。細胞培地を回収して、－20℃で貯蔵した。IL-8の存在についてのサンドイッチELISAにより、製造業者の取扱説明書（BD Bioscience）どおりに培地アリコート进行分析した。IC₅₀値は、Microsoft ExcelプログラムのXlfit3を用いて、IL-8産生が対照値の50%に減少した化合物の濃度として算出した。幾つかの化合物は、本アッセイにおいて0.1～20 μ MのIC₅₀範囲値を有する。

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
		C 1 2 N 9/99

- (72)発明者 ダン, ジェームズ・パトリック
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 2 2、ロス・アルトス、ポートーラ・コート 2 7 0
- (72)発明者 ゴールドスタイン, デービッド・マイケル
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 1 2 0、サンノゼ、ハンツフィールド・コート 7 0 4 5
- (72)発明者 ゴン, レイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 4、サン・マテオ、アーマーダ・ウェイ 2 2 5 9
- (72)発明者 ホッグ, ジョーン・ヘザー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 7、サニーベール、エドモンズ・ウェイ 9 7 9
- (72)発明者 ミシャウド, クリストフ
アメリカ合衆国、ニューヨーク 1 0 1 2 8、ニューヨーク、イースト・9 3 アールディー・ストリート 1 5 5、アパートメント・1 1 イー
- (72)発明者 パーマー, ワイリー・ソラング
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 4 3、マウンテン・ビュー、ジェーン・レーン 2 3 6 0
- (72)発明者 シドゥリ, アチュサラオ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 3 9、リビングストン、ワシントン・コート 2 2
- (72)発明者 シルヴァ, タニア
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 6、サニーベール、プリベット・コート 7 7 1
- (72)発明者 ティヴィトマハイソーン, パルチャレー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 6 3、レッドウッド・シティー、マーシャル・ストリート 1 4 0 5、ナンバー 6 0 3
- (72)発明者 トレジョーマーティン, テレサ・アレジャンドラ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 5 8 7、ユニオン・シティ、サウス・アーティストリー・ループ 3 2 7 7 2

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 0 0 7 6 (WO, A 1)
特表 2 0 0 4 - 5 2 1 9 1 6 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 4 8 6 3 (WO, A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 0 9 (JP, A)
特表 2 0 0 4 - 5 2 2 7 7 7 (JP, A)
特表 2 0 0 3 - 5 0 7 4 7 8 (JP, A)
特表 2 0 0 3 - 5 3 2 6 3 5 (JP, A)
特表 2 0 0 9 - 5 3 0 3 2 1 (JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2 0 0 6 年 9 月 1 5 日, Vol.16(18), p.4818-4821

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 403/04
CA/REGISTRY(STN)