

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5197016号
(P5197016)

(45) 発行日 平成25年5月15日 (2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日 (2013.2.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/40 (2006.01)

C O 7 D 231/40 C S P

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 7 (全 229 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-548595 (P2007-548595)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月23日 (2005.12.23)
 (65) 公表番号 特表2008-525498 (P2008-525498A)
 (43) 公表日 平成20年7月17日 (2008.7.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/047270
 (87) 国際公開番号 W02006/071940
 (87) 国際公開日 平成18年7月6日 (2006.7.6)
 審査請求日 平成20年12月24日 (2008.12.24)
 (31) 優先権主張番号 60/639,087
 (32) 優先日 平成16年12月23日 (2004.12.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/638,986
 (32) 優先日 平成16年12月23日 (2004.12.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505247306
 デシファラ ファーマスーティカルズ,
 エルエルシー
 アメリカ合衆国 66044 カンザス州ロー
 レンス、スウィート 200、マサチューセ
 ッツ 643 番
 (74) 代理人 100080159
 弁理士 渡辺 望穂
 (74) 代理人 100090217
 弁理士 三和 晴子
 (72) 発明者 フリン ダニエル エル.
 アメリカ合衆国 66047 カンザス州
 ローレンス ブラックジャック オーク
 ドライブ 4165

最終頁に続く

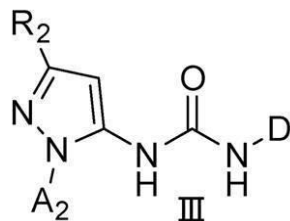
(54) 【発明の名称】 酵素モジュレータ及び治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

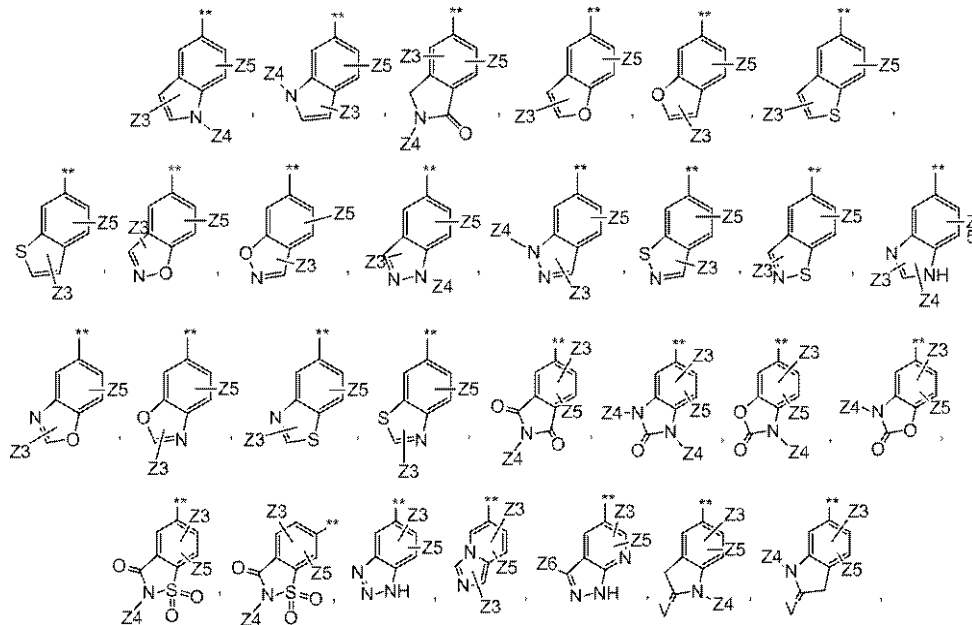
下記式 I

【化 1】



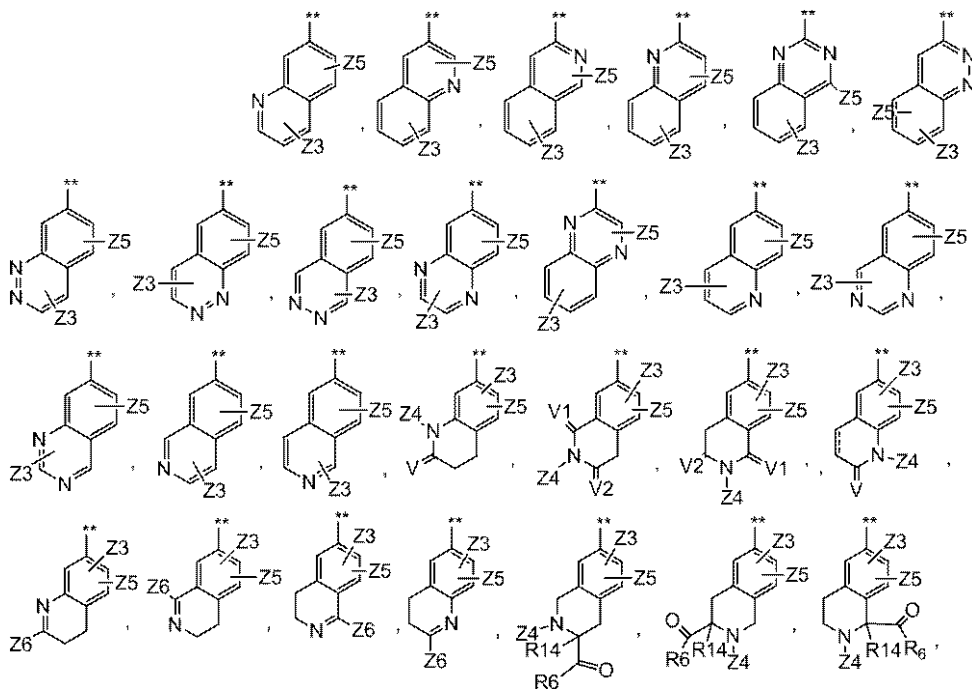
〔式中、 A_2 は、下記群から選択される少なくとも一つの二環式縮合ヘテロアリアルであり、

【化 2】



10

【化 3】



20

30

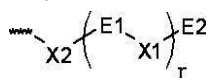
ここで、式中、記号（**）は式IIIのピラゾリル環への結合点を示し、

- - - は飽和または不飽和結合を表わし、各Z3およびZ5は、上記の二環式構造を形成する環のいずれかに独立に結合でき、

Dが下記式部分であり、

40

【化 4】



ここで、式中E1はフェニルであり、

記号（***）は式IIIの化合物のウレア部分への結合点を示し、

X1は、O、S、NR3、-C(=O)-、-O-(CH2)n-、
 -S-(CH2)n-、-NR3-(CH2)n-、-O-(CH2)q-O-、
 -O-(CH2)q-NR3-、-N(R3)-(CH2)q-N(R3)-、
 -(CH2)n-N(R4)-C(=O)-、
 -(CH2)n-N(R4)-C(=O)-(CH2)n-

50

- (CH₂)_n - CO - N(R₄) -、 - (CH₂)_p -、C₂ - C₅ アルケニル、
C₂ - C₅ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、および E₁ 環と E₂ 環とが共有結合
により直接連結した直接結合から成る群から選択され、

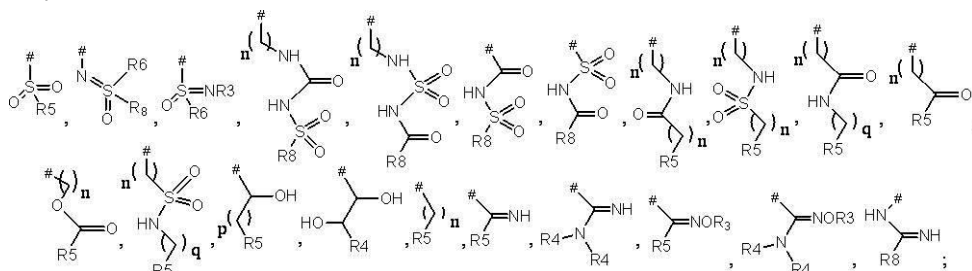
前記 X₁ の - (CH₂)_n -、 - (CH₂)_q -、(CH₂)_p、C₂ - C₅ アルケニル
および C₂ - C₅ アルキニル部分の炭素原子は 1 個以上の C₁ - C₆ アルキルでさらに
置換されていてもよく、

X₂ は E₁ が式 III の化合物のウレア部分に直接連結した直接結合であり、

E₂ 環は Z₅ および / または Z₆ 置換されたピリジニル、ピリミジニル、から選択され

各 Z₃ は、H、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、
シアノ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、
CF₃、(R₃)₂N -、(R₄)₂N -、(R₄)₂NC₁ - C₆ アルキル、
(R₄)₂NC₂ - C₆ アルキル N(R₄) - (CH₂)_n、
(R₄)₂NC₂ - C₆ アルキル O - (CH₂)_n、- R₈C(=O) -、
(R₄)₂N - CO - C₁ - C₆ アルキル、カルボキシル、
カルボキシ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシカルボニル、
C₁ - C₆ アルコキシカルボニル C₁ - C₆ アルキル、(R₃)₂NSO₂、
- SO₂R₃、SOR₃、(R₄)₂NSO₂、- SO₂R₄、- SOR₄、
- (CH₂)_nN(R₄)C(O)R₈、- C=(NOH)R₆、
- C=(NOR₃)R₆、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、
ヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、ヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキル、
ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、
ヘテロアリールオキシ C₁ - C₆ アルキル、ヘテロシクリルオキシ C₁ - C₆ アルキル、
アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、
アリールアミノ C₁ - C₆ アルキル、ヘテロアリールアミノ C₁ - C₆ アルキル、
ヘテロシクリルアミノ C₁ - C₆ アルキル、および式

【化 5】



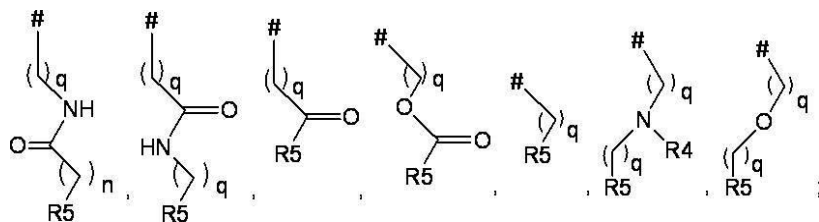
の部分から成る群から独立かつ個別に選択され、前記式中、記号 (#) は Z₃ 部分の、式
III の化合物の A₂ 環への結合点を示し、

Z₃ がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合該部分は 1 個以上の C₁ - C₆ アルキル
でさらに置換されていてもよく、

各 Z₄ は環窒素に結合する置換基であり、H、C₁ - C₆ アルキル、
ヒドロキシ C₂ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₂ - C₆ アルキル、
(R₄)₂N - C₂ - C₆ アルキル、
(R₄)₂N - C₂ - C₆ アルキル N(R₄) - C₂ - C₆ アルキル、
(R₄)₂N - C₂ - C₆ アルキル - O - C₂ - C₆ アルキル、
(R₄)₂N - CO - C₂ - C₆ アルキル、カルボキシ C₂ - C₆ アルキル、
C₁ - C₆ アルコキシカルボニル C₂ - C₆ アルキル、
- C₂ - C₆ アルキル N(R₄)C(O)R₈、R₈ - C(=NR₃) -、
- SO₂R₈、- COR₈、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、
ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキル、
ヘテロアリールオキシ C₂ - C₆ アルキル、
ヘテロシクリルオキシ C₂ - C₆ アルキル、アリールアミノ C₂ - C₆ アルキル、

ヘテロアリールアミノ C 2 - C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 - C 6 アルキル、および式

【化 6】



の部分から成る群から独立かつ個別に選択され、前記式中、記号 (#) は Z 4 部分の、式 10
III の化合物の A 2 環への結合点を示し、

Z 4 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合該部分は 1 個以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されていてもよく、

各 Z 5 は、H、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキシ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、- N (R 3)₂、

- O - (C H₂)_q - N (R 4)₂、- N (R 3) - (C H₂)_q - N (R 4)₂、

- R 5、- O - (C H₂)_q - O - アルキル、- O - (C H₂)_q - N (R 4)₂、

- N (R 3) - (C H₂)_q - O - アルキル、- N (R 3) - (C H₂)_q - N (R 4)₂、

- O - (C H₂)_q - R 5、および - N (R 3) - (C H₂)_q - R 5 から成る群から独立かつ個別に選択され、 20

各 Z 6 は、H、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、ヒドロキシル、C 1 - C 6 アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノおよびヘテロシクリルアミノ、(R 3)₂ N -、- N (R 3) C O R 8、(R 4)₂ N -、- R 5、

- N (R 4) C O R 8、- N (R 3) S O₂ R 6 -、- C O N (R 3)₂、

- C O N (R 4)₂、- C O R 5、および - S O₂ N H R 4 から成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 2 は単環式ヘテロアリール、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、R 1 9 置換 C 3 - C 8 カルボシクリル、ここで R 1 9 は H または C 1 - C 6 アルキル、アルキル基が部分的にかまたは完全にフッ素化された C 1 - C 6 フルオロアルキル、およびフェニル基が 1 個以上のフッ素置換基、または塩素で任意に置換されたフェニルから成る群から選択され、 30

各 R 3 は、H、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 7 カルボシクリル、およびフェニルから成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 4 は、H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、ジヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、分枝鎖ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、

分枝鎖ジヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、カルボシクリル、 40

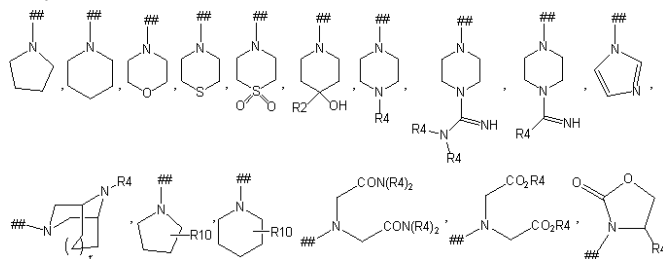
ヒドロキシル置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、

ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、

フェニル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、およびヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキルから成る群から選択され、

各 R 5 は

【化 7】



から成る群から独立かつ個別に選択され、前記式中、記号（##）は、いずれも R 5 部分を含む部分である各 R 8、R 10、または Z 3 への結合点を示し、

10

各 R 6 は C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 8 は C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、アルキル部分が部分的にかまたは完全にフッ素化されたフルオロアルキル、カルボシクリル、フェニル、フェニル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、

N (R 3)₂、N (R 4)₂、および R 5 から成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 10 は CO₂H、CO₂C 1 - C 6 アルキル、CO - N (R 4)₂、OH、

C 1 - C 6 アルコキシ、および - N (R 4)₂ から成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 14 は H および C 1 - C 6 アルキルから成る群から独立かつ個別に選択され、

20

V、V 1 および V 2 はいずれも、O または V、V 1 および V 2 が結合しているメチレン炭素に結合した 2 つの H を示し、

ここで、二つの R 3 または R 4 部分は、C 1 - C 6 アルキル、および分枝鎖 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルコキシアルキルから成る群から独立かつ個別に選択され、または同一の窒素原子に結合しており、これらの部分は環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよく、

n は 0 - 4 であり、p は 1 - 4 であり、q は 2 - 6 であり、および r は 1 である。]

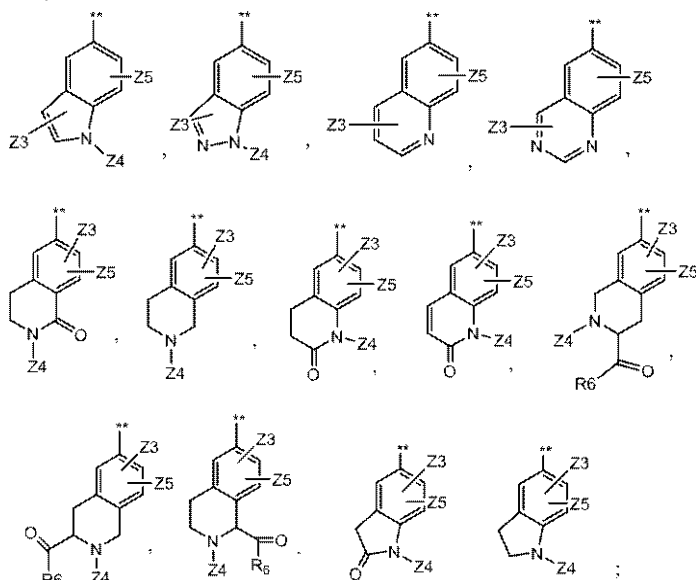
で表わされる化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩。

【請求項 2】

30

前記 A 2 が、

【化 8】



40

からなる群から選択され、〔式中、記号（**）は式 III の化合物のピラゾリル環への結合点を示し、各 Z 3 および Z 5 は独立に、A 2 二環式構造のアリール環またはヘテロアリール環のいずれに結合してもよい〕請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、ジアステ

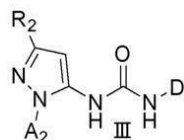
50

レオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩。

【請求項 3】

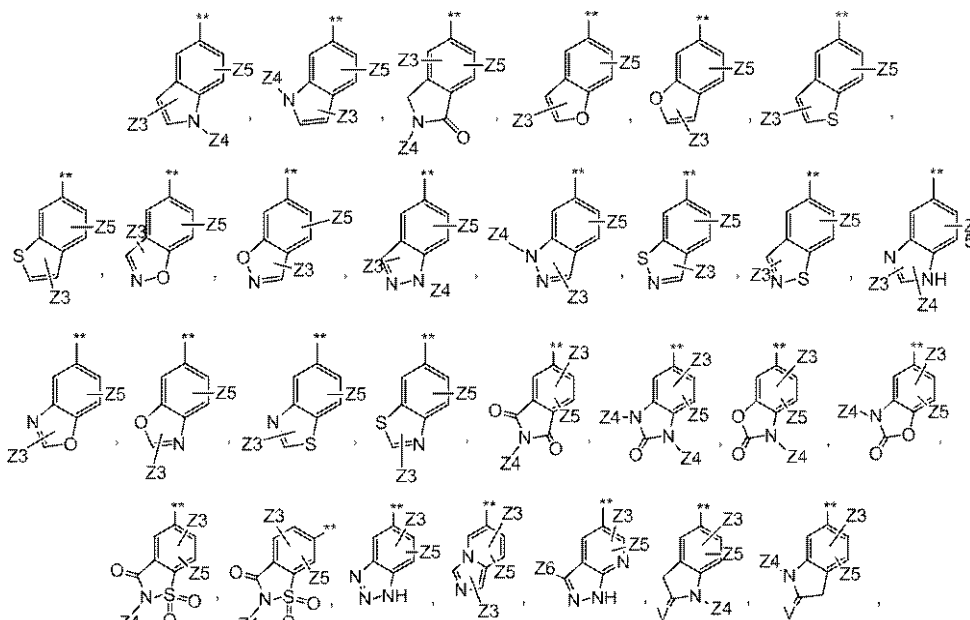
下記式III

【化 9】

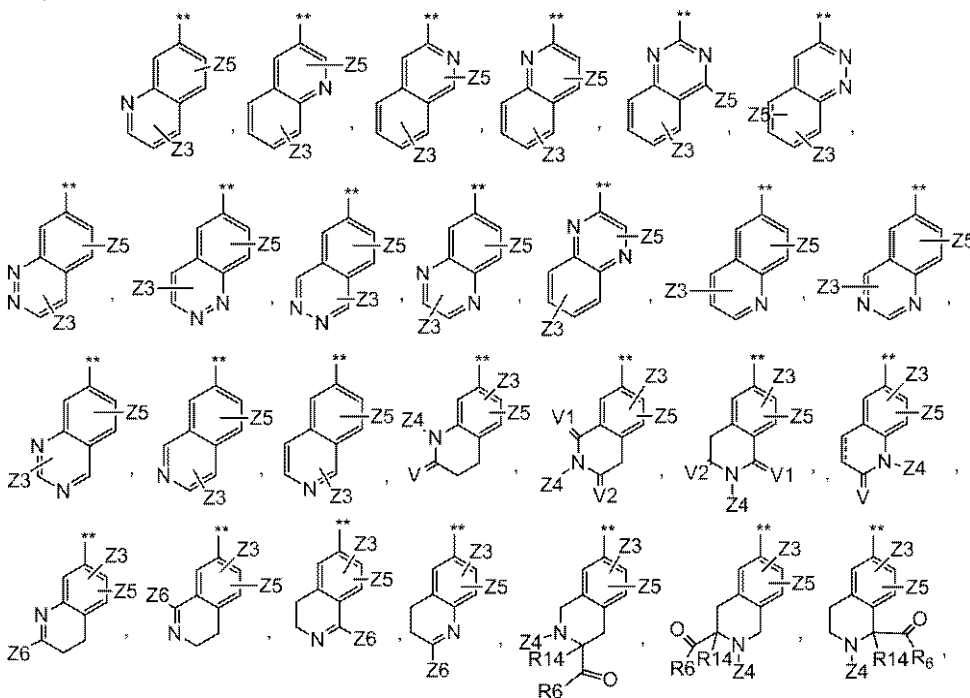


〔式中、A 2 は、下記群から選択される、

【化 10】



【化 11】



〔式中、各 Z 3 および Z 5 は独立に、A 2 二環式構造のアリール環またはヘテロアリール環のいずれに結合してもよく、記号 (* *) は式IIIの化合物のピラゾリル環への結合を示し、

D が下記式からなる群から選択され、

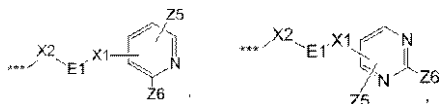
10

20

30

40

【化 1 2】



〔式中、記号（***）は式IIIの化合物のウレア部分への結合点を示し、

E 1 はフェニルであり、

X 1 はOであり、

X 2 はE 1 が式III の化合物のウレア部分に直接結合している直接結合であり、

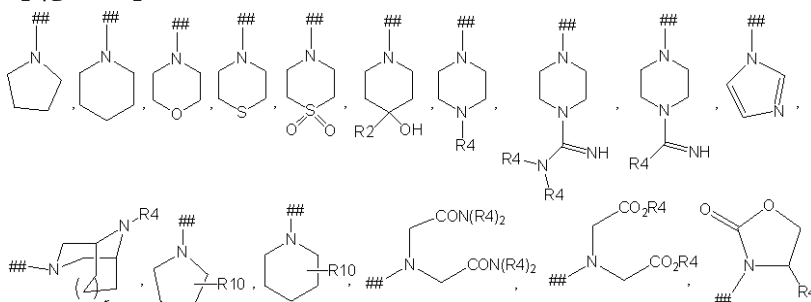
各 R 2 は単環式ヘテロアリール、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、R 1 9 置換 C 3 - C 8 カルボシクリル、ここで R 1 9 は H または C 1 - C 6 アルキル、アルキル基が部分的にかまたは完全にフッ素化された C 1 - C 6 フルオロアルキル、およびフェニル基が 1 個以上のフッ素置換基、または塩素で任意に置換されたフェニルから成る群から選択され、

各 R 3 は H、C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 7 カルボシクリル、およびフェニルから成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 4 は H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、ジヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、分枝鎖ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖ジヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、カルボシクリル、ヒドロシクリル置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、およびヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキルから成る群から選択され、

各 R 5 は

【化 1 3】



記号（##）は、各 R 8、R 1 0、Z 3、Z 4、Z 5 または、R 5 部分を有する A 2 環部分への結合点であり、

各 R 6 は C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 8 は C 1 - C 6 アルキル、分枝鎖 C 3 - C 7 アルキル、アルキル部分が部分的にかまたは完全にフッ素化されたフルオロアルキル、カルボシクリル、フェニル、フェニル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、N (R 3)₂、N (R 4)₂、および R 5 から成る群から独立かつ個別に選択され、

各 R 1 0 は CO₂H、CO₂C 1 - C 6 アルキル、CO - N (R 4)₂、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、および - N (R 4)₂ から成る群から独立かつ個別に選択され、

V、V 1 および V 2 は各独立に、O または V、V 1 および V 2 が結合しているメチレン炭素に結合している 2 つの水素を示す、

各 R 1 4 は H および C 1 - C 6 アルキルから成る群から独立かつ個別に選択され、

各 Z 3 は H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロシクリル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、シアノ、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、ハロゲン、CF₃、(R 3)₂N -、(R 4)₂N -、(R 4)₂NC 1 - C 6 アルキル、(R 4)₂NC 2 - C 6 アルキル N (R 4) - (CH₂)_n、

10

20

30

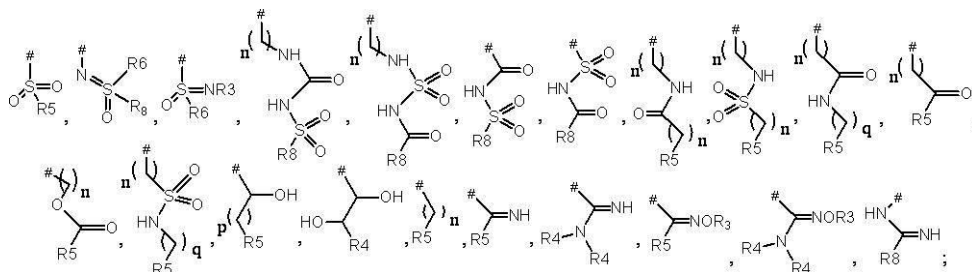
40

50

(R₄)₂NC₂-C₆アルキルO-(CH₂)_n、-R₈C(=O)-、
 (R₄)₂N-CO-C₁-C₆アルキル、カルボキシル、カルボキシC₁-C₆アルキル、
 C₁-C₆アルコキシカルボニル、C₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル、
 (R₃)₂NSO₂、-SO₂R₃、SOR₃、(R₄)₂NSO₂、
 -SO₂R₄、-SOR₄、-(CH₂)_nN(R₄)C(O)R₈、
 -C=(NOH)R₆、-C=(NOR₃)R₆、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールC₁-C₆アルキル、ヘテロシクリルC₁-C₆アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシC₁-C₆アルキル、ヘテロシクリルオキシC₁-C₆アルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノC₁-C₆アルキル、ヘテロアリールアミノC₁-C₆アルキル、ヘテロシクリルアミノC₁-C₆アルキル、および式

10

【化14】



の部分から成る群から独立かつ個別に選択され、前記式中、

20

記号(＃)はZ3部分の、式IIIのA2環への結合点を示し、

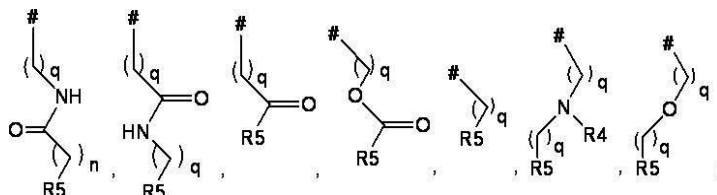
Z3がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合該部分は1個以上のC₁-C₆アルキルでさらに置換されていてもよく、

各Z4は環窒素に結合する置換基であり、H、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシC₂-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシC₂-C₆アルキル、(R₄)₂N-C₂-C₆アルキル、(R₄)₂N-C₂-C₆アルキルN(R₄)-C₂-C₆アルキル、(R₄)₂N-C₂-C₆アルキル-O-C₂-C₆アルキル、(R₄)₂N-CO-C₂-C₆アルキル、カルボキシC₂-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシカルボニルC₂-C₆アルキル、-C₂-C₆アルキルN(R₄)C(O)R₈、

R₈-C(=NR₃)-、-SO₂R₈、-COR₈、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₆アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁-C₆アルキル、ヘテロアリールオキシC₂-C₆アルキル、ヘテロシクリルオキシC₂-C₆アルキル、アリールアミノC₂-C₆アルキル、ヘテロアリールアミノC₂-C₆アルキル、ヘテロシクリルアミノC₂-C₆アルキル、および式

30

【化15】



の部分から成る群から独立かつ個別に選択され、前記式中、

40

記号(＃)はZ4部分の、式IIIのA2環への結合部位を示し、

Z4がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合該部分は1個以上のC₁-C₆アルキルでさらに置換されていてもよく、

各Z5はH、C₁-C₆アルキル、分枝鎖C₃-C₇アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、-N(R₃)₂、

-O-(CH₂)_q-N(R₄)₂、-N(R₃)-(CH₂)_q-N(R₄)₂、

-R₅、-O-(CH₂)_q-O-アルキル、-O-(CH₂)_q-N(R₄)₂、

-N(R₃)-(CH₂)_q-O-アルキル、-N(R₃)-(CH₂)_q-N(R₄)₂

50

$_2$ 、 $-O-(CH_2)_q-R5$ 、および $-N(R3)-(CH_2)_q-R5$ から成る群から独立かつ個別に選択され、

各 $Z6$ は H 、 $C1-C6$ アルキル、分枝鎖 $C3-C7$ アルキル、ヒドロキシル、 $C1-C6$ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノおよびヘテロシクリルアミノ、 $(R3)_2N-$ 、 $-N(R3)COR8$ 、 $(R4)_2N-$ 、 $-R5$ 、 $-N(R4)COR8$ 、 $-N(R3)SO_2R6-$ 、 $-CON(R3)_2$ 、 $-CON(R4)_2$ 、 $-COR5$ 、および $-SO_2NHR4$ から成る群から独立かつ個別に選択され、

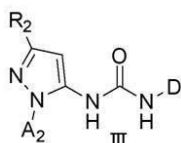
前記二つの $R3$ または $R4$ 部分は、 $C1-C6$ アルキル、および分枝鎖 $C3-C6$ アルキル、ヒドロシアルキルおよびアルコシアルキルから成る群から独立かつ個別に選択されたものが同一の窒素原子に結合しており、これらの部分は環化して $C3-C7$ ヘテロシクリル環を形成してもよく、

n は $0-4$ であり、 p は $1-4$ であり、 q は $2-6$ 、および r は1である。〕で表わされる化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩。

【請求項4】

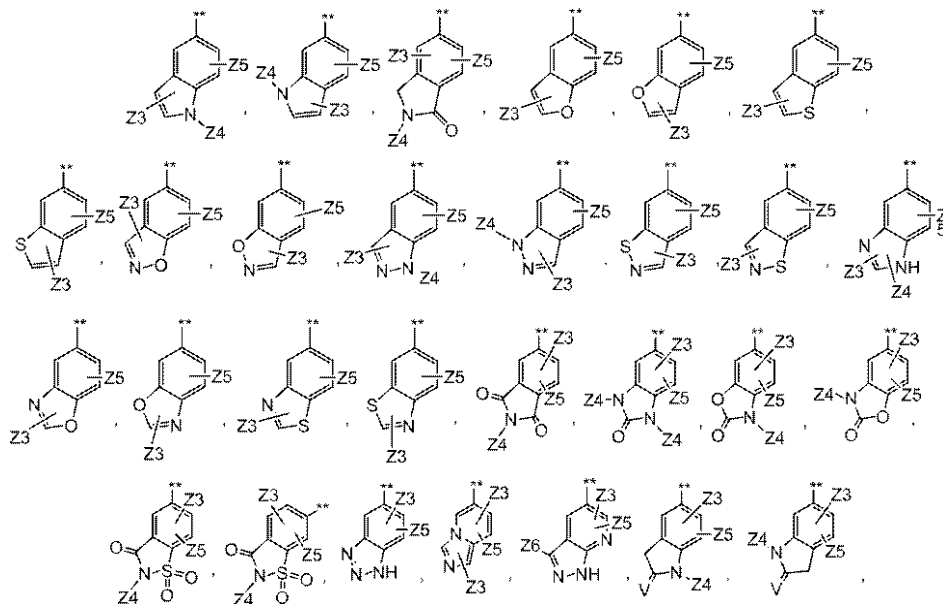
下記式III

【化16】



〔式中、 $A2$ は、下記群から選択される、

【化17】

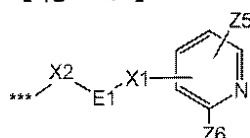


〔式中、記号 $(**)$ は式IIIのピラゾリル環への結合を示し、

各 $Z3$ および $Z5$ は独立に、前記 $A2$ 二環式構造のアリール環またはヘテロアリール環のいずれに結合してもよく、

ここで D は、下記式

【化18】



10

20

30

40

50

であり、

〔式中、記号（***）は式IIIの化合物のウレア部分への結合点を示し、

E 1 はフェニルであり、

X 1 はOであり、

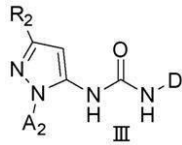
X 2 は直接結合である

請求項 3 に記載の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩。

【請求項 5】

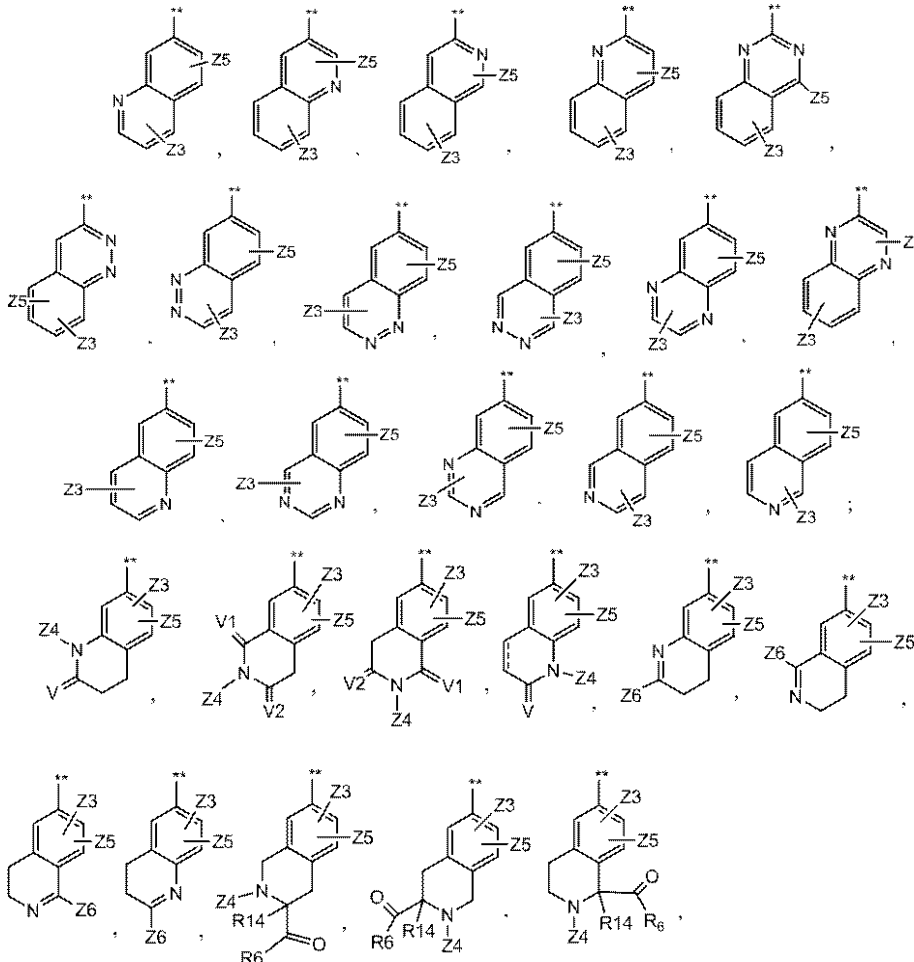
下記式III

【化 1 9】



〔式中、A 2 は、下記群から選択される、

【化 2 0】

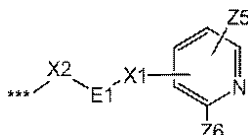


〔式中、記号（**）は式IIIの化合物のピラゾリル環への結合を示し、

各 Z 3 および Z 5 は独立に、A 2 二環式構造のアリール環またはヘテロアリール環のいずれに結合してもよい〕から成る群から選択され、

ここで D は、下記式

【化 2 1】



10

20

30

40

50

であり、

〔式中、記号（***）は式IIIのウレア部分への結合を示し、

E 1 はフェニルであり、

X 1 はOであり、

X 2 は直接結合である

請求項 3 に記載の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩。

【請求項 6】

- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、 10
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (1 H インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (インドリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (5 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、 20
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (2 - メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、 30
- 1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (1 - (2 - (2 - アミノエチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 3 - t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、 40
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - (メチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、
- 1 - (3 - t - ブチル - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、 50

エニル) 尿素、

1 - (1 - (2 - アミノキノリン-6-イル) - 3 - t - ブチル-1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン-4-イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t - ブチル-1 - (3-カルバモイル-1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ピリジン 3-イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t - ブチル-1 - (1 - (メチルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ピリジン 3-イルオキシ) フェニル) 尿素、

10

1 - (1 - (3 - ((2, 3ジヒドロキシプロピル) カルバモイル-1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 3 - t - ブチル-1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ピリジン 3-イルオキシ) フェニル) 尿素、

6 - (3 - t - ブチル-5 - (3 - (3 - (ピリジン-3-イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール-1-イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシル酸、

1 - (3 - t - ブチル-1 - (3 - (メチルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ピリジン-3-イルオキシ) フェニル) 尿素、および

1 - (1 - (1 - ((2, 3-ジヒドロキシプロピル) カルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 3 - t - ブチル-1 H - ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ピリジン-3-イルオキシ) フェニル) 尿素。

20

【請求項 7】

請求項 1、3 または 6 に記載の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、鏡像異性体、水和物、または塩を、補助薬、賦形剤、希釈剤、及び安定剤を含む群から選択される添加剤を含む製薬上許容し得る基剤とともに含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

30

本出願は、(1) 2004 年 12 月 23 日付提出の仮出願 SN 60 / 639, 087 ; (2) 2004 年 12 月 23 日付提出の仮出願 SN 60 / 638, 986 ; (3) 2004 年 12 月 23 日付提出の仮出願 SN 60 / 638, 987 ; (4) 2004 年 12 月 23 日付提出の仮出願 SN 60 / 638, 968 の優先権を請求する；これら 4 つの仮出願は、ここに参照によって取り込まれる。

【0002】

< がんや増殖性疾患の治療のための酵素モジュレータ >

< 発明の分野 >

本発明は、様々な疾患の治療に有用な新規のキナーゼインヒビター及びモジュレータ化合物に関する。より具体的には、本発明は、そのような化合物、キナーゼ / 化合物アダクト、病気の治療法、及び化合物の合成方法に関する。好ましくは、前記化合物は C A b 1、c K i t、V E G F R、P D G F R、R a f 及び P 38 キナーゼ活性並びにそれらの疾患ポリモルフのモジュレーションに有用である。

40

【0003】

< 好適な実施態様の記載 >

次の記載は様々な化合物及びその部分に関する。一般的に、次の定義が、いくつかの事例では記載がさらに限定されることを理解しながら、これらの記載に適用される。しかしながら、一般に定義されるように、次の定義が適用される。

【0004】

カルボシクリルとは、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

50

ル、及びシクロヘプタニルから選ばれる単環式飽和炭素環をいう；

【 0 0 0 5 】

アリールとは、少なくとも1つの炭素環の環を構成する炭素原子により共有される非局在 電子（芳香性）を特徴とする単環式又は縮合二環式環系をいう；好ましいアリール環は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、及びインダニルから選ばれる；

【 0 0 0 6 】

ヘテロアリールとは、少なくとも1つの炭素環又は複素環の環を構成する炭素又は窒素、酸素又はイオウを含むヘテロ原子により共有される非局在 電子（芳香性）を特徴とする単環式または縮合二環式環系をいう；ヘテロアリール環は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ジヒドロプリノニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、フタリミジニル、フタリミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリミジノピリミジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾジオキシル、インドリニル、ベンゾイソチアゾリン 1、1、3 トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾオキサピニル、又はベンゾオキサゼピニルから選ばれるが、これらに限定されない；

【 0 0 0 7 】

ヘテロシクリルとは、炭素及び酸素、窒素、又はイオウから選ばれるヘテロ原子を含む単環式環であって、環の炭素又はヘテロ原子の間で非局在 電子（芳香性）が存在しないものをいう；ヘテロシクリル環は、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、ホモトロパニルを含むが、これらに限定されない；

【 0 0 0 8 】

ポリ アリールとは、少なくとも1つの炭素環の環を構成する炭素原子の間で共有される非局在 電子（芳香性）を特徴とする2又は3以上の単環式又は縮合二環式環系であって、そこに含まれる環が相互に任意に結合されるものをいう。

【 0 0 0 9 】

ポリ ヘテロアリールとは、少なくとも1つの炭素環又は複素環式環の環を構成する炭素又は窒素、酸素、又はイオウを含むヘテロ原子の間で共有される非局在 電子（芳香性）を特徴とする2又は3以上の単環式又は縮合二環式環系であって、そこに含まれる環が相互に任意に結合され、ポリ ヘテロアリール系を構成する少なくとも1つの単環式又は縮合二環式環が上記で大まかに定義されたヘテロアリールから選ばれ、なおかつ、他の環が上で大まかに定義されたアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルのどれかから選ばれるものをいう；

【 0 0 1 0 】

ポリ ヘテロシクリルとは、炭素と酸素、窒素、又はイオウから選ばれるヘテロ原子を含む2又は3以上の単環式又は縮合二環式環系であって、環を構成する炭素又はヘテロ原子の間で共有される非局在 電子（芳香性）が存在せず、そこに含まれる環が任意に結合され、ポリ ヘテロアリール系を構成する少なくとも1つの単環式又は縮合二環式環が上で大まかに定義されたヘテロシクリルから選ばれ、なおかつ、他の環が上で一般に定義さ

10

20

30

40

50

れたアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルのどれかから選ばれるものをいう；

【0011】

低級アルキルとは直鎖又は分枝鎖のC1～C6アルキルをいう；

【0012】

部分に加えて置換されるとは、さらなる置換基が部分に、その部分上の結合可能な位置に対して、結合されてもよいという事実をいう。

【0013】

塩という用語には、アルカリ金属塩を作るため、及び、遊離酸又は遊離塩基の付加塩を作るために一般的に使用される薬学的に許容できる塩を含む。塩の性質は、薬学的に許容できるのであれば、重要ではない。適当な薬学的に許容できる酸付加塩が無機酸から、又は、有機酸から合成されてもよい。そのような無機酸の具体例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、アリファト酸、シクロアリファト酸、アロマト酸、アラリファト酸、ヘテロシクリル酸、カルボン酸及びスルホン酸の有機酸類から選ぶことができ、その具体例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸及びガラクトン酸である。式Iの化合物の適当な薬学的に許容される塩基付加塩は金属塩及び有機酸塩を含む。より好ましい金属塩は適切なアルカリ金属塩（IA族）塩、アルカリ土類金属（IIA族）塩及び他の生理学的に許容できる金属を含むが、これらに限定されない。そのような塩はアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製することができる。好ましい有機酸塩は三級アミン及び四級アンモニウム塩から調製することができ、例を挙げれば、トロメタミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、N-メチルグルカミン及びプロカインが含まれる。

【0014】

プロドラッグという用語は、*in vivo*で活性型に戻る、薬理活性をもつ化合物の誘導体をいう。例えば、活性型薬品のカルボン酸型がプロドラッグを作るためにエステル化され、そして、そのエステルが次に*in vivo*でカルボン酸型に戻る。レビューとしてEttmayerら、J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2393-2404及びLorenziniら、J. Pharm. Exp. Therapeutics, 2005, 883-8900を参照。

【0015】

タンパク質の定義

PGDFとは、血小板由来増殖因子をいう；VEGFとは、血管内皮細胞増殖因子をいう；VEGFRとは、血管内皮細胞増殖因子受容体をいう；MAPキナーゼとは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼをいう；BCRとは、ブレークポイントクラスター領域をいう；CMLとは、慢性骨髄性白血病をいう；TGF β とは、トランスフォーミング増殖因子ベータをいう；EGFとは、上皮増殖因子をいう；KDRとは、キナーゼインサートドメイン受容体をいう；TNFとは、腫瘍壊死因子をいう；ATPとはアデノシン三リン酸（をいう）；DFG-インコンホメーションとは、キナーゼタンパク質配列中のアスパラギン酸-フェニルアラニン-グリシンというトリペプチド配列をいう；V599Eとは、BRAFKキナーゼの599番目のバリンのグルタミン酸による置換変異をいう；FGFRとは、繊維芽細胞増殖因子をいう；TrkAとは、A型チロシン受容体キナーゼ及び神経栄養チロシンキナーゼ1型（NTRK1）をいう；TrkBとは、チロシン受容体キナーゼB型（及び神経栄養チロシンキナーゼ2型（NTRK2）をいう；EPHA1、

10

20

30

40

50

EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA9、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5、EPHB6、EPHB7、及びEPHB8は、受容体チロシンキナーゼのエフリン受容体サブファミリーの構成要素である。

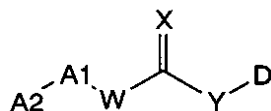
【0016】

1. 発明の第一態様 - キナーゼモジュレータ化合物、方法、及び合成。

1.1 一般に - A2二環式化合物

本発明は式Iの化合物を含んでなる。

【化1】



I

【0017】

ここで、A2は二環式縮合アリール、二環式縮合ヘテロアリール、及び二環式縮合ヘテロシクリル環からなる群から選ばれ、それぞれのA2部分はA1に結合する隣接環及び隣接環に結合する末端環を呈示し、末端間のどれか1つはその環構造中にヘテロ原子を有し、かつ/又は、末端環はZ2又はZ3置換基を有する；

【0018】

A1はR2'及びR7置換フェニル、ピリジル、又はピリミジニル、R2置換単環式五員環ヘテロアリール、及びR2'置換単環式ヘテロシクリル部分からなる群から選ばれる；

WとYはCHR4、NR3、またはOである。ただし、WとYが同時にOでない；

XはO、S、又はNR3である；

【0019】

DはZ5又はZ6置換モノ及びポリアリールからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロアリールからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロシクリルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリアリールアルキルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリアリール分枝アルキルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロアリールアルキルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロアリール分枝アルキルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロシクリルアルキルからなる、Z5又はZ6置換モノ及びポリヘテロシクリル分枝アルキル、アルキル、及びカルボシクリル部分からなる、それぞれの群の要素を含んでなる；

【0020】

それぞれのZ2は、ヒドロキシル、ヒドロキシC1-C6アルキル、シアノ、(R3)2N、(R4)2N、(R4)2NC1-C6アルキル、(R4)2NC2-C6アルキルN(R4)(CH2)n、(R4)2NC2-C6アルキルO(CH2)n、(R3)2N-C(=O)、(R4)2N-C(=O)、(R4)2N-CO-C1-C6アルキル、カルボキシル、カルボキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキシカルボニル、C1-C6アルコキシカルボニルC1-C6アルキル、(R3)2NSO2、(R4)2NSO2、SO2R5、(CH2)nN(R4)C(O)R8、=O、=NOH、=N(OR6)、ヘテロアリールC1-C6アルキル、ヘテロシクリルC1-C6アルキル、ヘテロアリールオキシC1-C6アルキル、ヘテロシクリルオキシC1-C6アルキル、アリールアミノC1-C6アルキル、ヘテロアリールアミノC1-C6アルキル、ヘテロシクリルアミノC1-C6アルキル、又は下記式の部分から独立かつ個別に選ばれる；

【0021】

10

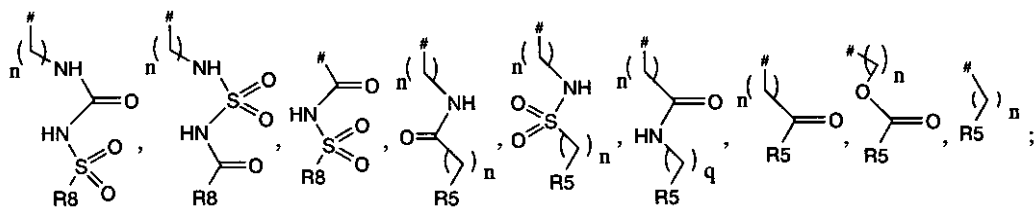
20

30

40

50

【化 2】



【 0 0 2 2 】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 2 環への Z 2 部分の結合点を示す；

【 0 0 2 3 】

Z 2 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分が 1 又は 2 以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【 0 0 2 4 】

ここで、2つの R 3 部分は、C 1 - C 6 アルキル及び分枝 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 2 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 2 5 】

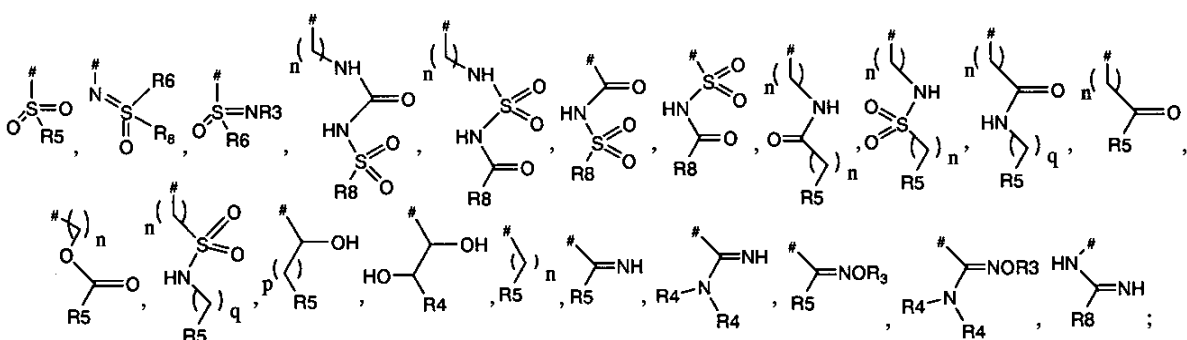
ここで、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 2 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R 4 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 2 6 】

それぞれの Z 3 は、H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、シアノ、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル、ハロゲン、CF₃、(R 3)₂N、(R 4)₂N、(R 4)₂NC 1 - C 6 アルキル、(R 4)₂NC 2 - C 6 アルキル N(R 4)(CH₂)_n、(R 4)₂NC 2 - C 6 アルキル O(CH₂)_n、R 8C(=O)、(R 4)₂NCO C 1 - C 6 アルキル、カルボキシル、カルボキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル、(R 3)₂NSO₂、SO₂R 3、SOR 3、(R 4)₂NSO₂、SO₂R 4、SOR 4、(CH₂)_nN(R 4)C(O)R 8、C=(NOH)R 6、C=(NOR 3)R 6、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリアルオキシ C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 1 - C 6 アルキル、アリアルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アリアルアミノ C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリアルアミノ C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 1 - C 6 アルキル、又は下記式に記載の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 0 2 7 】

【化 3】



【 0 0 2 8 】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 2 環に対する Z 3 の結合点を示す；

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

Z 3 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分が 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【 0 0 3 0 】

ここで、2 つの R 3 部分は、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 3 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 3 1 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 3 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

10

【 0 0 3 2 】

それぞれの Z 5 は H、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、 $N(R_3)_2$ 、 $O(CH_2)_q$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $N(R_3)(CH_2)_q$ 、 $N(R_4)_2$ 、R 5、 $O(CH_2)_q$ 、 O アルキル、 $O(CH_2)_q$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $N(R_3)(CH_2)_q$ 、 O アルキル、 $N(R_3)(CH_2)_q$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $O(CH_2)_q$ 、R 5、及び $N(R_3)(CH_2)_q$ R 5 からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 0 3 3 】

ここで、2 つの R 3 部分は、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 5 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

20

【 0 0 3 4 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 5 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 3 5 】

それぞれの Z 6 は H、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、ヒドロキシル、C 1 C 6 アルコキシ、 $(R_3)_2N$ 、 $N(R_3)COR_8$ 、 $(R_4)_2N$ 、R 5、 $N(R_4)COR_8$ 、 $N(R_3)SO_2R_6$ 、 $CON(R_3)_2$ 、 $CON(R_4)_2$ 、 COR_5 、 SO_2NHR_4 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、及びヘテロシクリルアミノからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

30

【 0 0 3 6 】

ここで、2 つの R 3 部分が C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 6 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 3 7 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 6 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分が、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

40

【 0 0 3 8 】

それぞれの R 2 は単環式ヘテロアリール、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、及び R 1 9 が H 又は C 1 C 6 アルキルである R 1 9 置換 C 3 C 8 カルボシクリル、アルキル基が一部又は全部フッ素化された C 1 C 6 フルオロアルキル、フェニル基が 1 又は 2 以上のフッ素置換基又は塩素によって任意に置換されたフェニルからなる群から選ばれる；

【 0 0 3 9 】

それぞれの R 2 ' はハロゲン及び R 2 からなる群から選ばれる；

【 0 0 4 0 】

50

それぞれの R³ は H、C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₇ アルキル、C₃ - C₇ カルボシクリル、又はフェニルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0041】

それぞれの R⁴ は H、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、ジヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₇ アルキル、分枝ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、分枝ジヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシル置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル C₁ - C₆ アルキル、ヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、及びヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキルからなる群から選ばれる；

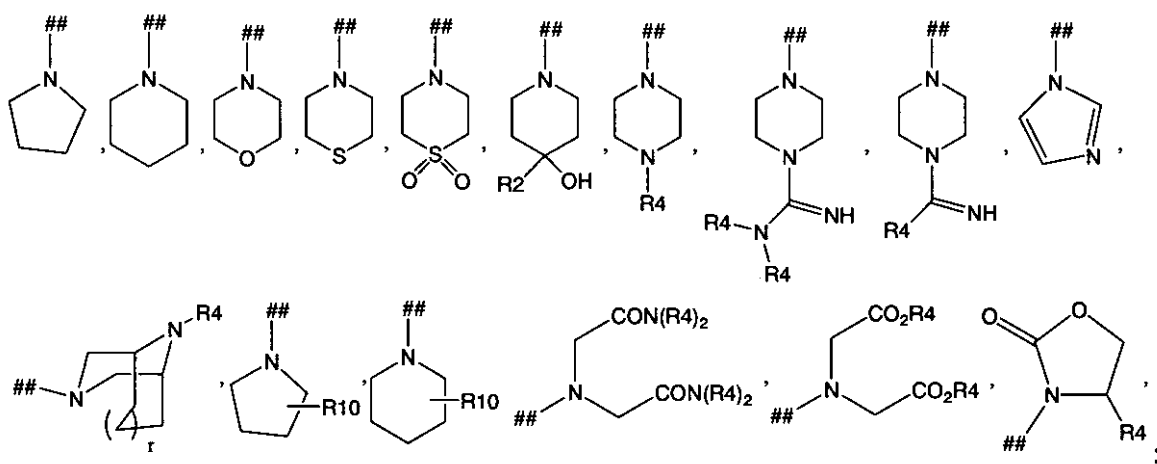
10

【0042】

それぞれの R⁵ は下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0043】

【化4】



20

【0044】

そして、ここで、シンボル (##) は R⁵ 部分を含む R⁸、R¹⁰、Z² 又は Z³ 部分それぞれに対する結合点を示す；

30

【0045】

ここで、C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₆ アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R⁵ の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R⁴ 部分は、環化して C₃ - C₇ ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0046】

それぞれの R⁶ は C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₇ アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0047】

それぞれの R⁷ は H、ハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された C₁ - C₃ フルオロアルキル、C₁ - C₃ アルキル、シクロプロピル、シアノ、又は C₁ - C₃ アルコキシからなる群から選ばれる；

40

【0048】

それぞれの R⁸ は C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₇ アルキル、アルキル部分が一部又は全部フッ素化されたフルオロアルキル、カルボシクリル、フェニル、C₁ - C₆ フェニルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキル、OH、C₁ - C₆ アルコキシ、N(R³)₂、N(R⁴)₂、又は R⁵ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0049】

ここで、2つの R³ 部分は、C₁ - C₆ アルキル及び分枝 C₃ - C₆ アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R⁸ の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C₃ - C

50

7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0050】

C1 C6 アルキル、分枝 C3 C6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4 部分は、環化して C3 C7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0051】

それぞれのR10 はCO₂H、CO₂C1 C6 アルキル、CO N(R4)₂、OH、C1 C6 アルコキシ、N(R4)₂ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0052】

ここで、C1 C6 アルキル、分枝 C3 C6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R10 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4 部分が、環化して C3 C7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0053】

そして、n は 0 4；p は 1 4；q は 2 6；r は 0 又は 1；

【0054】

及び、互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、エナンチオマー、水素化物、プロドラッグ及び前記化合物の塩。

【0055】

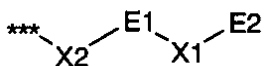
1 . 1 . 1 好適な D 部分

1 . 1 . 1 a

好ましくは、上記式 I の化合物は下記式の D 部分を含む。

【0056】

【化 5】



【0057】

ここで、E1 は Z5 置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル及びナフチルからなる群から選ばれる；

【0058】

ここで、シンボル (***) は式 I の Y 基への結合点を示す；

【0059】

X1 は O、S、NR3、C(=O)、O(CH₂)_n、S(CH₂)_n、NR3(CH₂)_n、O(CH₂)_qO、O(CH₂)_qNR3、N(R3)(CH₂)_qN(R3)、(CH₂)_nN(R4)C(=O)、(CH₂)_nN(R4)C(=O)(CH₂)_n、(CH₂)_nCO N(R4)、(CH₂)_p、C2 C5 アルケニル、C2 C5 アルキニル、C3 C6 シクロアルキル、及び E1 環と E2 環が共有結合により直接つながる直接結合からなる群から選ばれる；

【0060】

そして、ここで、X1 の (CH₂)_n、(CH₂)_q、(CH₂)_p、C2 C5 アルケニル、及び C2 C5 アルキニル部分の炭素原子が 1 又は 2 以上の C1 C6 アルキルによって置換されてもよい；

【0061】

X2 は C1 C6 アルキル、C2 C6 分枝アルキル、又は E1 が式 I の Y 基に直接つながる直接結合からなる群から選ばれる；

【0062】

そして、ここで、X2 の (CH₂)_n、(CH₂)_q、(CH₂)_p、C

10

20

30

40

50

2 C 5 アルケニル、及び C 2 C 5 アルキニルの炭素原子が、1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルによりさらに置換されてもよい；

【 0 0 6 3 】

そして、E 2 は、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、及び、インドリル、イソインドリル、イソインドリニル、イソインドロニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾロノピリミジニル、ジヒドロプリノニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、フリロピリミジニル、チエノピリミジニル、フタリミジニル、フタリミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリミジノピリミジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾジオキシル、インドリニル、ベンゾイソチアゾリン 1, 1, 3 トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾオキサビニル、ベンゾオキサゼピニルを含んでなる群から選ばれる縮合二環式環、及び、ピリジルピリジミニル、ピリミジニルピリミジニル、オキサゾリルピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリルピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾリルピリミジニル、オキサジアゾイルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニルを含んでなる非縮合二環式環、及び、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル (p i p e r a z i n y l)、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、及びホモトロパニルからなる群から選ばれるヘテロシクリルを含んでなる群から選ばれる；

【 0 0 6 4 】

そして n は 0 4 ; p は 1 4 ; q は 2 6 である。

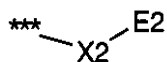
【 0 0 6 5 】

1 . 1 . 1 b

付け加えて好適な D 部分は、カルボシクリル及び下記式の部分を含んでなる。

【 0 0 6 6 】

【 化 6 】



【 0 0 6 7 】

X 2 は C 1 C 6 アルキル、C 2 C 6 分枝アルキル、又は E 2 が式 I の Y 基に直接つながる直接結合からなる群から選ばれる。

【 0 0 6 8 】

1 . 1 . 1 c

1 . 1 . b からのより好ましい D 部分は E 2 環が、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、及び、インドリル、イソインドリル、イソインドリニル、イソイ

10

20

30

40

50

ンドロニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベン
 ゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、
 ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、ベンズトリアゾリ
 ル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾロノピリミジニル、ジヒドロ
 プリノニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニ
 ル、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、フリロピリミジニル、チ
 エノピリミジニル、フタリミジニル、フタリミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジノ
 ピリミジニル、ピリミジノピリミジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、
 キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾジオキシル、インドリニル、ベンゾ
 イソチアゾリン 1, 1, 3 トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル
 ル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾ
 ジアゼピニル、ベンゾオキサピニル、ベンゾオキサゼピニルを含んでなる群から選ばれる
 縮合二環式環、及び、ピリジルピリジミニル、ピリミジニルピリミジニル、オキサゾリル
 ピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリル
 ピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾニルピ
 リミジニル、オキサジアゾイルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホニリ
 ルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニ
 ルを含んでなる非縮合二環式環、及び、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラ
 ニル、ピロリジニル (pyrrolidiny l、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、
 イミダゾロニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピ
 ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニ
 ル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、及びホモトロパニルを含ん
 でなる群から選ばれるヘテロシクリルを含んでなる群から選ばれる化合物を含む。

10

20

【 0 0 6 9 】

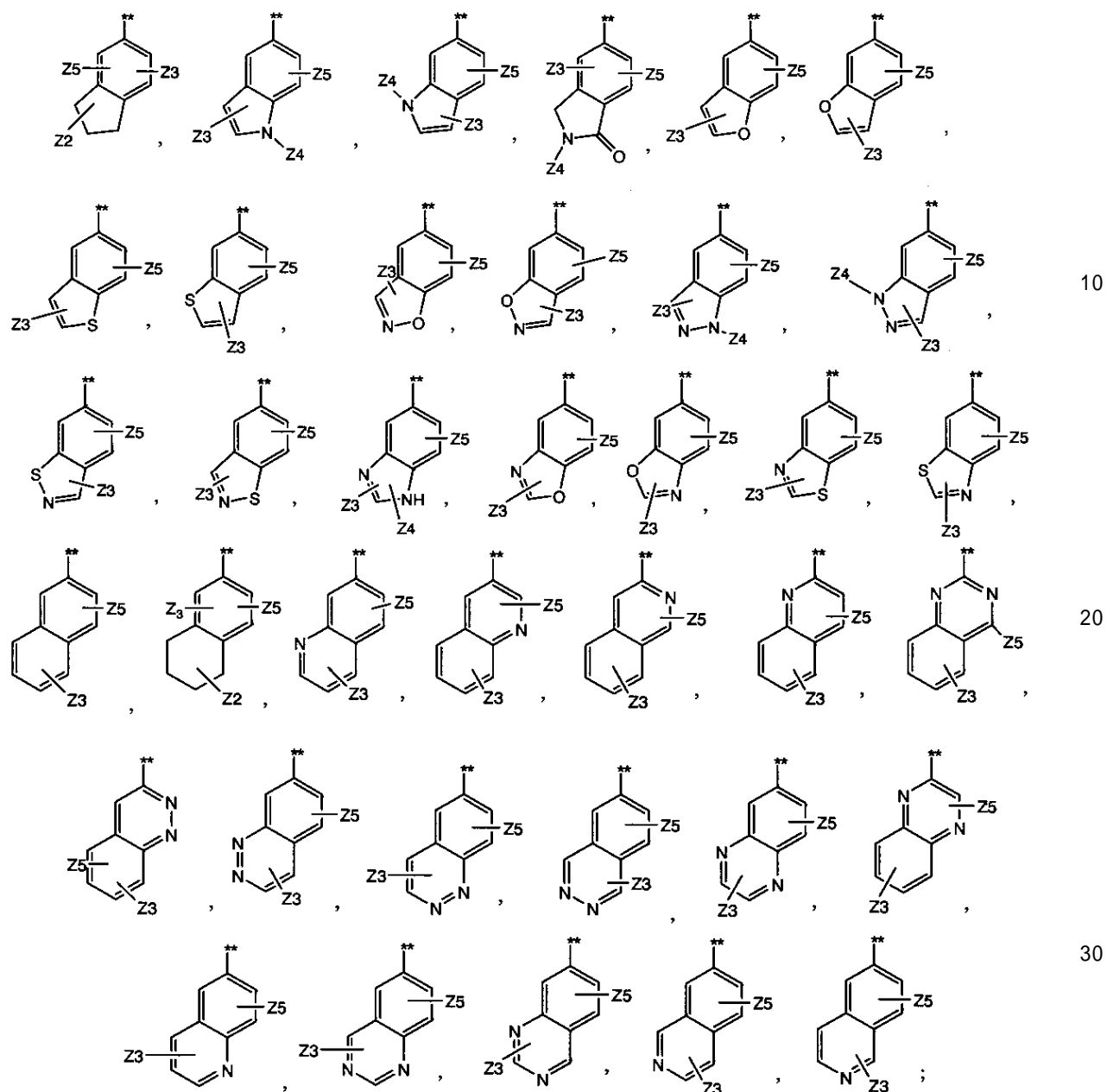
1 . 1 . 2 好適な A 2 部分

1 . 1 . 2 a

式 I の好ましい A 2 部分は下記式の部分からなる群から選ばれる。

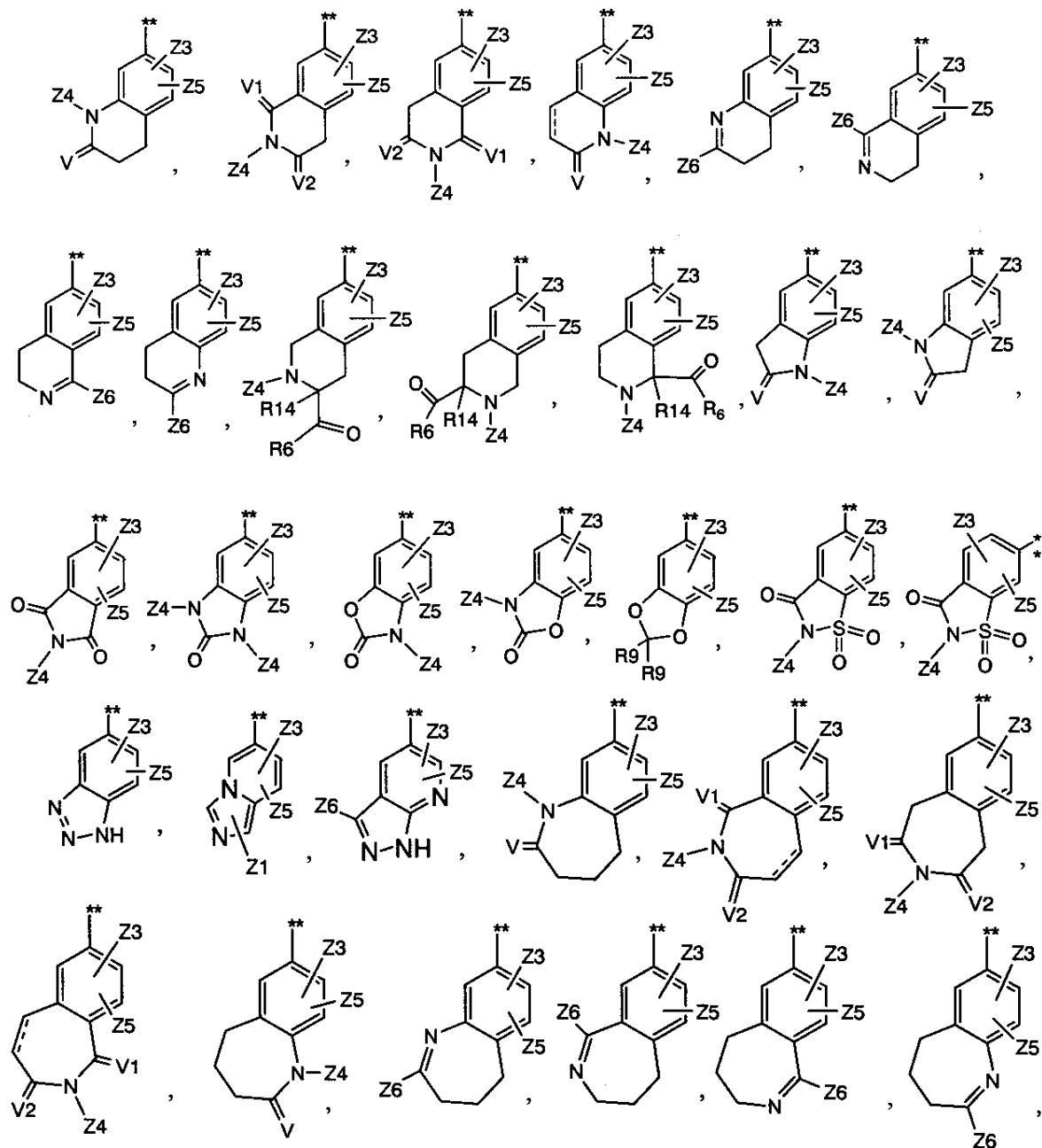
【 0 0 7 0 】

【化 7】



【 0 0 7 1 】

【化 8】



【 0 0 7 2 】

そして、ここで、シンボル (**) は式 I の A 1 環への結合点である；

【 0 0 7 3 】

そして、ここで、_____ は飽和又は不飽和結合のどちらかを示す；

【 0 0 7 4 】

ここで、それぞれの Z 3 と Z 5 は前記の二環式構造を作る環のいずれかに独立に結合してもよい；

【 0 0 7 5 】

それぞれの R 9 は H、F、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 4 - C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、フェニル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 0 7 6 】

それぞれの R 1 3 は H、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 7 アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ C 2 - C 7 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 7 アルキル、(R 4)₂N - CO、(R 4)₂N - CO - C 1 - C 6 アルキル、カルボキシ C 1 - C 6 アルキ

10

20

30

40

50

ル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 1 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル N (R 4) (CH₂)_q、R 5 C 2 C 6 アルキル N (R 4) (CH₂)_q、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル O (CH₂)_q、R 5 C 2 C 6 アルキル O (CH₂)_q、(CH₂)_qN (R 4) C (O) R 8、アリール、アリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、アリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、及びヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

10

【0077】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 1 3 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0078】

それぞれの R 1 4 は H 及び C 1 C 6 アルキルからなる群から独立かつ別個に選ばれる；

【0079】

V、V 1、及び V 2 は O 及び H₂ からなる群からそれぞれ独立かつ別個に選ばれる；

【0080】

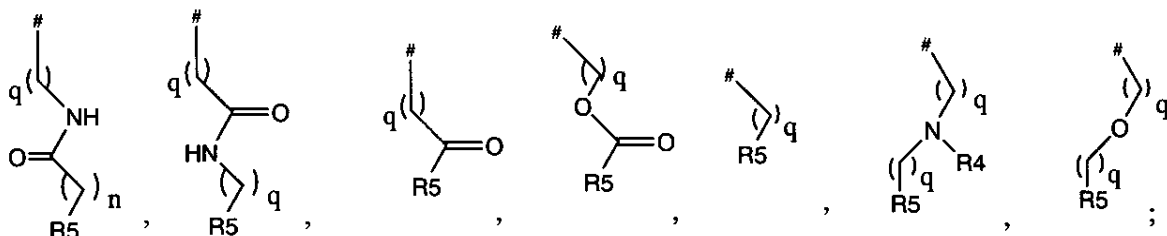
20

それぞれの Z 4 は環の窒素に結合する置換基であり、H、C 1 C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル N (R 4) C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル O C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C O C 2 C 6 アルキル、カルボキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 2 C 6 アルキル、C 2 C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8、R 8 C (=NR 3)、SO₂R 8、COR 8、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキル、及び下記式の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

30

【0081】

【化 9】



40

【0082】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 2 環に対する Z 4 の式 I の A 2 環への結合点を示す；

【0083】

Z 4 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【0084】

ここで、2 つの R 3 部分が C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

50

【 0 0 8 5 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分が環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 0 8 6 】

そして、n は 0 4 ; p は 1 4 ; q は 2 6 ; r は 0 又は 1 ; v は 1 又は 2 である。

【 0 0 8 7 】

1 . 1 . 3 化合物の好適なクラス

1 . 1 . 3 a

1 . 1 . 1 a に定義される化合物で、A 2 基が 1 . 1 . 2 a で定義されるもの。

10

【 0 0 8 8 】

1 . 1 . 3 b

1 . 1 . 1 b に定義される化合物で、A 2 基が 1 . 1 . 2 a で定義されるもの。

【 0 0 8 9 】

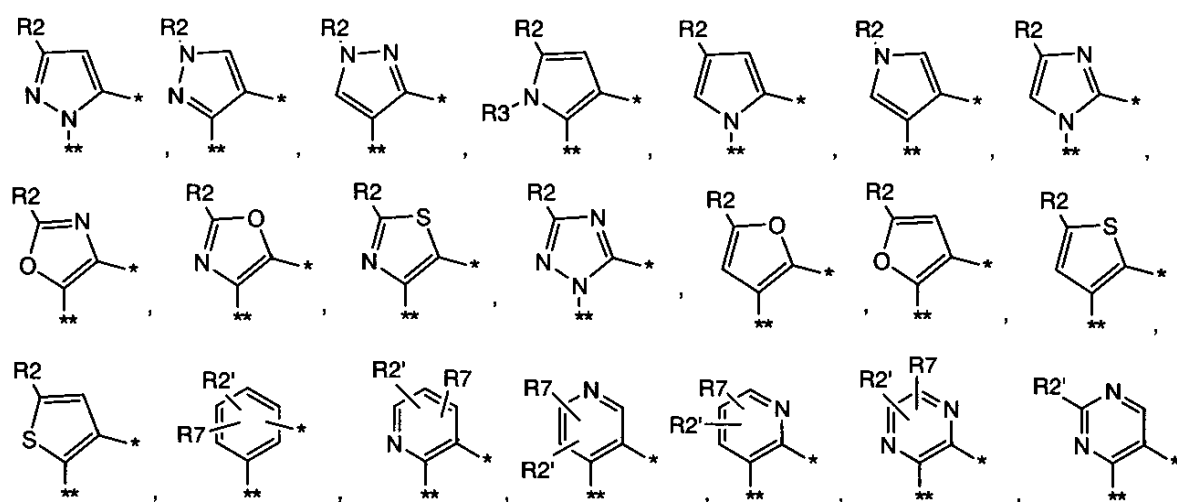
1 . 1 . 4 好適な A 1 部分

1 . 1 . 4 a

A 1 部分は下記式からなる群から選ばれる；

【 0 0 9 0 】

【 化 1 0 】



20

30

【 0 0 9 1 】

ここで、シンボル (*) は式 I の W 部分への結合位置を示し、又、シンボル (* *) は式 I の A 2 部分への結合位置を示す；

【 0 0 9 2 】

それぞれの R 7 はハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された C 1 C 3 フルオロアルキル、C 1 C 3 アルキル、シクロプロピル、シアノ、又は C 1 C 3 アルコキシからなる群から選ばれる。

40

【 0 0 9 3 】

1 . 1 . 5 好適な W 及び Y 部分

1 . 1 . 5 a

(1) W と Y はそれぞれ NH、かつ X = O ; (2) W = NH、Y = C H R 4 かつ X = O ; 又は (3) W = C H R 4、Y = NH、かつ X = O。

【 0 0 9 4 】

1 . 1 . 5 b

W と Y はそれぞれ NH、かつ X = O。

【 0 0 9 5 】

1 . 1 . 6 さらに好適な化合物

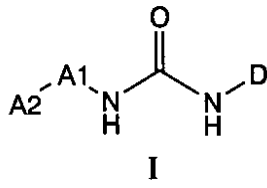
50

1 . 1 . 6 a

さらに好ましい化合物は下記式のものである。

【 0 0 9 6 】

【 化 1 1 】

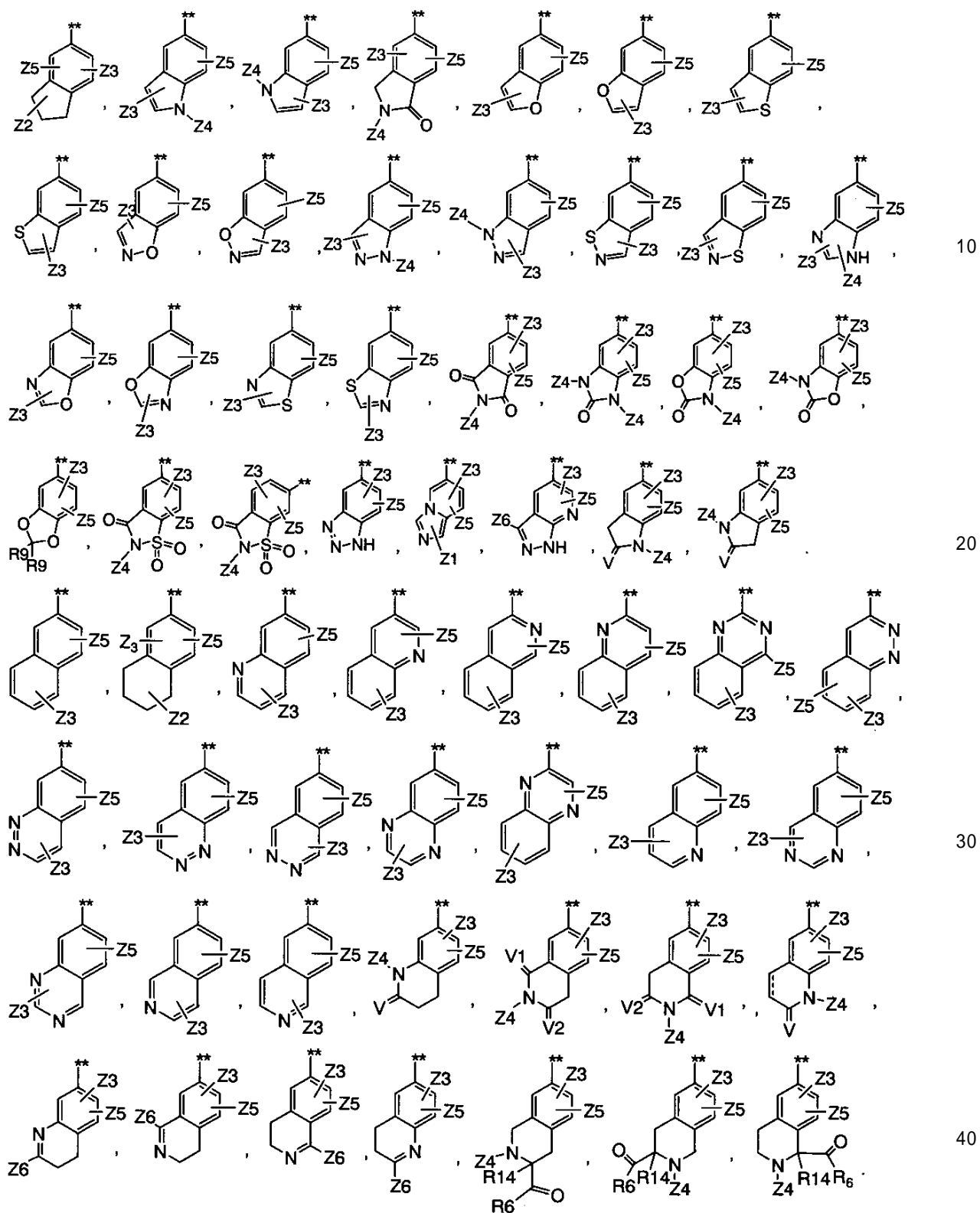


【 0 0 9 7 】

ここで、A 2 は下記式からなる群から選ばれる。

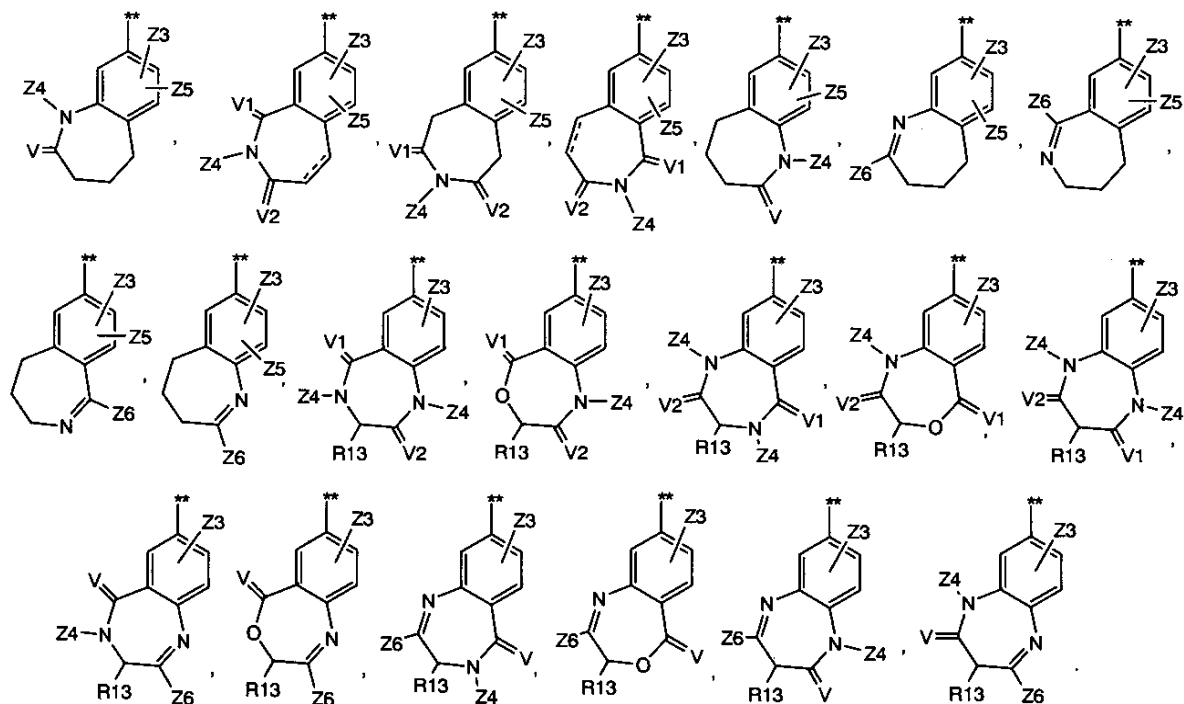
【 0 0 9 8 】

【化 1 2】



【 0 0 9 9 】

【化 1 3】



10

20

【 0 1 0 0】

ここで、それぞれの Z 3 及び Z 5 は A 2 二環式環のアリール乃至ヘテロアリール環に独立に結合する；

【 0 1 0 1】

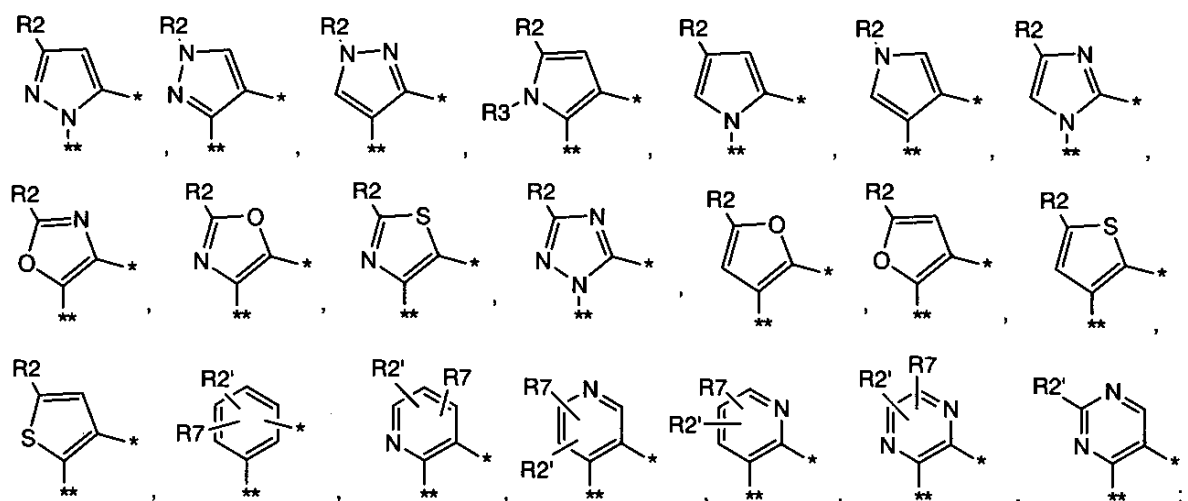
ここで、シンボル (* *) は式 I の A 1 部分への結合位置を示す；

【 0 1 0 2】

A 1 は下記式からなる群から選ばれる；

【 0 1 0 3】

【化 1 4】



30

40

【 0 1 0 4】

ここで、シンボル (*) は式 I の W 部分への結合位置を示し、シンボル (* *) は式 I の A 2 部分への結合位置を示す；

【 0 1 0 5】

X は O、S、又は N R 3 である；

【 0 1 0 6】

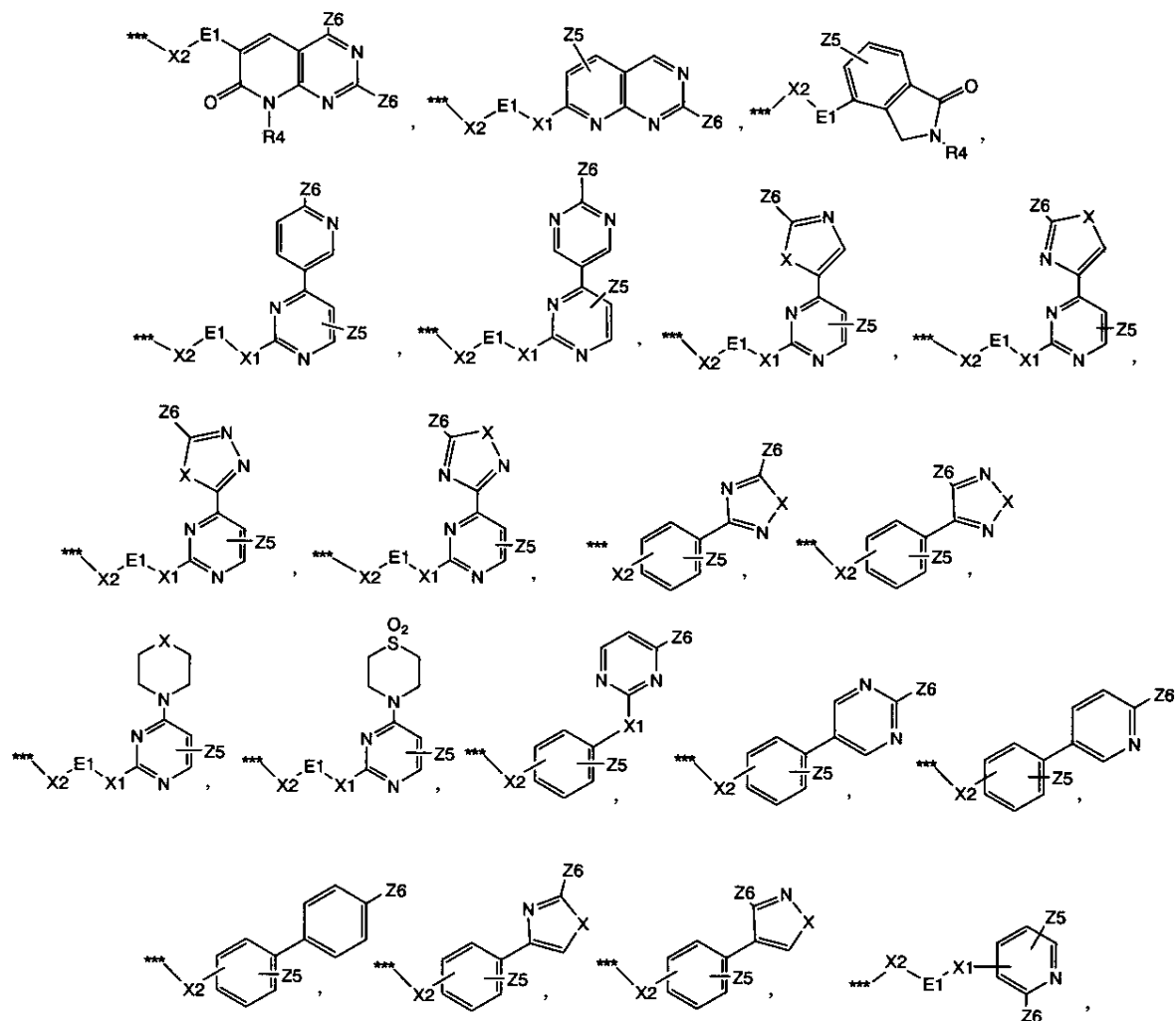
D は Z 5 及び / 又は Z 6 置換アリール及び、より好ましくは、2, 3 ジクロロフ

50

エニル、2 フルオロフェニル、3 フルオロフェニル、4 フルオロフェニル、3 シ
 アノフェニル、2, 3 ジフルオロフェニル、2, 4 diフルオロフェニル、3, 4
 ジフルオロフェニル、2, 5 ジフルオロフェニル、3, 5 ジフルオロフェニル、2,
 3, 5 トリフルオロフェニル、2, 4, 5 トリフルオロフェニル、2, 3, 4 トリ
 フルオロフェニル、3, 4, 5 トリフルオロフェニル、4 シアノフェニル、3 フル
 オロ 5 シアノフェニル、3 (R8SO₂) フェニル、3 (ヒドロキシC1 C
 3アルキル) フェニル、3 (R3O N=C(R6)) フェニル、3 フェノキシ
 フェニル、4 フェノキシフェニル、2, 4 ジクロロフェニル、3, 4 ジクロロフェ
 ニル、3, 5 ジクロロフェニル、3 クロロフェニル、4 クロロフェニル、3 プロ
 モフェニル、4 プロモフェニル、3 triフルオロメチルフェニル、3 トリフルオ
 ロメチル 4 クロロフェニル、1 ナフチル 2, 3 ジヒドロ 1H インデン 1
 イル、1, 2, 3, 4 テトラヒドロナフタレン 1 イル、ベンゾ[d][1,3]ジ
 オキソール 5 イル又はベンゾ[d][1,3]ジオキソール 4 イル、及び下記式
 からなる群から選ばれる；

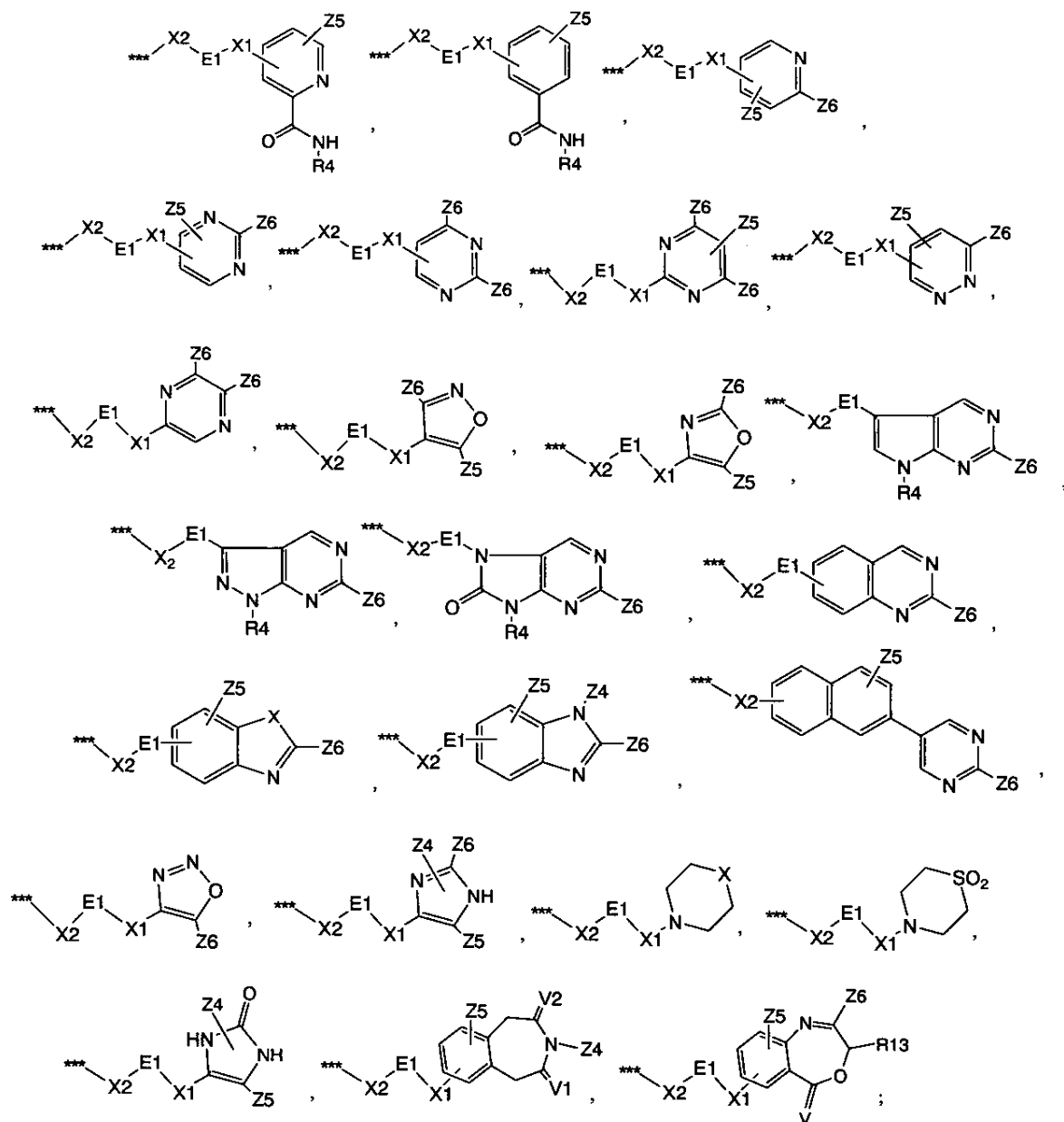
【0107】

【化15】



【0108】

【化 16】



【0109】

ここで、E1はZ5置換シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル及びナフチルからなる群から選ばれる；

【0110】

X1はO、S、NR₃、C(=O)、O(CH₂)_n、S(CH₂)_n、NR₃(CH₂)_n、O(CH₂)_qO、O(CH₂)_qNR₃、N(R₃)(CH₂)_qN(R₃)、(CH₂)_nN(R₄)C(=O)、(CH₂)_nN(R₄)C(=O)(CH₂)_n、(CH₂)_nCO N(R₄)、(CH₂)_p、C₂-C₅アルケニル、C₂-C₅アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、及びE1環とE2環が共有結合により直接つながる直接結合からなる群から選ばれる；

【0111】

そして、ここで、X1の(CH₂)_n、(CH₂)_q、(CH₂)_p、C₂

10

20

30

40

50

C 5 アルケニル、及び C 2 C 5 アルキニル部分の炭素原子は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルによってさらに置換されてもよい；

【 0 1 1 2 】

X 2 は C 1 C 6 アルキル、C 2 C 6 分枝アルキル、又は E 1 が式 I の Y 基に直接つながられる直接結合からなる群から選ばれる；

【 0 1 1 3 】

そして、ここで、X 2 の $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_p$ 、C 2 C 5 アルケニル、及び C 2 C 5 アルキニルの炭素原子は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルによってさらに置換されうる；

【 0 1 1 4 】

それぞれの R 2 は単環式ヘテロアリール、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、及び R 1 9 が H 又は C 1 C 6 アルキルである R 1 9 置換 C 3 C 8 カルボシクリル、アルキル基が一部又は全部フッ素化された C 1 C 6 フルオロアルキル、フェニル基が 1 又は 2 以上のフッ素置換基又は塩素により任意に置換されたフェニルからなる群から選ばれる；

【 0 1 1 5 】

それぞれの R 2 ' はハロゲン及び R 2 からなる群から選ばれる；

【 0 1 1 6 】

それぞれの R 3 は H、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、C 3 C 7 カルボシクリル、又はフェニルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 1 7 】

C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 7 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる 2 つの R 3 部分が同一の窒素ヘテロ原子に結合するところでは、2 つの R 3 部分が環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 1 8 】

それぞれの R 4 は H、C 1 C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、ジヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、分枝ヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、分枝 C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、分枝ジヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシル置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、及びヘテロシクリル C 1 C 6 アルキルからなる群から選ばれる；

【 0 1 1 9 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から選ばれ、同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 2 0 】

それぞれの R 5 は下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 2 1 】

10

20

30

10

そして、ここで、シンボル (##) は R 5 部分を含む R 8、R 10、R 13、Z 2、Z 3、Z 4、Z 5、又は A 2 環部分それぞれへの結合点を示す；

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 5 の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

20

ここで、それぞれの R⁶ は C₁ - C₆ アルキル、分枝 C₃ - C₇ アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

それぞれの R⁷ は H、ハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された C₁ - C₃ フルオロアルキル、C₁ - C₃ アルキル、シクロプロピル、シアノ、又は C₁ - C₃ アルコキシからなる群から選ばれる；

それぞれの R 8 は C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 7 アルキル、アルキル部分が一部又は全部フッ素化されたフルオロアルキル、カルボシクリル、フェニル、C 1 - C 6 フェニルアルキル、ヘテロアリール乃至ヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、N (R 3) 2、N (R 4) 2、又は R 5 からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

30

ここで、2つのR 3部分は、C 1 C 6アルキル及び分枝C 3 C 6アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 8の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化してC 3 C 7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルから独立かつ個別に選ばれ、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

40

それぞれの R¹⁰は CO₂H、CO₂C₁〜C₆アルキル、CO N(R⁴)₂、OH、C₁〜C₆アルコキシ、N(R⁴)₂ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

ここで、C 1 C 6 アルキル，分枝 C 3 C 6 アルキル，ヒドロキシアルキル，及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 10 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

50

10

20

30

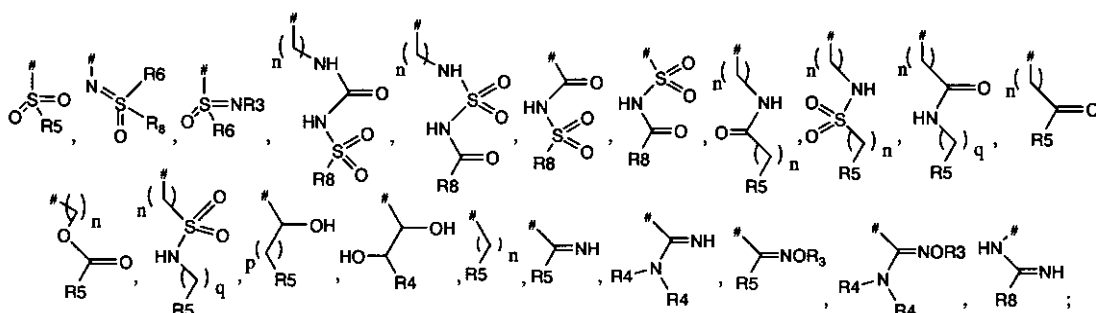
40

50

それぞれの Z 3 は、H、C 1 C 6 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、シアノ、C 1 C 6 アルコキシ、C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、ハロゲン、CF₃、(R 3)₂N、(R 4)₂N、(R 4)₂NC 1 C 6 アルキル、(R 4)₂NC 2 C 6 アルキル N (R 4) (CH₂)_n、(R 4)₂NC 2 C 6 アルキル O (CH₂)_n、R 8 CO、(R 4)₂N CO C 1 C 6 アルキル、カルボキシル、カルボキシ C 1 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 1 C 6 アルキル、(R 3)₂NSO₂、SO₂R 3、SOR 3、(R 4)₂NSO₂、SO₂R 4、SOR 4、(CH₂)_nN (R 4) C (O) R 8、C = (NOH) R 6、C = (NOR 3) R 6、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 1 C 6 アルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノ C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 1 C 6 アルキル、又は下記式の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

50

50



【 0 1 3 7 】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 2 環への Z 3 部分の結合点を示す ;

【 0 1 3 8 】

Z 3 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルで置換されてもよい ;

【 0 1 3 9 】

ここで、2つの R 3 部分は、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 3 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい ;

【 0 1 4 0 】

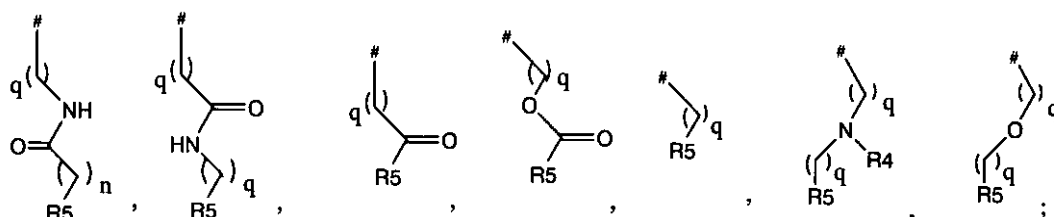
ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 3 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい ;

【 0 1 4 1 】

それぞれの Z 4 は環の窒素に結合する置換基であり、H、C 1 C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂ N C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂ N C 2 C 6 アルキル N (R 4) C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂ N C 2 C 6 アルキル O C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂ N C O C 2 C 6 アルキル、カルボキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 2 C 6 アルキル、C 2 C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8、R 8 C (= N R 3)、S O₂ R 8、C O R 8、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキル、及び下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる ;

【 0 1 4 2 】

【 化 1 9 】



【 0 1 4 3 】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 2 環に対する Z 4 部分の結合点を示す ;

【 0 1 4 4 】

Z 4 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい ;

【 0 1 4 5 】

ここで、2つの R 3 部分は、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい ;

【 0 1 4 6 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい ;

【 0 1 4 7 】

Z 5 は H、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、N (R 3)₂、O (C H₂)_q N (R

10

20

30

40

50

4) ₂、N(R₃)(CH₂)_qN(R₄)₂、R₅、O(CH₂)_qOアルキル、O(CH₂)_qN(R₄)₂、N(R₃)(CH₂)_qOアルキル、N(R₃)(CH₂)_qN(R₄)₂、O(CH₂)_qR₅、及びN(R₃)(CH₂)_qR₅からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0148】

ここで、2つのR₃部分は、C₁—C₆アルキル及び分枝C₃—C₆アルキルから独立かつ個別に選ばれ、Z₅の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化してC₃—C₇ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0149】

ここで、C₁—C₆アルキル、分枝C₃—C₆アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₅の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR₄部分は、環化してC₃—C₇ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0150】

それぞれのZ₆はH、C₁—C₆アルキル、分枝C₃—C₇アルキル、ヒドロキシル、C₁—C₆アルコキシ、(R₃)₂N、N(R₃)COR₈、(R₄)₂N、R₅、N(R₄)COR₈、N(R₃)SO₂R₆、CON(R₃)₂、CON(R₄)₂、COR₅、SO₂NHR₄、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリアルアミノ、ヘテロアリアルアミノ、及びヘテロシクリルアミノからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0151】

ここで、2つのR₃部分はC₁—C₆アルキル及び分枝C₃—C₆アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₆の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化してC₃—C₇ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0152】

ここで、C₁—C₆アルキル、分枝C₃—C₆アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₆の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR₄部分は、環化してC₃—C₇ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0153】

そして、nは0—4；pは1—4；qは2—6；rは0又は1；vは1又は2；

【0154】

及び、互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、エナンチオマー、水素化物、プロドラッグ及び前記物質の塩。

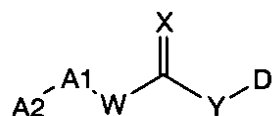
【0155】

1. 2 一般に - 多環式 E₂ 環を有する単環式 A₂ 化合物

本発明は、A₂がZ₁—置換フェニル、Z₁—置換ピリジル、Z₁—置換ピリミジニル、Z₁—置換チエニル、Z₁又はZ₄'—置換単環式ヘテロシクリル環、及びテトラゾリル、1, 2, 4—オキサジアゾロニル、1, 2, 4—トリアゾロニル、及びピロリルの窒素がA₁環への結合部位であるアルキル—置換ピロリルを除く他の単環式ヘテロアリアルからなる群から選ばれる式 I の化合物を含む；

【0156】

【化20】



I

【0157】

A₁はR₂'及びR₇—置換フェニル、ピリジル、若しくはピリミジニル、R₂—置換単環式五員環ヘテロアリアル、及びR₂'—置換単環式ヘテロシクリル部分からなる群か

10

20

30

40

50

ら選ばれる：

【 0 1 5 8 】

WとYがCHR4、NR3、又はOであり、かつWとYが同時にOでない；

【 0 1 5 9 】

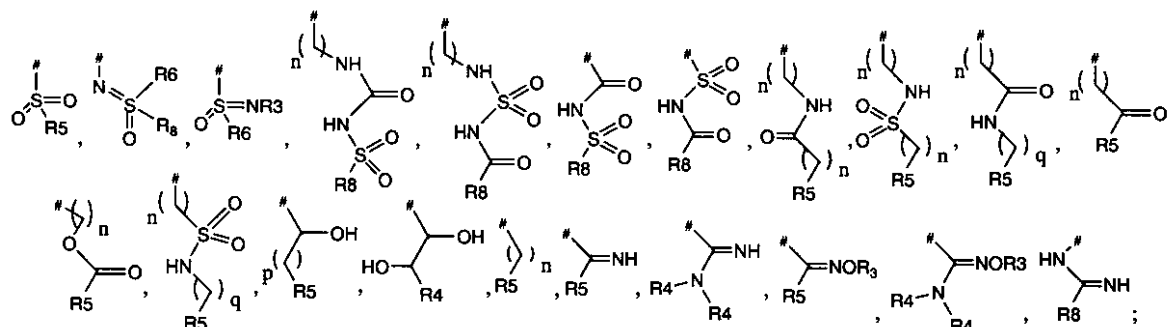
X が 0 、 S 、又は $NR3$ である；

【 0 1 6 0 】

それぞれの Z 1 は環の炭素に結合する置換基であり、ヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、C 2 C 6 アルコキシ、C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、(R 4)₂ NC 1 C 6 アルキル、(R 4)₂ NC 2 C 6 アルキル N (R 4) (CH₂)_n、(R 4)₂ NC 2 C 6 アルキル O (CH₂)_n、(R 3)₂ N C (= O) 、(R 4)₂ N C (= O) 、(R 4)₂ N CO C 1 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル、カルボキシ C 1 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 1 C 6 アルキル、(R 3)₂ NSO₂、SOR 3、(R 4)₂ NSO₂、SO₂ R 3'、SOR 4、C (= O) R 6、C (= NOH) R 6、C (= NOR 3) R 6、(CH₂)_n N (R 4) C (O) R 8、単環式ヘテロアリール、単環式ヘテロシクリル、単環式ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロアリールオキシ、単環式ヘテロシクリルオキシ、単環式ヘテロアリールオキシ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリルオキシ C 1 C 6 アルキル、アリールアミノ、単環式ヘテロアリールアミノ、単環式ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロアリールアミノ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリルアミノ C 1 C 6 アルキル、又は下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 6 1 】

【化 2 1】



【 0 1 6 2 】

A 2 環への結合点が A 1 環への結合点に対してメタであり、A 2 がフェニルであるシアノ、及び A 2 がピリジル、ピリミジニル又は五員環であるときには、結合部位が置換可能位置であるシアノ；

【 0 1 6 3 】

ここで、アスタリスク（*）は、A 2 環に対する Z 1 部分の結合点を示す；

【 0 1 6 4 】

Z 1 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は 1 又は 2 以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【 0 1 6 5 】

ここで、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 1 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 6 6 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルから独立かつ個別に選ばれ、Z 1 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

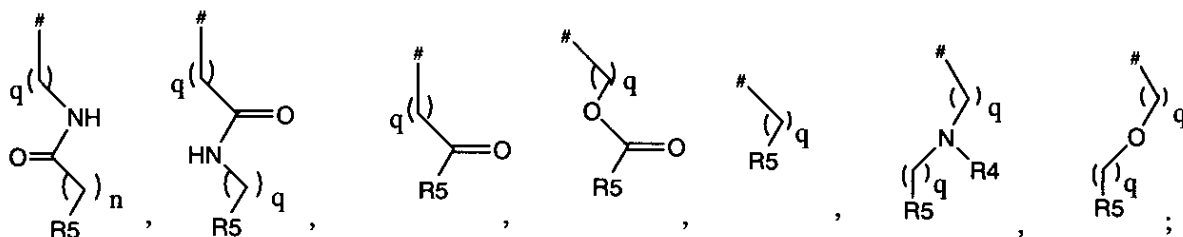
【 0 1 6 7 】

それぞれの Z 4 ' は、環の窒素原子に結合する置換基であり、ヒドロキシ C 2 -C 6 アルキル、C 1 -C 6 アルコキシ C 2 -C 6 アルキル、(R 4)₂N -C 2 -C 6 アルキル、(R 4)₂N -C 2 -C 6 アルキル N (R 4) -C 2 -C 6 アルキル、(R 4)₂N -C 2 -C 6 アルキル O -C 2 -C 6 アルキル、(R 4)₂N -CO -C 2 -C 6 アルキル、カルボキシ C 2 -C 6 アルキル、C 1 -C 6 アルコシカルボニル C 2 -C 6 アルキル、C 2 -C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8、R 8 -C (=NR 3)、SO₂ R 8、COR 8、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 -C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 -C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 -C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 -C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 -C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 -C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 -C 6 アルキル、及び下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる。

10

【0168】

【化22】



20

【0169】

ここで、シンボル (#) は式 I の A 1 環に対する Z 4 ' の結合点を示す；

【0170】

Z 4 ' 部分がアルキル又はアルキレン部分を含む場合、そのような部分はさらに 1 又は 2 以上の C 1 -C 6 アルキルで置換されてもよい；

【0171】

ここで、C 1 -C 6 アルキル及び分枝 C 3 -C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 ' の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 -C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0172】

30

ここで、C 1 -C 6 アルキル、分枝 C 3 -C 6 アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 ' の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 -C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0173】

それぞれの R 2 は単環式ヘテロアリール、C 1 -C 6 アルキル、分枝 C 3 -C 7 アルキル、及び R 19 が H、又は C 1 -C 6 アルキルである R 19 置換 C 3 -C 8 カルボシクリル、アルキル基が一部又は全部フッ素化された C 1 -C 6 フルオロアルキル、フェニル基が 1 又は 2 以上のフッ素置換基又は塩素によって任意に置換されたフェニル；

【0174】

それぞれの R 2 ' はハロゲン及び R 2 からなる群から選ばれる；

40

【0175】

それぞれの R 3 は H、C 1 -C 6 アルキル、分枝 C 3 -C 7 アルキル、C 3 -C 7 シクロアルキル、又はフェニルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0176】

それぞれの R 3 ' は C 2 -C 6 アルキル、分枝 C 3 -C 7 アルキル、C 3 -C 7 シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0177】

それぞれの R 4 は H、C 1 -C 6 アルキル、ヒドロキシ C 1 -C 6 アルキル、ジヒドロキシ C 1 -C 6 アルキル、C 1 -C 6 アルコキシ C 1 -C 6 アルキル、分枝 C 3 -C 7 ア

50

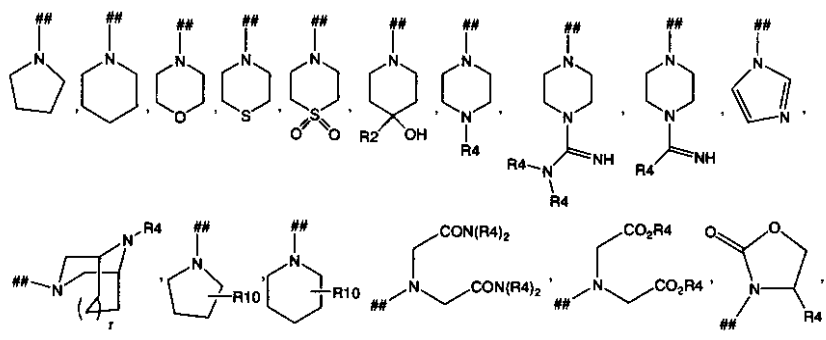
ルキル、分枝ヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、分枝 C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、分枝ジヒドロキシ C 1 C 6 アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、及びヘテロシクリル C 1 C 6 アルキルからなる群から選ばれる；

【 0 1 7 8 】

それぞれの R 5 は下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 7 9 】

【 化 2 3 】



10

【 0 1 8 0 】

そして、ここで、シンボル (# #) は、R 8、R 1 0、Z 1、Z 4'、Z 5、Z 6 又は R 5 部分を含む A 2 環部分それぞれへの結合点である；

【 0 1 8 1 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 5 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 8 2 】

ここで、R 6 は、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 8 3 】

それぞれの R 7 は、H、ハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された C 1 C 3 フルオロアルキル、C 1 C 3 アルキル、シクロプロピル、シアノ、又は C 1 C 3 アルコキシからなる群から選ばれる；

【 0 1 8 4 】

それぞれの R 8 は、C 1 C 6 アルキル、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された C 1 C 6 フルオロアルキル、分枝 C 4 C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、C 1 C 6 フェニルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、OH、C 1 C 6 アルコキシ、N (R 3) 2、N (R 4) 2、又は R 5 からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 1 8 5 】

ここで、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 8 6 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 8 7 】

それぞれの R 1 0 は、CO 2 H、CO 2 C 1 C 6 アルキル、CO N (R 4) 2、OH、C 1 C 6 アルコキシ、N (R 4) 2 からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

20

30

40

50

【 0 1 8 8 】

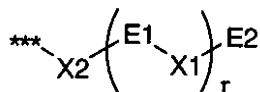
ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 1 0 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 1 8 9 】

D は、下記式の部分からなる群から選ばれる部分を含んでなる。

【 0 1 9 0 】

【 化 2 4 】



10

【 0 1 9 1 】

ここで、シンボル (* * *) は、式 I の Y 基への結合点を示す；

【 0 1 9 2 】

ここで、E 2 は、ポリ アリール、ポリ ヘテロアリール、モノ 及びポリ ヘテロシクリル、及びカルボシクリルからなる群から選ばれる；

【 0 1 9 3 】

ここで、Z 5 置換 E 1 は、E 1 が Z 5 部分によって置換される、モノ 及びポリ アリール、モノ 及びポリ ヘテロアリール、モノ 及びポリ ヘテロシクリル並びにカルボシクリルからなる群から選ばれる；

20

【 0 1 9 4 】

X 1 は、O、S、NR 3、C (= O)、O (CH 2) n、S (CH 2) n、NR 3 (CH 2) n、O (CH 2) q、O (CH 2) q NR 3、N (R 3) (CH 2) q N (R 3)、(CH 2) n N (R 4) C (= O)、(CH 2) n N (R 4) C (= O) (CH 2) n、(CH 2) n CO N (R 4)、(CH 2) p、C 2 C 5 アルケニル、C 2 C 5 アルキニル、C 3 C 6 シクロアルキル、及び E 1 環と E 2 環が共有結合により直接結合される直接結合からなる群から選ばれる；

【 0 1 9 5 】

そして、ここで、X 1 の (CH 2) n、(CH 2) q、(CH 2) p、C 2 C 5 アルケニル、及び C 2 C 5 アルキニル部分の炭素原子はさらに 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルで置換されてもよい；

30

【 0 1 9 6 】

X 2 は、C 1 C 6 アルキル、C 2 C 6 分枝アルキル、又は E 1 又は E 2 のどちらかが式 I の Y 基に直接つながられる直接結合からなる群から選ばれる；

【 0 1 9 7 】

そして、n は 0 4；p は 1 4；q は 2 6、r は 0 又は 1；

【 0 1 9 8 】

及び、互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、エナンチオマー、水素化物、プロドラッグ、及び前記物質の塩。

40

【 0 1 9 9 】

1 . 2 . 1 好適な D 部分

1 . 2 . 1 a

好ましくは、1 . 2 の式 I の化合物は、Z 5 置換 E 1 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、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル及びナフチルからなる群から選ばれる D 部分を含んでなる；

【 0 2 0 0 】

ここで、E 2 は、シクロペンチル、シクロヘキシル、そして、ピリジルピリジミニル、

50

ピリミジニルピリミジニル、オキサゾリルピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリルピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾリルピリミジニル、オキサジアゾリルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニルを含んでなる非縮合二環式環、そして、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、及びホモトロパニルを含んでなる群から選ばれるヘテロシクリルを含んでなる。

10

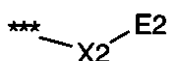
【 0 2 0 1 】

1 . 2 . 1 b

付け加えて好ましい 1 . 2 の式 I の D 部分は下記式からなる。

【 0 2 0 2 】

【 化 2 5 】



【 0 2 0 3 】

ここで、X 2 は、C 1 C 6 アルキル、C 2 C 6 分枝アルキル、又は E 2 が式 I の Y 基に直接つながられる直接結合からなる群から選ばれる。

20

【 0 2 0 4 】

1 . 2 . 1 c

1 . 2 . 1 b のさらに好ましい D 部分は、E 2 が、シクロペンチル、シクロヘキシル、そして、ピリジルピリジミニル、ピリミジニルピリミジニル、オキサゾリルピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリルピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾリルピリミジニル、オキサジアゾイルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニルを含んでなる非縮合二環式環、そして、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、及びホモトロパニルを含んでなる群から選ばれるヘテロシクリルであるものである。

30

【 0 2 0 5 】

1 . 2 . 2 好適な A 2 部分

1 . 2 . 2 a

【 0 2 0 6 】

[illegible]

10

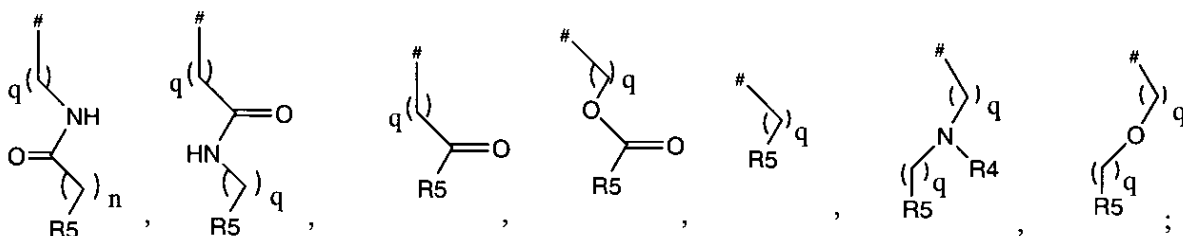
そして、ここで、シンボル (* *) は式 I の A 1 環への結合点である；

20

それぞれのZ4は、H、C1 C6アルキル、ヒドロキシC2 C6アルキル、C1 C6アルコキシC2 C6アルキル、(R4)₂N C2 C6アルキル、(R4)₂N C2 C6アルキルN(R4) C2 C6アルキル、(R4)₂N C2 C6アルキル O C2 C6アルキル、(R4)₂N CO C2 C6アルキル、カルボキシC2 C6アルキル、C1 C6アルコキシカルボニルC2 C6アルキル、C2 C6アルキルN(R4)C(O)R8、R8 C(=NR3)、SO₂R8、COR8、ヘテロアリール、ヘテロアリールC1 C6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC1 C6アルキル、ヘテロアリールオキシC2 C6アルキル、ヘテロシクリルオキシC2 C6アルキル、アリールアミノC2 C6アルキル、ヘテロアリールアミノC2 C6アルキル、ヘテロシクリルアミノC2 C6アルキル、及び下記式の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる。

30

【化 2 7】



40

ここで、シンボル (#) は Z 4 部分の式 I の A 2 環への結合点を示す ;

Z 4 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合、そのような部分はさらに 1 又は 2 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されてもよい；

ここで、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して、C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

50

【0213】

ここで、C1 C6アルキル、分枝C3 C6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z4の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0214】

それぞれのZ5は、H、C1 C6アルキル、分枝C3 C7アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、 $N(R3)_2$ 、 $O(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $N(R3)(CH_2)_q N(R4)_2$ 、R5、 $O(CH_2)_q O$ アルキル、 $O(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $N(R3)(CH_2)_q O$ アルキル、 $N(R3)(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $O(CH_2)_q R5$ 、及び $N(R3)(CH_2)_q R5$ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

10

【0215】

ここで、C1 C6アルキル及び分枝C3 C6アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z5の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR3部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0216】

ここで、C1 C6アルキル、分枝C3 C6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z5の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

20

【0217】

そして、nは0 4；pは1 4；qは2 6；rは0又は1；vは1又は2。

【0218】

1.2.3 化合物の好適なクラス

1.2.3 a

1.2.1 aに定義される化合物であり、A2基が1.2.2 aに定義されるもの。

【0219】

1.2.3 b

1.2.1 bに定義される化合物であり、A2基が1.2.2 aに定義されるもの。

30

【0220】

1.2.4 好適なA1部分

1.2.4 a

これらの好ましいA1部分は1.1.4 aにおいて定義される。

【0221】

1.2.5 好適なW及びY部分

1.2.5 a

(1) WとYがそれぞれNH、かつX=O；(2) W=NH、Y=CHR4かつX=O；又は(3) W=CHR4、Y=NH、かつX=O。

【0222】

1.2.5 b

WとYがそれぞれNHかつX=O。

40

【0223】

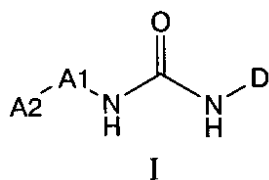
1.2.6 さらに好適な化合物

1.2.6 a

本発明は次の式の化合物を含む。

【0224】

【化 2 8】

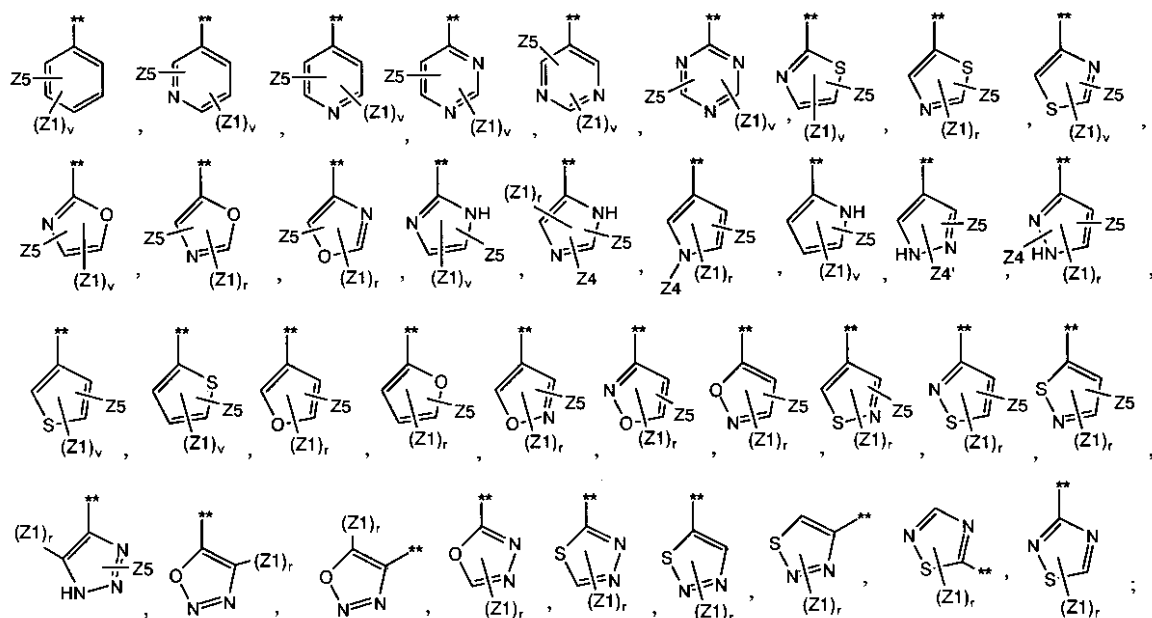


【 0 2 2 5】

ここで、A 2 は、下記式からなる群から選ばれる。

【 0 2 2 6】

【化 2 9】



10

20

【 0 2 2 7】

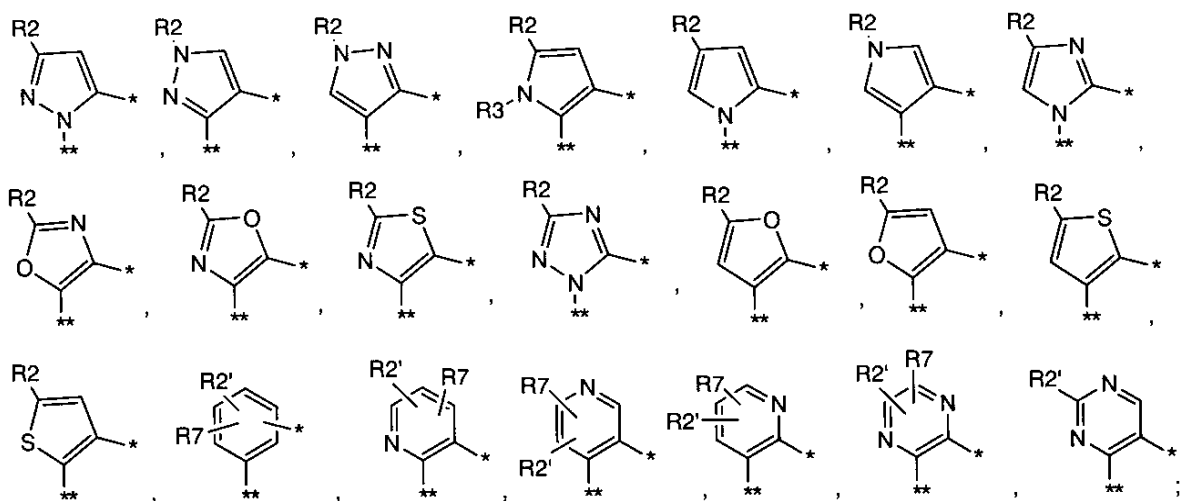
ここで、シンボル (**) は、式 I の A 1 環への結合点である。

【 0 2 2 8】

A 1 は、下記式からなる群から選ばれる。ここで、シンボル (*) は、式 I の W 部分への結合部位を示し、シンボル (**) は、式 I の A 2 部分への結合部位を示す；

【 0 2 2 9】

【化 3 0】



30

40

【 0 2 3 0】

X は O、S、又は N R 3 である；

50

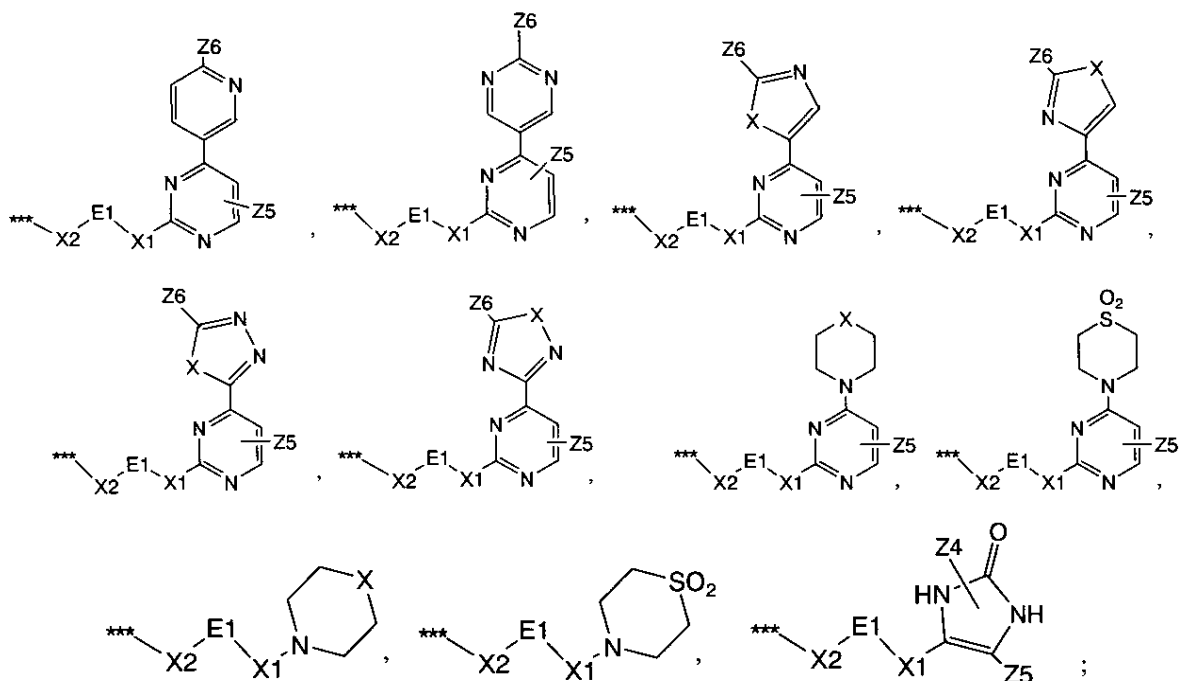
【 0 2 3 1 】

Dは、Z 5 及び / 又は Z 6 置換カルボシクリル、Z 5 及び / 又は Z 6 置換テトラリニル、Z 5 及び / 又は Z 6 置換インダニル、Z 5 及び / 又は Z 6 置換インデニル及び下記式の一員を含む。ここで、E 1 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、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル及びナフチルからなる群から選ばれる；

【 0 2 3 2 】

【 化 3 1 】

10



20

【 0 2 3 3 】

ここで、シンボル (* * *) は、式 I の Y 部分への結合部位を示す；

30

【 0 2 3 4 】

X 1 は、O、S、NR₃、C(=O)、O(CH₂)_n、S(CH₂)_n、NR₃(CH₂)_n、O(CH₂)_qO、O(CH₂)_qNR₃、N(R₃)(CH₂)_qN(R₃)、(CH₂)_nN(R₄)C(=O)、(CH₂)_nN(R₄)C(=O)(CH₂)_n、(CH₂)_nCO N(R₄)、(CH₂)_p、C₂ - C₅アルケニル、C₂ - C₅アルキニル、C₃ - C₆シクロアルキル、及びE 1 環及びE 2 環が共有結合によって直接つながる直接結合からなる群から選ばれる；

【 0 2 3 5 】

そして、ここで、X 1 の (CH₂)_n、(CH₂)_q、(CH₂)_p、C₂ - C₅アルケニル、及びC₂ - C₅アルキニル部分の炭素原子は、1 又は2 以上のC 1 - C₆アルキルによってさらに置換されてもよい。

40

【 0 2 3 6 】

X 2 は、C 1 - C₆アルキル、C₂ - C₆分枝アルキル、又はE 1 が式 I の Y 基に直接つながられる直接結合からなる群から選ばれる；

【 0 2 3 7 】

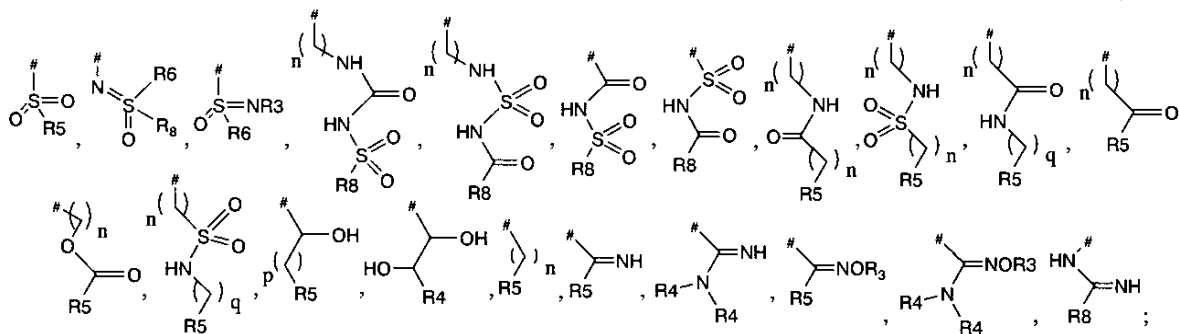
それぞれのZ 1 は、環の炭素原子に結合した置換基であり、ヒドロキシC 1 - C₆アルキル、C₂ - C₆アルコキシ、C 1 - C₆アルコキシC 1 - C₆アルキル、(R₄)₂NC 1 - C₆アルキル、(R₄)₂NC₂ - C₆アルキルN(R₄)(CH₂)_n、(R₄)₂NC₂ - C₆アルキルO(CH₂)_n、(R₃)₂NC(=O)、(R₄)

50

$_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ 、 $(\text{R}4)_2\text{N}-\text{CO}-\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコシカルボニル、カルボキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコシカルボニル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{R}3)_2\text{NSO}_2$ 、 $\text{SOR}3$ 、 $(\text{R}4)_2\text{NSO}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{R}3'$ 、 $\text{SOR}4$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}6$ 、 $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}6$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}3)\text{R}6$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}4)\text{C}(\text{O})\text{R}8$ 、単環式ヘテロアリール、単環式ヘテロシクリル、単環式ヘテロアリール $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、単環式ヘテロシクリル $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、単環式ヘテロアリールオキシ、単環式ヘテロシクリルオキシ、単環式ヘテロアリールオキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、単環式ヘテロシクリルオキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、アリールアミノ、単環式ヘテロアリールアミノ、単環式ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、単環式ヘテロアリールアミノ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、単環式ヘテロシクリルアミノ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、下記式の部分、A2環への結合部位がA1環への結合点に対してメタであり、A2がフェニルであるシアノ、及びA2がピリジル、ピリミジニル又は五員環であるときには、結合部位が置換可能な部位に対するものであるシアノからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0238】

【化32】



【0239】

先のZ1の定義において、アルキル部分が1又は2以上の $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルによってさらに置換されてもよい；

【0240】

ここで、アスタリスク(*)は、Z1部分のA2環に対する結合点を示す；

【0241】

Z1がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は1又は2以上の $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルで置換されてもよい；

【0242】

ここで、2つのR3部分は、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル及び分枝 $\text{C}3-\text{C}6$ アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z1の同一の窒素ヘテロ原子に結合し、環化して $\text{C}3-\text{C}7$ ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0243】

ここで、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、分枝 $\text{C}3-\text{C}6$ アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z1の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化して $\text{C}3-\text{C}7$ ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0244】

それぞれのZ4は、環の窒素に結合する置換基であり、H、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{R}4)_2\text{N}-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{R}4)_2\text{N}-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル $\text{N}(\text{R}4)-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{R}4)_2\text{N}-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル $\text{O}-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $(\text{R}4)_2\text{N}-\text{CO}-\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、カルボキシ $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルコシカルボニル $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}2-\text{C}6$ アルキル $\text{N}(\text{R}4)\text{C}(\text{O})\text{R}8$ 、 $\text{R}8-\text{C}(=\text{NOR}3)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}8$ 、 $\text{COR}8$ 、ヘテロアリール、ヘテロアリール $\text{C}1-\text{C}6$ アル

10

20

30

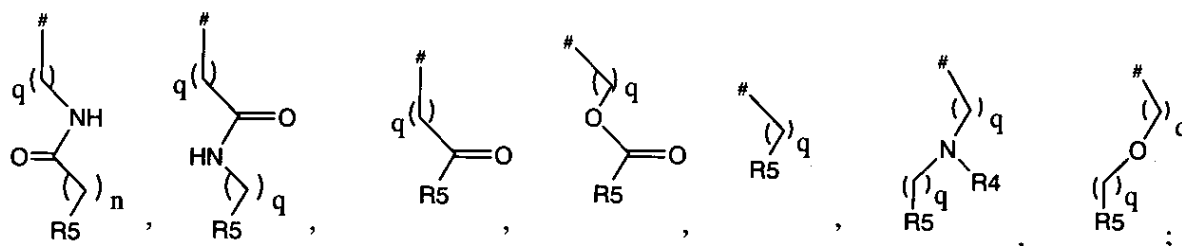
40

50

キル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキル、及び下記式の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる。ここで、シンボル (#) は、Z 4 部分の、式 I の A 2 環への結合点を示す；

【 0 2 4 5 】

【 化 3 3 】



10

【 0 2 4 6 】

Z 4 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分は 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【 0 2 4 7 】

ここで、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

20

【 0 2 4 8 】

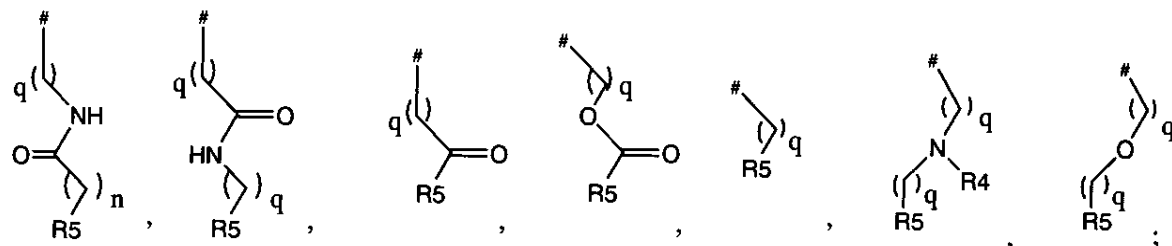
ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 2 4 9 】

それぞれの Z 4 ' は、環の窒素に結合する置換基であり、ヒドロキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 2 C 6 アルキル、(R 4) 2 N C 2 C 6 アルキル、(R 4) 2 N C 2 C 6 アルキル N (R 4) C 2 C 6 アルキル、(R 4) 2 N C 2 C 6 アルキル O C 2 C 6 アルキル、(R 4) 2 N C O C 2 C 6 アルキル、カルボキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 2 C 6 アルキル、C 2 C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8、R 8 C (= N R 3) 、 S O 2 R 8、C O R 8、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキル、及び下記式の部分からなる群から独立かつ個別に選ばれる。ここでシンボル (#) は式 I の A 1 環に対する Z 4 ' 部分の結合点を示す；

【 0 2 5 0 】

【 化 3 4 】



40

【 0 2 5 1 】

Z 4 ' がアルキル又はアルキレン部分を含む場合、そのような部分は、1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルで置換されてもよい；

50

【0252】

ここで、C1 C6アルキル及び分枝C3 C6アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z4'の同一の窒素原子に結合する2つのR3部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成しても良い；

【0253】

ここで、C1 C6アルキル、分枝C3 C6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z4'の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0254】

Z5は、H、C1 C6アルキル、分枝C3 C7アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、 $N(R3)_2$ 、 $O(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $N(R3)(CH_2)_q N(R4)_2$ 、R5、 $O(CH_2)_q O$ アルキル、 $O(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $N(R3)(CH_2)_q O$ アルキル、 $N(R3)(CH_2)_q N(R4)_2$ 、 $O(CH_2)_q R5$ 及び $N(R3)(CH_2)_q R5$ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0255】

ここで、C1 C6アルキル及び分枝C3 C6アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z5の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR3部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0256】

ここで、C1 C6アルキル、分枝C3 C6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z5の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0257】

それぞれのZ6は、H、C1 C6アルキル、分枝C3 C7アルキル、ヒドロキシ1、C1 C6アルコキシ、 $(R3)_2 N$ 、 $N(R3)COR8$ 、 $(R4)_2 N$ 、R5、 $N(R4)COR8$ 、 $N(R3)SO_2 R6$ 、 $CON(R3)_2$ 、 $CON(R4)_2$ 、 $COR5$ 、 $SO_2 NHR4$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、及びヘテロシクリルアミノからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0258】

ここで、2つのR3部分は、C1 C6アルキル及び分枝C3 C6アルキルからなる群から選ばれ、Z6の同一のヘテロ原子に結合し、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0259】

ここで、C1 C6アルキル、分枝C3 C6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z6の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR4部分は、環化してC3 C7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0260】

それぞれのR2は、単環式ヘテロアリール、C1 C6アルキル、分枝C3 C7アルキル及び、R19がH又はC1 C6アルキルであるR19置換C3 C8カルボシクリル、アルキル基が一部又は全部フッ素化されたC1 C6フルオロアルキル、フェニル基が1又は2以上のフッ素置換基又は塩素によって任意に置換されたフェニルからなる群から選ばれる；

【0261】

それぞれのR2'は、ハロゲン及びR2からなる群から選ばれる；

【0262】

それぞれのR3は、H、C1 C6アルキル、分枝C3 C7アルキル、C3 C7シクロアルキル、又はフェニルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0263】

それぞれのR 3' は、C 2 C 6アルキル、分枝C 3 C 7アルキル、C 3 C 7シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0264】

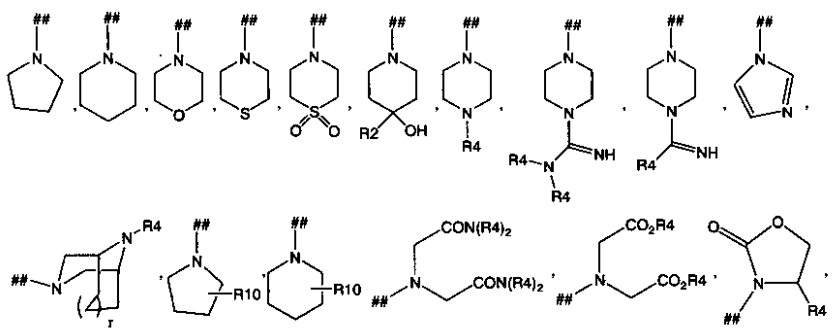
それぞれのR 4 は、H、C 1 C 6アルキル、ヒドロキシC 1 C 6アルキル、ジヒドロキシC 1 C 6アルキル、C 1 C 6アルコキシC 1 C 6アルキル、分枝C 3 C 7アルキル、分枝ヒドロキシC 1 C 6アルキル、分枝C 1 C 6アルコキシC 1 C 6アルキル、分枝ジヒドロキシC 1 C 6アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニルC 1 C 6アルキル、ヘテロアリールC 1 C 6アルキル、及びヘテロシクリルC 1 C 6アルキルからなる群から選ばれる；

【0265】

それぞれのR 5 は、下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0266】

【化35】



【0267】

そして、ここで、シンボル(##)はR 8、R 10、Z 1、Z 4'、Z 5、Z 6またはR 5部分を含むA 2環部分それぞれに対する結合点である；

【0268】

ここで、C 1 C 6アルキル、分枝C 3 C 6アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 5の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つのR 4部分は、環化して、C 3 C 7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0269】

ここで、それぞれのR 6 は、C 1 C 6アルキル、分枝C 3 C 7アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0270】

それぞれのR 7 は、H、ハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化されたC 1 C 3フルオロアルキル、C 1 C 3アルキル、シクロプロピル、シアノ、又はC 1 C 3アルコキシからなる群から選ばれる；

【0271】

それぞれのR 8 は、C 1 C 6アルキル、アルキル部分が一部又は全部フッ素化されたC 1 C 6フルオロアルキル、分枝C 4 C 7アルキル、カルボシクリル、フェニル、C 1 C 6フェニルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールC 1 C 6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC 1 C 6アルキル、OH、C 1 C 6アルコキシ、N(R 3) 2、N(R 4) 2、又はR 5からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0272】

ここで、C 1 C 6アルキル及び分枝C 3 C 6アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 8の同一の窒素原子に結合する2つのR 3部分は、環化して、C 3 C 7ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 2 7 3 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して、C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 2 7 4 】

それぞれの R 1 0 は、C O₂ H、C O₂ C 1 C 6 アルキル、C O N (R 4)₂、O H、C 1 C 6 アルコキシ、N (R 4)₂ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【 0 2 7 5 】

ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、R 1 0 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して、C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【 0 2 7 6 】

そして、n は 0 4 ； p は 1 4 ； q は 2 6 ； r は 0 又は 1 ； v は 1 又は 2 ；

【 0 2 7 7 】

及び互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、エナンチオマー、水素化物、プロドラッグ及び先述のものの塩。

【 0 2 7 8 】

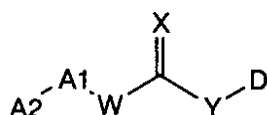
セクション 1 . 2 及び 1 . 2 . 6 a において定義される群から選ばれる。

【 0 2 7 9 】

1 . 3 一般に - 単環式 E 2 及び縮合二環式 E 2 環をもつ単環式 A 2 化合物

【 0 2 8 0 】

【 化 3 6 】



I

【 0 2 8 1 】

ここで、A 2 は、Z 7 置換フェニル、Z 7 置換ピリジル、Z 7 置換ピリミジニル、Z 1 置換チエニル、Z 1 又は Z 4 ' 置換単環式ヘテロシクリル環又は、テトラゾリルを除く他の単環式ヘテロアリアル、1 , 2 , 4 オキサジアゾロニル、1 , 2 , 4 トリアゾロニル、及びピロリルの窒素が A 1 環への結合部位である、アルキル 置換ピロリルからなる群から選ばれる；

【 0 2 8 2 】

A 1 は、R 2 ' 及び R 7 置換フェニル、ピリジル、又はピリミジニル、R 2 置換単環式五員環ヘテロアリアル、及び R 2 ' 置換単環式ヘテロシクリル部分からなる群から選ばれる；

【 0 2 8 3 】

W と Y が C H R 4、N R 3、または O であり、かつ W と Y が同時に O でない；

【 0 2 8 4 】

X は O、S、又は N R 3 である；

【 0 2 8 5 】

それぞれの R 2 は、単環式ヘテロアリアル、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 7 アルキル、及び、R 1 9 が H 又は C 1 C 6 アルキルである、R 1 9 置換 C 3 C 8 カルボシクリル、アルキル基が一部または全部フッ素化された C 1 C 6 フルオロアルキル、フェニル基が 1 又は 2 以上のフッ素置換基又は塩素で任意に置換されたフェニルからなる群から選ばれる；

【 0 2 8 6 】

10

20

30

40

50

それぞれの R_2' は、ハロゲン及び R_2 からなる群から選ばれる；

【0287】

それぞれの R_3 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、分枝 $C_3 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0288】

それぞれの R_3' は、 $C_2 - C_6$ アルキル、分枝 $C_3 - C_7$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0289】

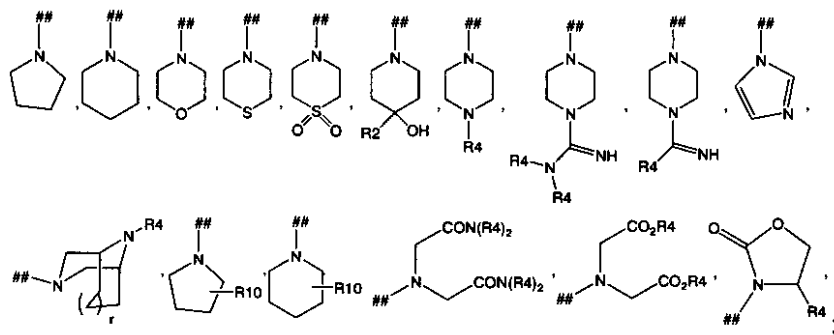
それぞれの R_4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、ジヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、分枝 $C_3 - C_7$ アルキル、分枝ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、分枝 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、分枝ジヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 - C_6$ アルキル、及びヘテロシクリル $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選ばれる；

【0290】

それぞれの R_5 は、下記式からなる群から独立かつ個別に選ばれる。

【0291】

【化37】



【0292】

ここで、シンボル (##) は、 R_8 、 R_{10} 、 Z_1 、 Z_4' 、 Z_5 、 Z_6 及び R_5 部分を含む Z_7 部分のそれぞれへの結合点である；

【0293】

ここで、 $C_1 - C_6$ アルキル、分枝 $C_3 - C_6$ アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、 R_5 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R_4 部分は、環化して $C_3 - C_7$ ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0294】

ここで、それぞれの R_6 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、分枝 $C_3 - C_7$ アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0295】

それぞれの R_7 は、H、ハロゲン、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された $C_1 - C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキル、シクロプロピル、シアノ、又は $C_1 - C_3$ アルコキシからなる群から選ばれる；

【0296】

それぞれの R_8 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アルキル部分が一部又は全部フッ素化された $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、分枝 $C_4 - C_7$ アルキル、カルボシクリル、フェニル、 $C_1 - C_6$ フェニルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $C_1 - C_6$ アルキル、OH、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、N

10

20

30

40

50

(R 3)₂、N(R 4)₂、又は R 5 からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0297】

ここで、2つの R 3 部分は、C 1 - C 6 アルキルおよび分枝 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、そして、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R 3 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0298】

ここで、2つの R 4 部分は、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、そして、R 8 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R 4 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

10

【0299】

それぞれの R 10 は、CO₂H、CO₂C 1 - C 6 アルキル、CO - N(R 4)₂、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、N(R 4)₂ からなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0300】

ここで、2つの R 4 部分は、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、そして、R 10 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する2つの R 4 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

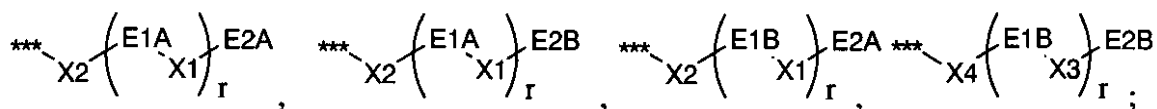
【0301】

D は、下記式からなる群から選ばれる部分を含む。

20

【0302】

【化38】



【0303】

ここで、シンボル(***)は、式 I の Y 基への結合点である；

【0304】

ここで、E 1 A は、カルボシクリル、モノ及びトリヘテロシクリル、並びにモノ及びポリヘテロアリアルからなる群から選ばれる；

30

【0305】

ここで、E 1 B は、フェニル及びナフチルから選ばれる群から選ばれる；

【0306】

ここで、E 2 A は、ナフチル、五員環のヘテロアリアル、又は縮合二環式ヘテロアリアルからなる群から選ばれ、また、E 2 A は Z 5 及び / 又は Z 6 部分によって置換される；

【0307】

ここで、E 2 B は、フェニル、ピリジル、及びピリミジルからなる群から選ばれ、また、E 2 B は Z 5 及び / 又は Z 6 部分によって置換される；

【0308】

40

X 1 は O、S、NR 3、C(=O)、O(CH₂)_n、S(CH₂)_n、NR 3(CH₂)_n、O(CH₂)_qO、O(CH₂)_qNR 3、N(R 3)(CH₂)_qN(R 3)、(CH₂)_nN(R 4)C(=O)、(CH₂)_nN(R 4)C(=O)(CH₂)_n、(CH₂)_nCO - N(R 4)、(CH₂)_p、C 2 - C 5 アルケニル、C 2 - C 5 アルキニル、C 3 - C 6 シクロアルキル、及び、E 1 A 又は E 1 B 環と E 2 A 又は E 2 B 環が共有結合で直接つながられた直接結合からなる群から選ばれる；

【0309】

そして、ここで、X 1 の (CH₂)_n、(CH₂)_q、(CH₂)_p、C 2 - C 5 アルケニル、及び C 2 - C 5 アルキニル部分の炭素原子が、1 又は 2 以上の C 1 - C

50

【 0 3 1 0 】

【 0 3 1 1 】

10

【 0 3 1 2 】

【 0 3 1 3 】

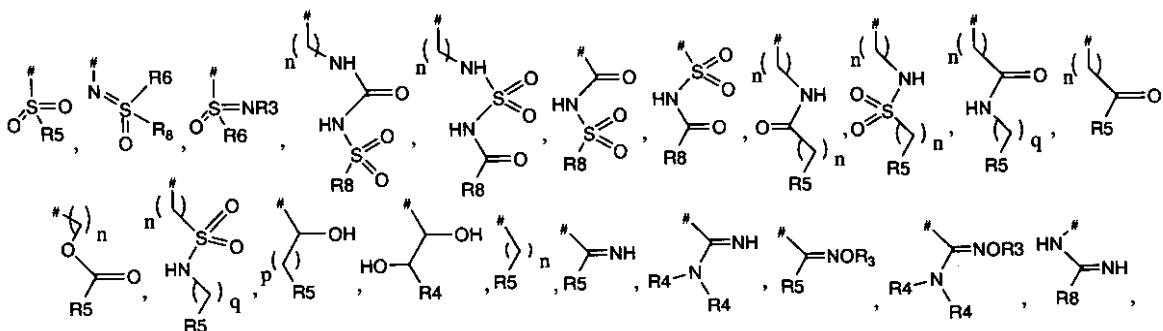
【 0 3 1 4 】

20

30

【 0 3 1 5 】

【化 3 9】



40

【 0 3 1 6 】

50

【0317】

Z 1 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分が 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

【0318】

ここで、C 1 C 6 アルキル及び分枝 C 3 C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 1 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0319】

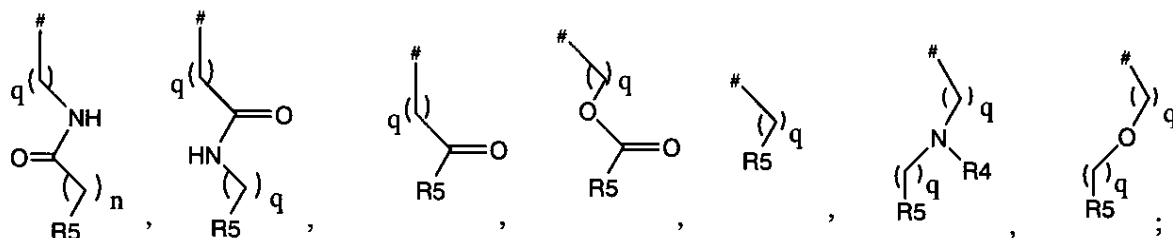
ここで、C 1 C 6 アルキル、分枝 C 3 C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 1 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して、C 3 C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0320】

それぞれの Z 4 ' は、環の窒素に結合した置換基であり、ヒドロキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル N (R 4) C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル O C 2 C 6 アルキル、(R 4)₂N C O C 2 C 6 アルキル、カルボキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシカルボニル C 2 C 6 アルキル、C 2 C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8、R 8 C (=NR 3)、SO₂R 8、COR 8、ヘテロアリール、ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 C 6 アルキル、アリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 2 C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 C 6 アルキル、及び下記式の部分からなる群から独立かつ別個に選ばれる。

【0321】

【化 40】



【0322】

ここで、シンボル (#) は、Z 4 ' 部分の式 I の A 1 環への結合点を示す；

【0323】

Z 4 ' がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分が 1 又は 2 以上の C 1 C 6 アルキルでさらに置換されてもよい；

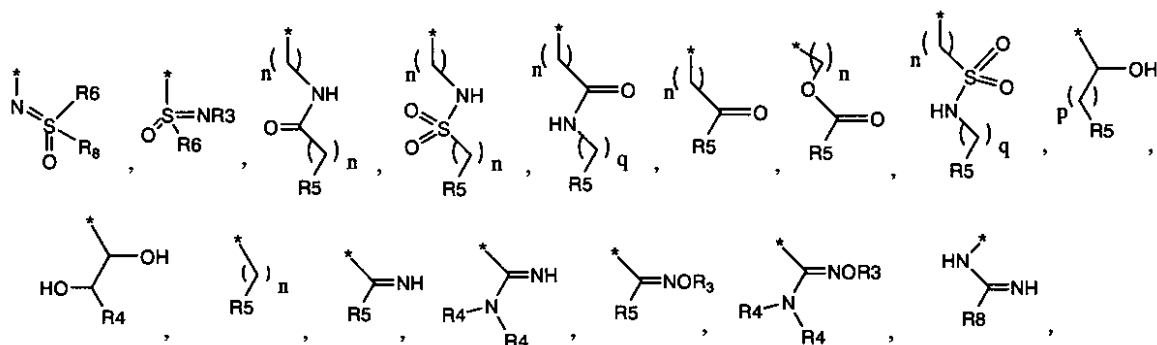
【0324】

それぞれの Z 7 は、環の炭素に結合した置換基であり、ヒドロキシ C 2 C 6 アルキル、C 1 C 6 アルコキシ C 1 C 6 アルキル、(R 6)₂N C 1 C 6 アルキル、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル N (R 4) (CH₂)_n、(R 4)₂N C 2 C 6 アルキル O (CH₂)_n、(R 3)₂N C O、(R 4)₂N C O、SO₂R 3'、SOR 3、SOR 4、C (=O) R 6、C (=NOH) R 6、C (=NOR 3) R 6、(CH₂)_nN (R 4) C (O) N (R 4)₂、(CH₂)_nN (R 4) C (O) R 5、単環式ヘテロアリール、単環式ヘテロシクリル、単環式ヘテロアリール C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリル C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロアリールオキシ、単環式ヘテロシクリルオキシ、単環式ヘテロアリールオキシ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリルオキシ C 1 C 6 アルキル、アリールアミノ、単環式ヘテロアリールアミノ、単環式ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロアリールアミノ C 1 C 6 アルキル、単環式ヘテロシクリルアミノ C 1 C 6 アルキル、又は下記式

の部分，A 2 環への結合部位が A 1 環への結合部位に対してメタであって、A 2 がフェニルであるシアノ、及び、A 2 がピリジル、ピリミジニル又は五員環である時には、結合部位が置換可能位置に対するものであるシアノからなる群から独立かつ個別に選ばれる；

【0325】

【化41】



10

【0326】

Z 7 の先の定義においては、アルキル部分がさらに 1 又は 2 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されてもよい；

【0327】

ここで、アスタリスク (*) は、Z 1 部分の A 2 環への結合点を示す；

20

【0328】

Z 7 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合には、そのような部分はさらに 1 又 2 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されてもよい；

【0329】

ここで、C 1 - C 6 アルキル及び分枝 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 7 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 3 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

【0330】

ここで、C 1 - C 6 アルキル、分枝 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 7 の同一の窒素ヘテロ原子に結合する 2 つの R 4 部分は、環化して C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよい；

30

【0331】

そして、n は 0 - 4；p は 1 - 4；q は 2 - 6、r は 0 又は 1；

【0332】

及び、互変異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、エナンチオマー、水素化物、プロドラッグ、及び前記物質の塩。

【0333】

1.3.1 好適な D 部分

1.3.1 a

好ましくは、E 1 A 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、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、及びピリミジニルからなる群から選ばれる D 部分を含む 1.3 で示された式 I の化合物である。

40

【0334】

E 2 A はナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、及び、インドリル、イソインドリル、イソインドリニル、イソインドロニル、インドゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサ

50

ゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾロノピリミジニル、ジヒドロプリノニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、フリルオピリミジニル、チエノピリミジニル、フタルイミジニル、フタルイミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリミジノピリミジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾジオキシル、インドリニル、ベンゾイソチアゾリン - 1, 1, 3 - トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾオキサピニル及びベンゾオキサゼピニルからなる群から選ばれる縮合二環、からなる群から選ばれる。E 2 A は Z 5 及び / 又は Z 6 部分で置換されており、E 2 B は Z 5 及び / 又は Z 6 で置換されたフェニル、ピリジル、及びピリミジニルからなる群から選ばれる。

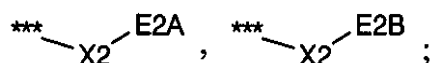
【 0 3 3 5 】

1 . 3 . 1 b

より好ましくは、以下の式を含む 1 . 3 で示された式 I の D 部分である。

【 0 3 3 6 】

【 化 4 2 】



【 0 3 3 7 】

X 2 は C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 分岐アルキル、または、E 2 A 又は E 2 B を式 I の Y 部分に直接連結させる結合からなる群から選ばれる。

【 0 3 3 8 】

1 . 3 . 1 c

さらに好ましくは、E 2 A がナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、及び、インドリル、イソインドリル、イソインドリニル、イソインドロニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾロノピリミジニル、ジヒドロプリノニル、ピロロピリミジニル、プリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、フリルオピリミジニル、チエノピリミジニル、フタルイミジニル、フタルイミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリミジノピリミジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾジオキシル、インドリニル、ベンゾイソチアゾリン - 1, 1, 3 - トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾオキサピニル及びベンゾオキサゼピニルからなる群から選ばれる縮合二環、からなる群から選ばれる 1 . 3 . 1 b で示された D 部分である。

【 0 3 3 9 】

1 . 3 . 2 好適な A 2 部分

1 . 3 . 2 a

好ましくは、1 . 2 . 2 a で定義された A 2 部分を含む 1 . 3 欄で示された式 I の化合物である。

【 0 3 4 0 】

1 . 3 . 3 好適な化合物類

1 . 3 . 3 a

1.3.1 aで定義された化合物であり、A 2基が1.3.2 aの定義と同一の化合物である。

1 . 3 . 3 b

1.3.1 bで定義された化合物であり、A 2基が1.3.2 aの定義と同一の化合物である。

【 0 3 4 1 】

1 . 3 . 4 好適な A 1 部分

1 . 3 . 4 a

好ましくは、1 . 1 . 4 a で定義された A 1 部分である。

10

【 0 3 4 2 】

1 . 3 . 5 好適なW及びY部分

1 . 3 . 5 a

(1) W及びYがそれぞれNH、及びX=O、(2) W=NH、Y=CHR⁴、及びX=O、又は(3) W=CHR⁴、Y=NH、及びX=O

1 . 3 . 5 b

W 及び Y がそれぞれ NH、及び $X = 0$

【 0 3 4 3 】

1 . 3 . 6 さらに好適な化合物

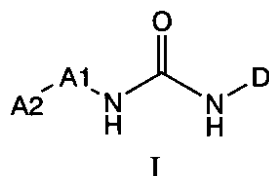
1 . 3 . 6 a

20

本発明は以下の式の化合物を含む。

【 0 3 4 4 】

【化 4 3】



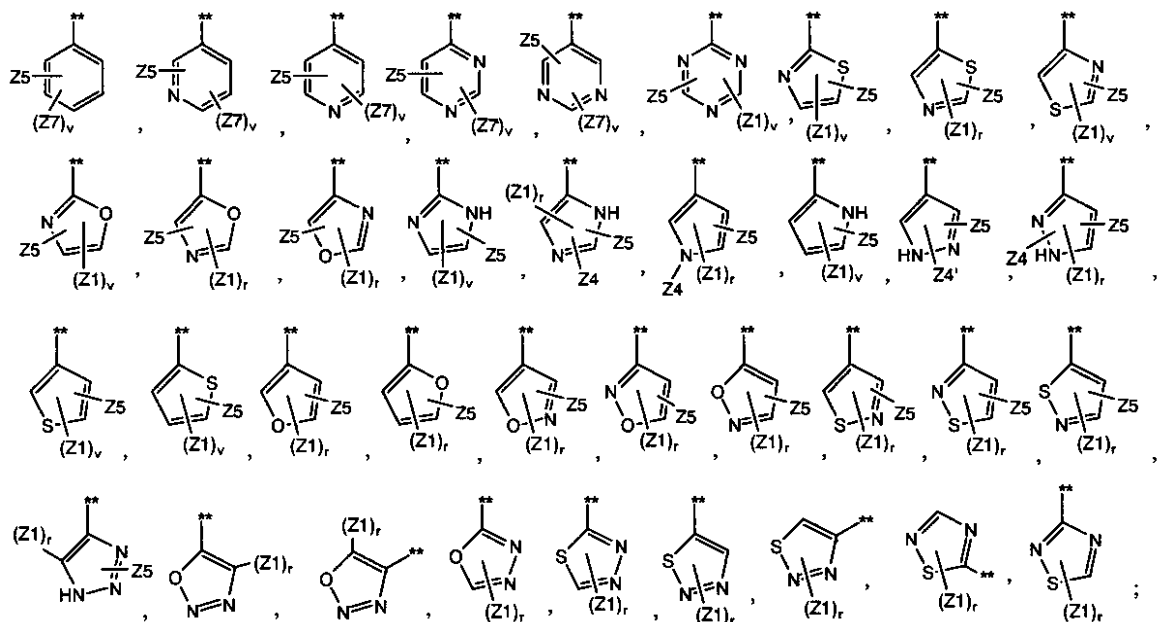
【 0 3 4 5 】

A 2 は以下の式からなる群から選ばれる。

30

【 0 3 4 6 】

【化 4 4】



40

【 0 3 4 7 】

50

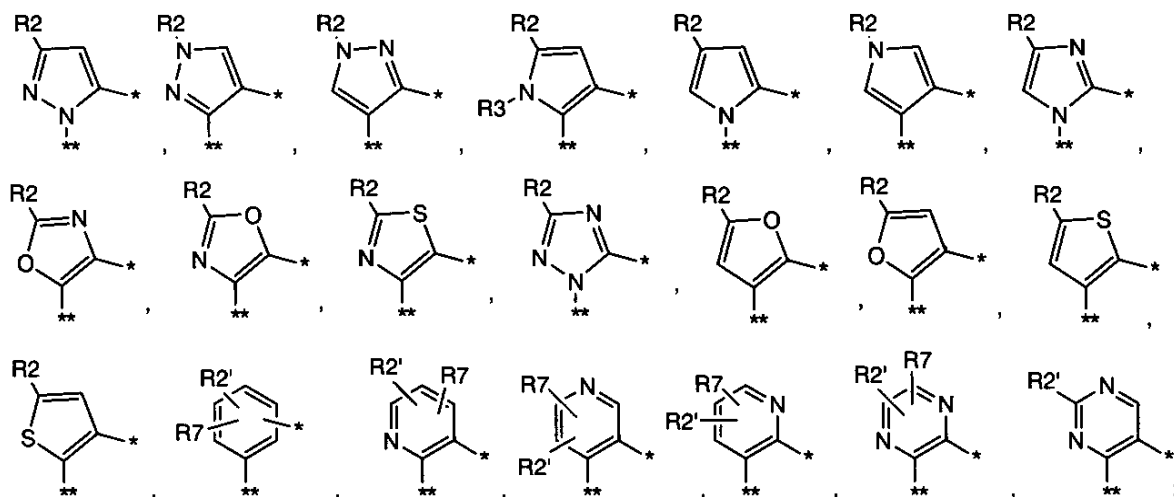
記号 (**) は式 I の A 1 部分への連結を意味する。

【 0 3 4 8 】

A 1 は以下の式からなる群から選ばれる。

【 0 3 4 9 】

【 化 4 5 】



10

【 0 3 5 0 】

記号 (*) は式 I の W 部分への連結を意味し、記号 (* *) は式 I の A 2 部分への連結を意味する。X は O、S、又は N R 3 である。

【 0 3 5 1 】

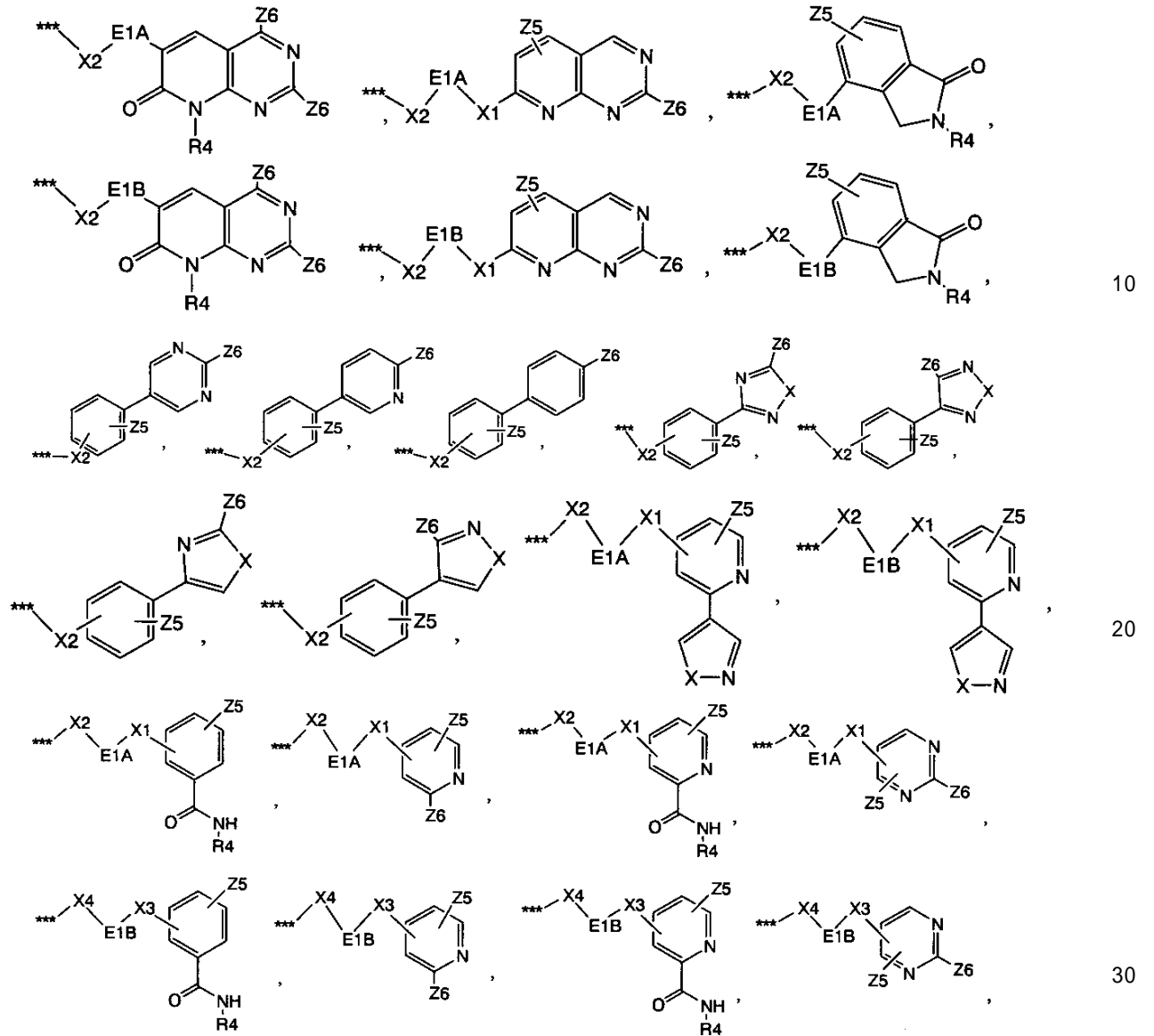
D は、3 - ジクロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - シアノフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 3, 4, - トリフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - シアノフェニル、3 - フルオロ - 5 - シアノフェニル、3 - (R 8 S O ₂) - フェニル、3 - (ヒドロキシ C 1 - C 3 アルキル) - フェニル、3 - (R 3 O - N = C (R 6)) - フェニル、3 - フェノキシフェニル、4 - フェノキシフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - プロモフェニル、4 - プロモフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロフェニル、1 - ナフチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン 1 - イル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソ - ル - 5 - イル、または、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソ - ル - 4 - イルの群からなる。

【 0 3 5 2 】

20

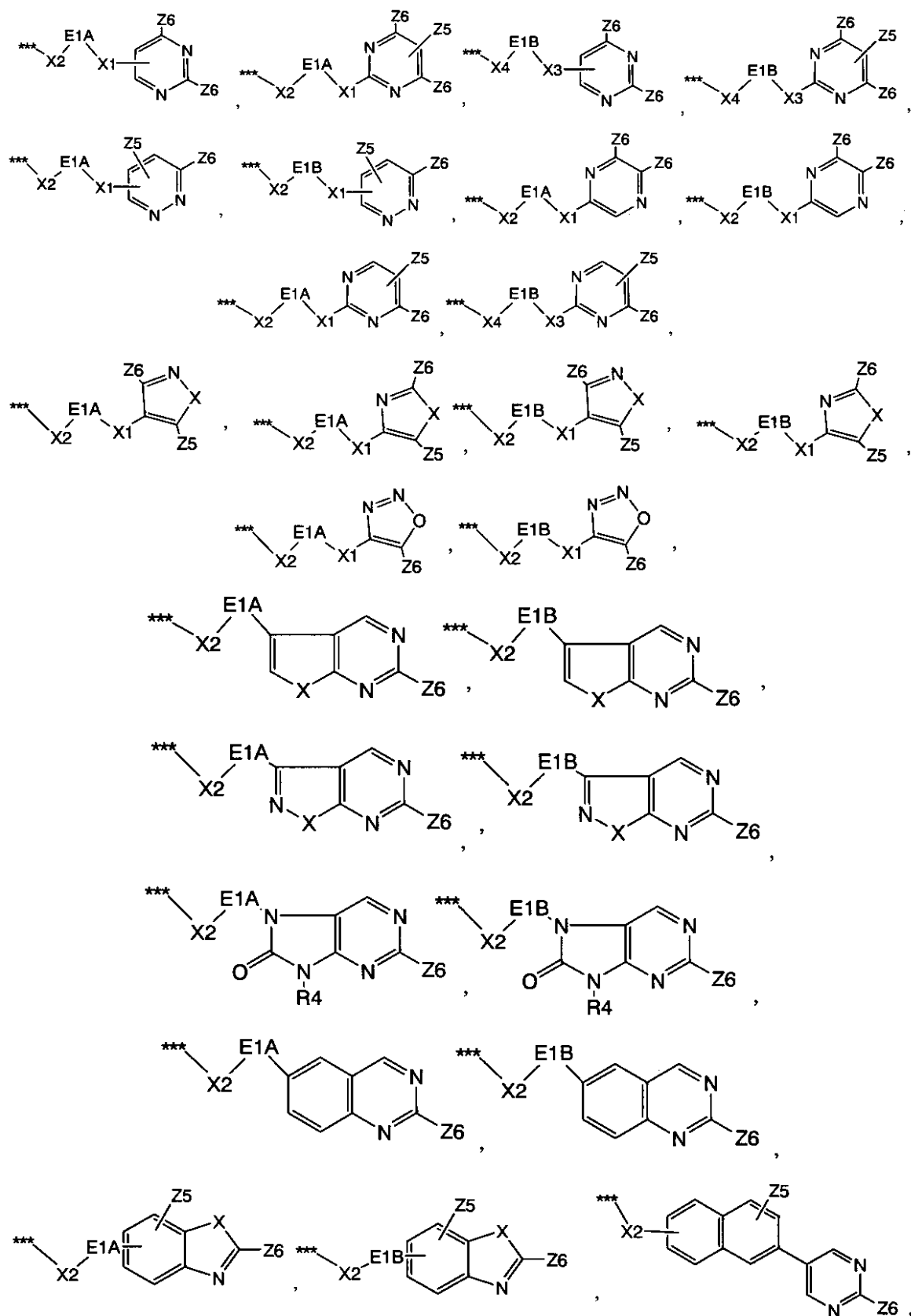
30

【化 4 6】



【 0 3 5 3 】

【化 4 7】



10

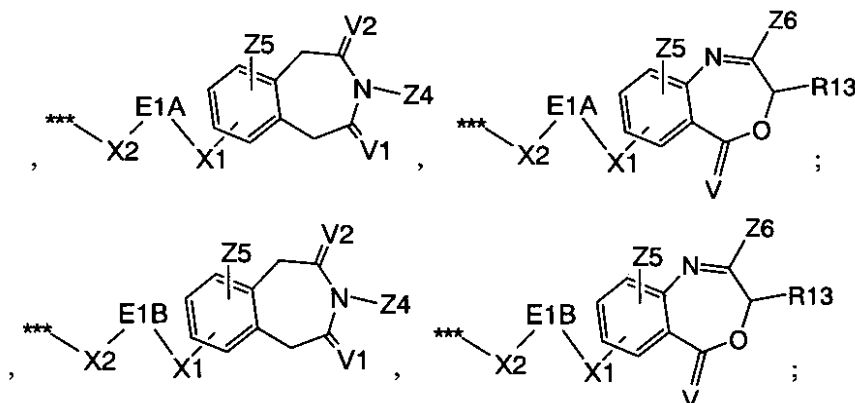
20

30

40

【 0 3 5 4 】

【化 4 8】



10

【 0 3 5 5 】

E 1 A は Z 5 が置換された、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、ピロリジニル、ピペリジニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、及びピリミジニルからなる群から選ばれる。

E 1 B は Z 5 及び / 又は Z 6 置換フェニル及びナフチルからなる群から選ばれる。

【 0 3 5 6 】

X 1 は O、S、NR₃、-C(=O)-、-O-(CH₂)_n-、-S-(CH₂)_n-、-NR₃-(CH₂)_n-、-O-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-NR₃-、-N(R₃)-(CH₂)_q-N(R₃)-、-(CH₂)_n-N(R₄)-C(=O)-、-(CH₂)_n-N(R₄)-C(=O)(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-CO-N(R₄)-、-(CH₂)_p-、C 2 - C 5 アルケニル、C 2 - C 5 アルキニル、C 3 - C 6 シクロアルキル、及び、E 1 環及び E 2 環が共有結合によって連結される結合、からなる群から選ばれる。

20

【 0 3 5 7 】

X 1 の -(CH₂)_n-、-(CH₂)_q-、(CH₂)_p、C 2 - C 5 アルケニル、及び C 2 - C 5 アルキニル部分の炭素原子は、さらに 1 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されていてもよい。

【 0 3 5 8 】

X 2 は C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 分岐アルキル、又は、E 1 を式 I の Y 基に直接連結させる結合からなる群から選ばれる。

30

【 0 3 5 9 】

それぞれの R 2 は単環式複素アリル、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、及び、R 19 置換 C 3 - C 8 カルボシクリルからなる群から選ばれる。R 19 は H、又は C 1 - C 6 アルキル、アルキル基が部分的に又は全部フッ素置換された C 1 - C 6 フルオロアルキル、フェニル基が 1 以上のフッ素置換基又は塩素で置換されてもよいフェニル基である。

【 0 3 6 0 】

X 3 は NR₃、-C(=O)-、-O-(CH₂)_n-、-S-(CH₂)_n-、-NR₃-(CH₂)_n-、-O-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-NR₃-、-N(R₃)-(CH₂)_q-N(R₃)-、-(CH₂)_n-N(R₄)-C(=O)-、-(CH₂)_n-N(R₄)-C(=O)(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-CO-N(R₄)-、-(CH₂)_q-、C 2 - C 5 アルケニル、C 2 - C 5 アルキニル、C 3 - C 6 シクロアルキル、及び E 1 B 環又は E 2 B 環が共有結合により直接連結される結合、からなる群から選ばれる。

40

【 0 3 6 1 】

X 3 の -(CH₂)_q-、C 2 - C 5 アルケニル、及び C 2 - C 5 アルキニル部分の炭素原子は、さらに 1 以上の C 1 - C 6 アルキルによって置換されていてもよい。

X 4 は C 1 - C 6 アルキル、C 2 - C 6 分岐アルキルからなる群から選ばれる。

【 0 3 6 2 】

50

それぞれの R³ は独立かつ個別に H、C¹ - C⁶ アルキル、分岐 C³ - C⁷ アルキル、C³ - C⁷ カルボシクリル、またはフェニルからなる群から選ばれる。

C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 3 - C 7 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R³ 部分は、同一の窒素原子に結合しており、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

それぞれの R⁴ は H、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、ジヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₇ アルキル、分岐ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、分岐ジヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ置換カルボシクリル、アルコキシ置換カルボシクリル、ジヒドロキシ置換カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル C₁ - C₆ アルキル、ヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、及びヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキル、からなる群から選ばれる基である。

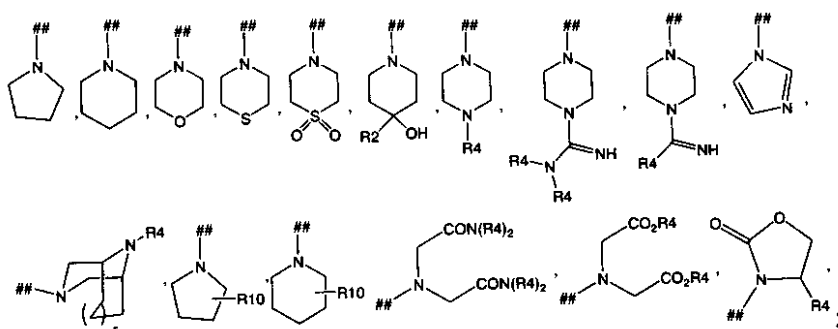
10

C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及び、アルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R 4 部分は、同一の窒素原子に結合しており、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

20

それぞれの R 5 は独立かつ個別に以下の式からなる群より選ばれる。

【化 4 9】



30

記号 (##) は R 8、R 10、Z 4、Z 5、Z 6、又は R 5 部分を含む A 2 環部分への結合点である。

C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及び、アルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R 4 部分は、R 5 の同じ窒素原子に結合しており、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

40

R 6 は独立かつ個別に C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選ばれる。

それぞれ R 7 は H、ハロゲン、アルキル部分の一部又は全部がフッ素化された C 1 - C 3 フルオロアルキル、C 1 - C 3 アルキル、シクロプロピル、シアノ、または C 1 - C 3 アルコキシからなる群より選ばれる。

R 8 は独立かつ個別に C 1 - C 6 アルキル、アルキル部分の一部又は全部がフッ素化された C 1 - C 6 フルオロアルキル、分岐 C 4 - C 7 アルキル、カルボシクリル、フェニル、C 1 - C 6 フェニルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、OH、C 1 - C 6 アルコキシ

50

【 0 3 7 1 】

【 0 3 7 2 】

【 0 3 7 3 】

10

【 0 3 7 4 】

【 0 3 7 5 】

20

30

【 0 3 7 6 】

【化 5 0】



【 0 3 7 7 】

【 0 3 7 8 】

【 0 3 7 9 】

Z 1 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合、それらの部分はさらに 1 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されていてもよい。

C 1 - C 6 アルキル、及び分岐 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R 3 部分は、Z 1 の同じ窒素原子に結合しており、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【 0 3 8 0 】

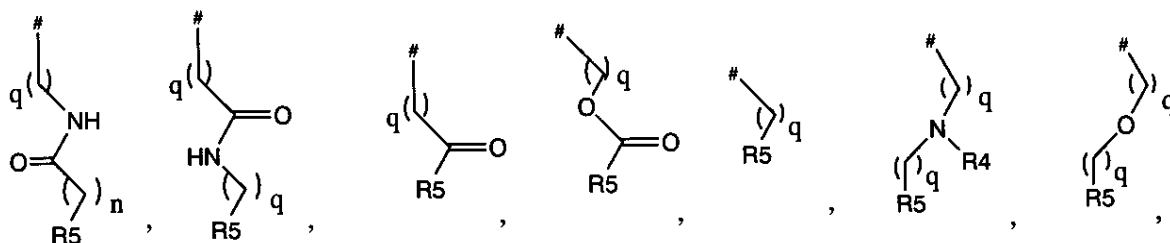
C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R 4 部分は、Z 1 の同じ窒素原子に結合し、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【 0 3 8 1 】

それぞれの R 4 は環上の窒素に結合した置換基であり、独立かつ個別に H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 6 アルキル、(R 4)₂N-C 2 - C 6 アルキル、(R 4)₂N-C 2 - C 6 アルキルン(R 4)-C 2 - C 6 アルキル、(R 4)₂N-C 2 - C 6 アルキル-O-C 2 - C 6 アルキル、(R 4)₂N-CO-C 2 - C 6 アルキル、カルボキシ C 2 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 2 - C 6 アルキル、-C 2 - C 6 アルキルン(R 4)C(O)R 8、R 8-C(=NR 3)-、-SO₂R 8、-COR 8、ヘテロアリ-ル、ヘテロアリ-ル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C 1 - C 6 アルキル、ヘテロアリ-ルオキシ C 2 - C 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ C 2 - C 6 アルキル、アリ-ルアミノ C 2 - C 6 アルキル、ヘテロアリ-ルアミノ C 2 - C 6 アルキル、ヘテロシクリルアミノ C 2 - C 6 アルキル、及び以下の式の部分からなる群から選ばれる。

【 0 3 8 2 】

【 化 5 1 】



【 0 3 8 3 】

Z 4 がアルキル又はアルキレン部分を含む場合は、それらの部分はさらに 1 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されていてもよい。

【 0 3 8 4 】

二つの R 3 部分は C 1 - C 6 アルキル、及び分岐 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 4 の同じ窒素原子に結合し、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【 0 3 8 5 】

C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R 4 部分は、Z 1 の同じ窒素原子に結合し、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【 0 3 8 6 】

Z 5 はそれぞれ独立に H、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、カルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、-N(R 3)₂、-O-(CH₂)_q-N(R 4)₂、-N(R 3)-(CH₂)_q-N(R 4)₂、-R 5、-O-(CH₂)_q-O-アルキル、-O-(CH₂)_q-N(R 4)₂、-N(R 3)-(CH₂)_q-O-アルキル、-N(R 3)-(CH₂)_q-N(R 4)₂、-O-(CH₂)_q-R 5、及び-N(R 3)-(CH₂)_q-R 5 からなる群から選ばれる基である。

【 0 3 8 7 】

二つの R₃ 部分は C₁ - C₆ アルキル、及び分岐 C₃ - C₆ アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₅ の同じ窒素原子に結合し、C₃ - C₇ の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0388】

C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₆ アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれる二つの R₄ 部分は、Z₅ の同じ窒素原子に結合し、C₃ - C₇ の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0389】

Z₆ は独立かつ個別に H、C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₇ アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、(R₃)₂N-、-N(R₃)COR₈、(R₄)₂N-、-R₅、-N(R₄)COR₈、-N(R₃)SO₂R₆-、-CON(R₃)₂、-CON(R₄)₂、-COR₅、-SO₂NHR₄、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、及びヘテロシクリルアミノからなる群から選ばれる。

【0390】

二つの R₃ 部分は C₁ - C₆ アルキル、及び分岐 C₃ - C₆ アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₆ の同じ窒素原子に結合し、C₃ - C₇ の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0391】

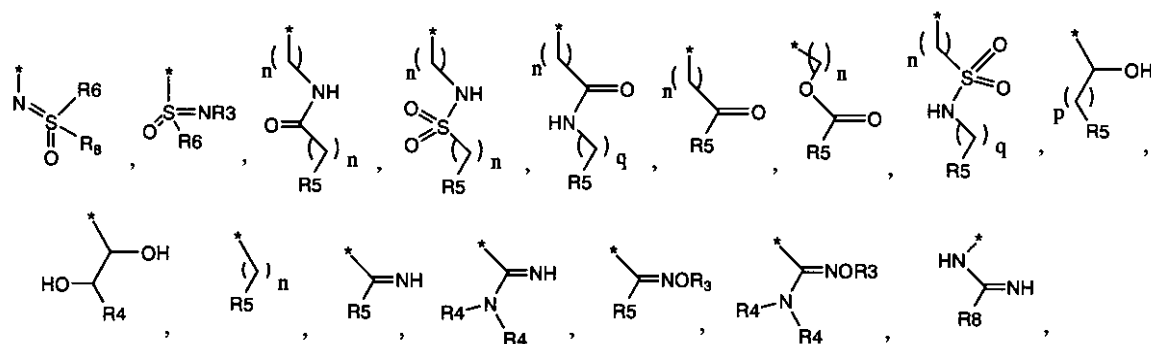
二つの R₄ 部分は C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₆ アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z₆ の同じ窒素原子に結合し、C₃ - C₇ の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0392】

Z₇ は環上の炭素に結合した置換基であり、それぞれ独立にヒドロキシ C₂ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、(R₆)₂NC₁ - C₆ アルキル、(R₄)₂NC₂ - C₆ アルキル N(R₄) - (CH₂)_n、(R₄)₂NC₂ - C₆ アルキル O - (CH₂)_n、(R₃)₂N - CO、(R₄)₂N - CO、-SO₂R₃'、SOR₃、-SOR₄、-C(=O)R₆、-C(=NOH)R₆、-C(=NOH₃)R₆、(CH₂)_nN(R₄)C(O)N(R₄)₂、(CH₂)_nN(R₄)C(O)R₅、モノシクル酸ヘテロアリール、モノシクル酸ヘテロシクリル、モノシクル酸ヘテロアリール C₁ - C₆ アルキル、モノシクル酸ヘテロシクリル C₁ - C₆ アルキル、モノシクル酸ヘテロアリールオキシ、モノシクル酸ヘテロシクリルオキシ、モノシクル酸ヘテロアリールオキシ C₁ - C₆ アルキル、モノシクル酸ヘテロシクリルオキシ C₁ - C₆ アルキル、アリールアミノ、モノシクル酸ヘテロアリールアミノ、モノシクル酸ヘテロシクリルアミノ、アリールアミノ C₁ - C₆ アルキル、モノシクル酸ヘテロアリールアミノ C₁ - C₆ アルキル、または以下の式の部分からなる群から選ばれる。

【0393】

【化52】



【0394】

A₂ 環への結合位置が、A₁ 環への結合点に対してメタ位であり、A₂ がフェニルである

10

20

30

40

50

シアノ、及び、A 2 がピリジル、ピリミジル、又は 5 員環である場合、結合位置が他の置換可能な位置であるシアノ。

【0395】

前記 Z 7 の定義において、アルキル部分は 1 以上の C 1 - C 6 アルキルで置換されていてもよい。

【0396】

星印 (*) は、Z 1 部分の A 2 環への結合点を示している。

【0397】

Z 7 がアルキル部分又はアルキレン部分を含む場合は、それらの部分はさらに 1 以上の C 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい。

10

【0398】

二つの R 3 部分は C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 3 - C 6 アルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 7 の同じ窒素原子に結合し、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0399】

二つの R 4 部分は C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、及びアルコキシアルキルからなる群から独立かつ個別に選ばれ、Z 7 の同じ窒素原子に結合し、C 3 - C 7 の複素環を形成するために環化していてもよい。

【0400】

n は 0 ~ 4、p は 1 ~ 4、q は 2 ~ 6、r は 0 又は 1、v は 1 又は 2。

20

前記の化合物は、互変異性体、ジアステレオマ - 、幾何異性体、光学異性体、水和物、プロドラッグ及びその塩でもよい。

【0401】

1. 1. 4 方法

1. 1. 4 a 蛋白質のモジュ - ル化方法

本発明は、特に限定されないが、A - R a f、B - R a f、及び C - R a f、特に限定されないが p 3 8 - アルファ及び他の M A P キナ - ゼを含むキナ - ゼの p 3 8 ファミリ - を含む R A S - R A F - M E K - E R K - M A P キナ - ゼ経路における V E G F R 1、V E G F R 2、F L T - 1、F L T - 3、P D G F R a、P D G F R b、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、T r k A、T r k B、E G F R、E P H A 1、E P H A 2、E P H A 3、E P H A 4、E P H A 5、E P H A 6、E P H A 7、E P H A 8、E P H A 9、E P H A 10、E P H B 1、E P H B 2、E P H B 3、E P H B 4、E P H B 5、E P H B 6、E P H B 7、E P H B 8、C - A b l キナ - ゼ、B C R - A b l キナ - ゼ、R A F キナ - ゼ及び他のキナ - ゼを含むレセプタ - チロシンキナ - ゼなどの、種々のキナ - ゼのキナ - ゼ活性をモジュ - ル化する方法を含む。キナ - ゼは、前述のすべてのワイルドタイプ、腫瘍体、変形融合タンパク、または多形体であってもよい。本方法は、キナ - ゼ種と本発明の化合物、及び特に前述の 1. 1、1. 1. 6 a、1. 2、1. 2. 6 a、1. 3、及び 1. 3. 6 a 欄に記載の化合物との接触工程を含んでいる。キナ - ゼ種は活性化されても、または不活性化されていてもよく、それらの種はリン酸化、硫酸化、脂肪酸アシル化、グルコシル化、ニトシル化、シスチン化（例えば、キナ - ゼ内の隣接したシステイン同士がジスルフィド結合を形成する反応）、または酸化によってモジュレ - トされていてもよい。

30

40

【0402】

1. 1. 4 b 治療法

本発明の方法は、癌、過剰増殖性疾患、転移により生じる二次癌、過度の血管新生による疾患、血管新生に特徴のある疾患、炎症、変形性関節炎、呼吸器疾患、脳卒中、全身性ショック、免疫疾患、及び循環器疾患からなる群から選ばれる個別の症状の治療法を含む。これらの方法は、本発明の個々の化合物、特に 1. 1、1. 1. 6 a、1. 2、1. 2. 6 a、1. 3、及び 1. 3. 6 a 欄の化合物の投与法を含む。具体的な症状としては、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、胃腸間質腫瘍、好酸球増加症候群、膠芽細胞腫、

50

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、子宮癌、原発充実性腫瘍の転移、糖尿病性網膜症及び加齢性黄斑変性症などの種々の網膜症を含む過剰増殖により盲目に至らしめる眼球の疾患、関節リウマチ、黒色腫、RAS-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路における突然変異体による疾患、炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、喘息、痛風性関節炎、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、毒素性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再かん流傷害、神経外傷、神経虚血、乾癬、再狭窄、慢性肺炎症疾患、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎、発熱、及びそれらの併発などが挙げられる。投与方法は重要ではなく、経口、非経口、吸入及び皮下からなる群から選ばれてもよい。

【0403】

10

1.1.4c 医薬品

本発明の化合物、特に1.1、1.1.6a、1.2、1.2.6a、1.3、及び1.3.6aの化合物は、それら1以上の化合物と製薬学的に許容できるキャリア-とを混合し、医薬組成物としてもよい。さらに、前記組成物は、補助剤、賦形剤、希釈剤、及び安定化剤からなる群から選ばれる添加剤を含んでいてもよい。

【0404】

1.5 発明の第五の態様 - 化合物合成

近年、NHを含む複素環とアリ-ル又はヘテロアリ-ル金属反応物との、銅を用いたカップリング反応について報告がなされている。これらの方法は以下の論文で記載されている。P.Y.S. Lam et al, Tetrahedron Letters (1998) 39: 2941, P.Y.S. Lam et al, Journal of the American Chemical Society (2000) 122: 7600; D. M. T. Chan et al, Tetrahedron Letters (2003) 44: 3863; D. M. T. Chan et al, Tetrahedron Letters (1998) 39: 2933; D. A. Evans et al, Tetrahedron Letters (1998) 39: 2937

20

【0405】

1.5.1 新規な合成法

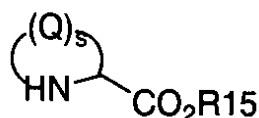
本発明はさらに有用な化合物の合成のための新規な方法を提供する。一般的には、本合成方法は以下のスキ-ムを含む

以下の式の環状化合物を提供する工程。

【0406】

【化53】

30



【0407】

s は3又は4。

環状化合物は二重結合と反応性の環NH部分を有する。

Qは独立かつ別個に窒素及びCR2からなる群から選ばれる。

【0408】

R15は低級アルキル、分岐低級アルキル、ベンジル、置換ベンジル、又は他の適切なカルボン酸保護基からなる群から選ばれる。

40

R2はC1-C6アルキル、分岐C3-C7アルキル、カルボシクリル、アルキル基が部分的又は全部フッ素化されているC1-C6フルオロアルキルからなる群から選ばれる。

【0409】

前記環状化合物が以下の式の化合物と反応する、

A3P-M

遷移金属触媒の存在下で、

A3PはA3の保護体である。

【0410】

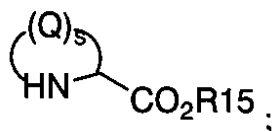
A3は、モノ-及びポリ-アリ-ル、モノ-及びポリ-ヘテロアリ-ル、モノ-及びポリ-

50

- ヘテロシクリルからなる群から選ばれる基であり、PはA3P-Mの反応を阻害しないようにA3を化学的に保護する保護基である。

【0411】

【化54】

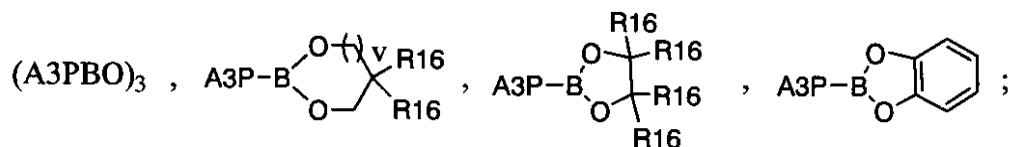


【0412】

A3P-MはA3P-B(OH)₂、-A3P-B(OR₁₆)₂、-A3P-B(R₁₇)₃M₂、-A3P-Si(R₁₇)₂、または、A3P-Sn(R₁₈)₃及び以下の式からなる群から選ばれる。R₁₆は低級アルキル又は分岐低級アルキルから選ばれ、R₁₇はハロゲン基、R₁₈は低級アルコキシ、及び、M₂はリチウム、カリウム、又はナトリウムである。

【0413】

【化55】



【0414】

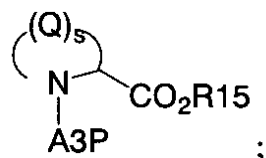
vは1又は2である。

【0415】

前記反応は、以下の式の間mediate化合物を生成する、

【0416】

【化56】

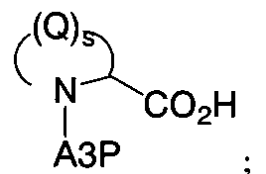


【0417】

前記intermediate化合物をカルボン酸体へ変換する、

【0418】

【化57】

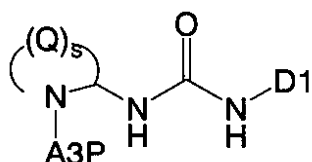


【0419】

式D1-NH₂の化合物の存在下、前記カルボン酸のカ-ティス転位により以下の式の化合物を得る。

【0420】

【化 5 8】



【 0 4 2 1】

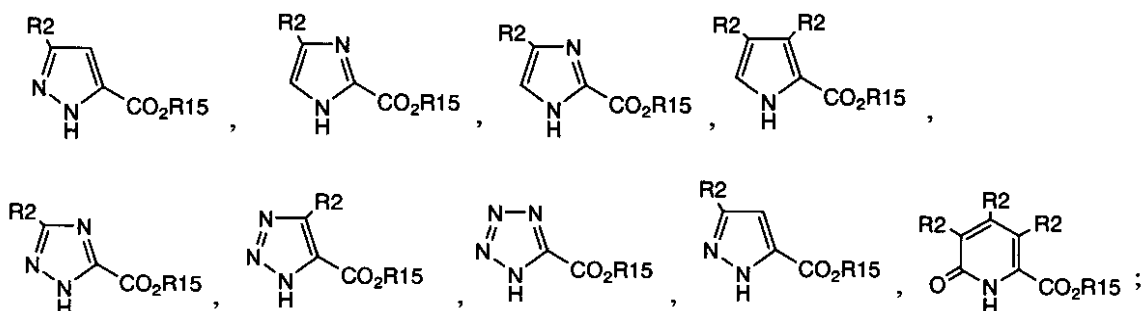
D 1 はモノ - 及びポリ - アリ - ル、モノ - 及びポリ - ヘテロアリ - ル、モノ - 及びヘテロシクリルからなる群から選ばれる。

【 0 4 2 2】

好ましくは、合成の第一工程では、以下の式からなる群から選ばれる環化合物を用いる。

【 0 4 2 3】

【化 5 9】



【 0 4 2 4】

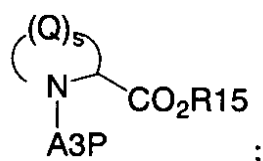
A 3 P - M は A 3 P - B (O H) ₂、A 3 P - B (O R 1 6) ₂、又は、ボロキシネス (A 3 P B O) ₃ である。

【 0 4 2 5】

前記反応は、以下の式の中間体化合物を生成する、

【 0 4 2 6】

【化 6 0】



【 0 4 2 7】

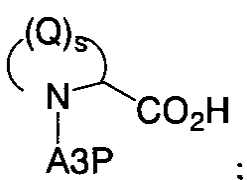
トリエチルアミン及びピリジンからなる群から選ばれる塩基存在下、室温から 1 3 0 の温度範囲で、ジクロロメタン、ジクロロエタン、及び N - メチルピロリドンからなる群から選ばれる反応に関与しない溶媒中において銅触媒を用いる反応である。なお、反応は酸素を含む大気中で行う。

【 0 4 2 8】

前記中間体化合物をカルボン酸へ変換、

【 0 4 2 9】

【化 6 1】



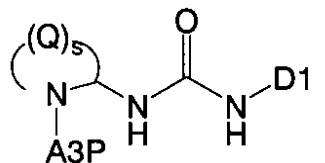
【 0 4 3 0】

式 D 1 - N H ₂ の化合物の存在下、前記酸化合物のカ - ティス転位により、以下の所望の

化合物を得る。なお、前記カ - ティス転位は、80 から 110 の温度範囲で、トリエチルアミン、ピリジン、及びジ - イソ - プロピルエチレンアミンからなる群から選ばれる塩基存在下、トルエン、テトラヒドロフラン、及びジメトキシエタンからなる群から選ばれる不活性溶媒中においてアジド酸ジフェニルホスホリルを用いて行う。

【0431】

【化62】



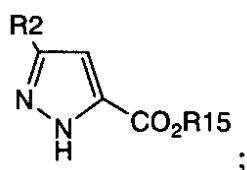
10

【0432】

より好ましくは、出発物の環化合物は以下の式からなる群から選ばれる。

【0433】

【化63】



20

【0434】

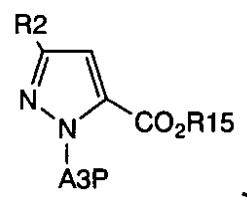
A3P - MはA3P - B(OH)₂、A3P - B(OR15)₂、又は、ボロキシネス(A3PBO)₃である。

【0435】

反応は以下の式の間体化合物を生成する、

【0436】

【化64】



30

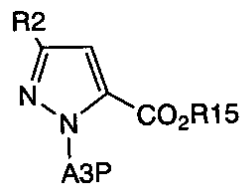
【0437】

トリエチルアミン及びピリジンからなる群から選ばれる塩基、及び4オングストロムシ - ブ存在下、ジクロロメタン、ジクロロエタン、及びN - メチルピロリドンからなる群から選ばれる反応に関与しない溶媒中において、酢酸銅を含む触媒を用いて室温で反応を実施し、式の間体化合物を得る。なお、反応は空気中でおこなう。

【0438】

【化65】

40

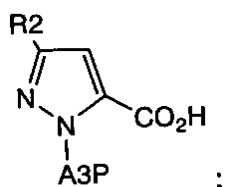


【0439】

間体化合物をカルボン酸体へ変換、

【0440】

【化 6 6】



;

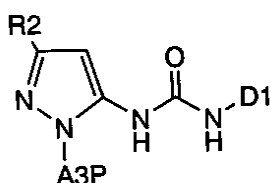
【 0 4 4 1】

式 D 1 - NH₂ の化合物の存在下、前記酸化合物のカ - ティス転位により、以下の所望の化合物を得る。なお、前記カ - ティス転位は、80 から 110 の温度範囲で、トリエチルアミン存在下、トルエンからなる群から選ばれる反応に関与しない溶媒中においてアジド酸ジフェニルホスホリルを用いて行う。

10

【 0 4 4 2】

【化 6 7】



20

【 0 4 4 3】

5 . 2 他の合成方法

A 1 環を含む中間体とそれらを式 I で示される化合物へ順次変換する方法を次のスキームで示す。本明細書中で、A 2 P は前述に定義したように A 2 の保護体を示す。Z 1、Z 2、Z 3、又は Z 4 部分、又は A 2 に結合した多核原子は多段階の化学反応での使用の際には適切に保護される。

【 0 4 4 4】

A 1 がピラゾイル A 1 - 1 から選ばれる中間体の合成法をスキーム 1 から 4 に示す。スキーム 1 はヒドラジン 2 の合成法を示す。アミン前駆体 1 を用いる場合は、ジアゾ化 / 還元操作によりそれらはヒドラジン 2 へと変換される。好ましい反応条件として、水溶液または水 / 有機溶媒混合液中、0 でジアゾニウム塩を生成させるために、塩酸水溶液中で化合物 1 と亜硝酸ナトリウムとを反応させる。ジアゾニウム塩は単離せずに、酸性条件下、好ましくは塩酸水溶液中 0 から室温の間で、塩化錫 (II) ・二水和物との反応により還元する。ヒドラジン 2 は塩酸付加塩として単離される。アミン前駆体 1 を直接使用できない場合は、好ましくは鉄 / 塩酸、塩化錫 (II) ・二水和物、又は接触水素化により、ニトロ基置換 A 2 P 前駆体の還元を行い、アミン 1 を得る。ヒドラジン 2 への変換は前述の方法で行う。また、ベンゾフェノンヒドラゾンとパラジウム触媒、好ましくは酢酸パラジウムと配位子として D P P F、とアリール又はヘテロアリールプロマイド 4 との反応により保護されたヒドラジン 5 を得る。酸性条件下、好ましくは p - トルエンスルホン酸又はエタノール塩化水素、ヒドラジン 5 の脱保護により、所望のヒドラジン 2 を得る (Hartwig, J.F., et al, Angew. Chem. Int. Ed. (1998) 37: 2090; Haddad, N., et al, Tetrahedron Letters (2002) 43: 2171-2173)。また、t - ブチルカルバジン酸と銅 (I) 触媒、好ましくは塩基として炭酸セシウムと 1 . 1 0 - フェナントロリンのような配位子を含む約 80、ヨウ化銅の N, N - ジメチルホルムアミド溶液、とアリール又はヘテロアリールヨウ化物 6 との反応により B O C 保護されたヒドラジン 7 を得る。これらは、酸処理 (M. Woltor et al, Organic Letters (2001) 3: 3803-3805) により所望のヒドラジン 2 へと変換される。

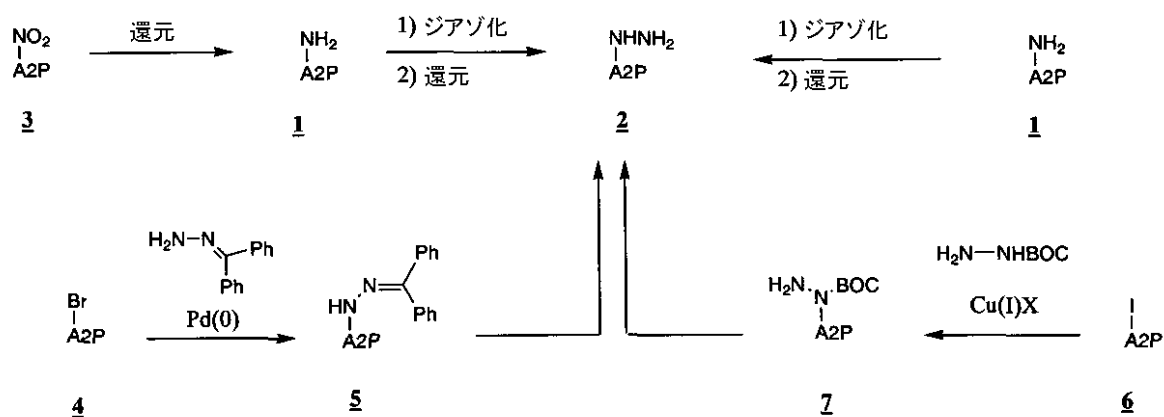
30

40

【 0 4 4 5】

【化 6 8】

スキーム 1



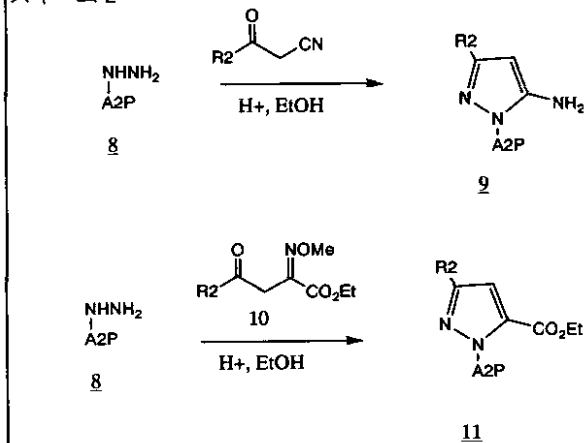
【 0 4 4 6】

ピラゾ - ル 9 と 1 1 の合成法をスキ - ム 2 に示す。アルコ - ル溶媒中、好ましくはエタノール、酸触媒下、好ましくは塩酸又は p - トルエンスルホン酸、80 でヒドラジン 8 とベータ - ケトニトリルとの反応により、アミノピラゾ - ル 9 を得る。同様の処理法で、エチル 2 - (メトキシイミノ) - 4 - オキソブタン酸とヒドラジン 8 との反応により、ピラゾ - ルエチルエステル 1 1 を得る (Lam, P.Y.S., et al, Journal of Medicinal Chemistry (2003) 46: 4405-4418)。

【 0 4 4 7】

【化 6 9】

スキーム 2



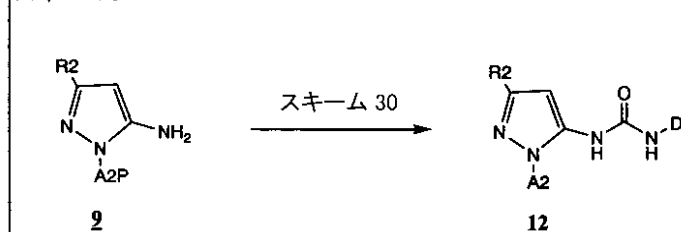
【 0 4 4 8】

スキ - ム 30 で述べたアミノチオフエンを式 I のウレアに変換する方法により、アミノピラゾ - ル 9 を式 I (スキ - ム 3 参照) の所望のピラゾ - ルウレア 1 2 へと変換する。

【 0 4 4 9】

【化 7 0】

スキーム 3



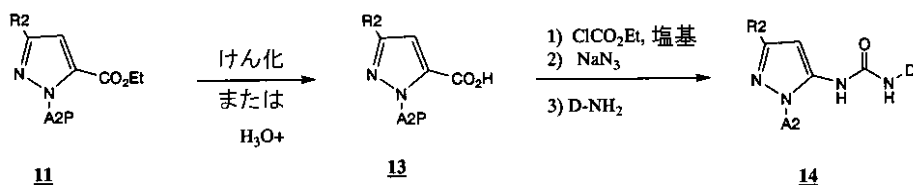
【 0 4 5 0】

また、式 I のピラゾ - ルウレアはスキ - ム 4 で示される操作によりピラゾ - ルエチルエステルから得られる。エステル 11 からカルボン酸 13 への変換は、けん化又は酸水溶液の処理によってなされる。有機溶媒中、好ましくはテトラヒドロフラン、クロロギ酸エチルと塩基、好ましくはトリエチルアミン、とを用いて 11 で 13 のクルチウス転位を行う。次に、アジ化ナトリウムとの反応によりアジ化アシルを得る。さらに、 $D-NH_2$ を用いて系中の転位イソシアネ - トをクエンチし、式 I の所望のピラゾ - ルウレア 14 を得る (El Haddad, M. et al, Journal of Heterocyclic Chemistry (2000) 37: 1247-1252)。

【 0 4 5 1 】

【 化 7 1 】

スキーム 4



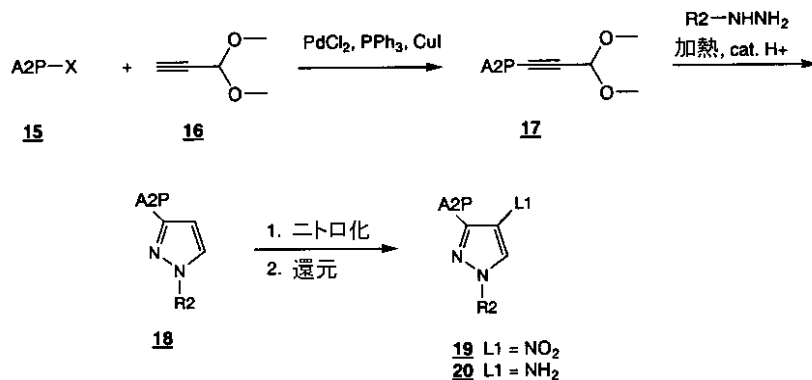
【 0 4 5 2 】

A 1 が A 1 - 2 である式 I のピラゾ - ルの合成法をスキ - ム 5 に示す。標準的なパラジウムクロスカップリング反応条件下で、アリ - ルハライド 15 (プロモ又はヨウ素 (より好ましい)) とアセチレン 16 [CAS 22537-06-0] とを反応させて、17 を得る。C o i s p e a u らによって示されたように (Bull. Chem. Soc. France, 1970, 689-696)、無機酸触媒存在下、17 と一置換ヒドラジンとの反応により、ピラゾ - ル 18 を得る。標準的な反応条件下、18 の 4 位のニトロ化反応により 19 を得る。次に、19 の接触水素化または鉄 / 塩酸又は塩化錫 (II) (II) を用いた還元により、20 を得る。次に、スキ - ム 6 に示すように 19 を連結させ、脱保護することによりウレア 21 を得る。

【 0 4 5 3 】

【 化 7 2 】

スキーム 5



【 0 4 5 4 】

スキ - ム 3 0 に示す方法により、アミノピラゾ - ル 20 は所望のピラゾ - ルウレア 21 へと変換される。

【 0 4 5 5 】

10

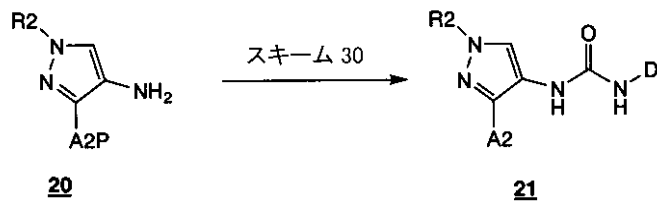
20

30

40

【化 7 3】

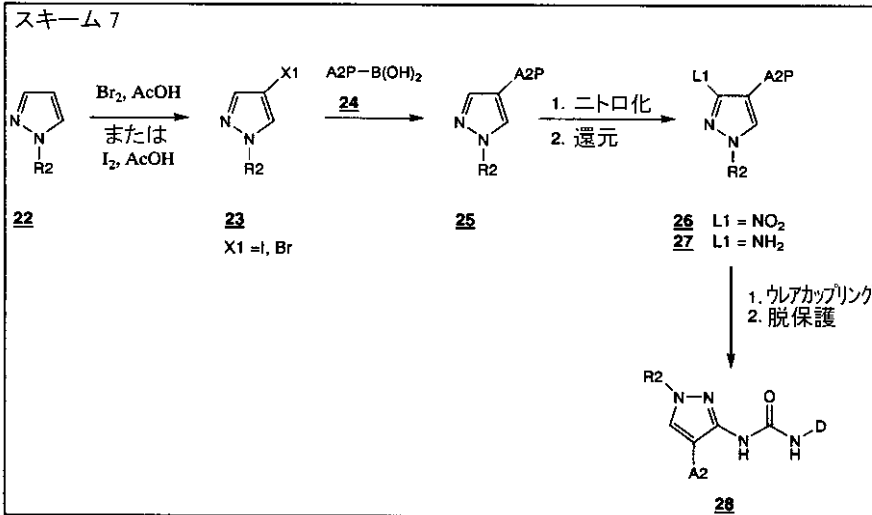
スキーム 6



【 0 4 5 6 】

【化 7 4】

10



20

【 0 4 5 7 】

A 1 が A 1 - 3 である式 I のピラゾールの合成法をスキーム 7 に例示する。置換されたピラゾール 2 2 の 4 位が優先的にハロゲン化（ブromo化又はヨウ素化）され、2 3 が得られる（Bull. Chem. Soc. France, 1967, 328 and J. Gen. Chem. USSR, 1963, 33, 503）。標準的な反応条件下、2 3 とホウ酸 2 4 を結合させ、2 5 を得る。次に、標準的な反応条件下、2 5 の 3 位をニトロ化し、2 6 を得る。次に、接触水素化、又は鉄 / 塩酸又は塩化錫（II）を用いた 2 6 の還元によりアミン 2 7 を得る。さらに、スキーム 30 で示した同様の方法で 2 7 を処理することにより、式 I の脱保護されたウレア 2 8 を得る。

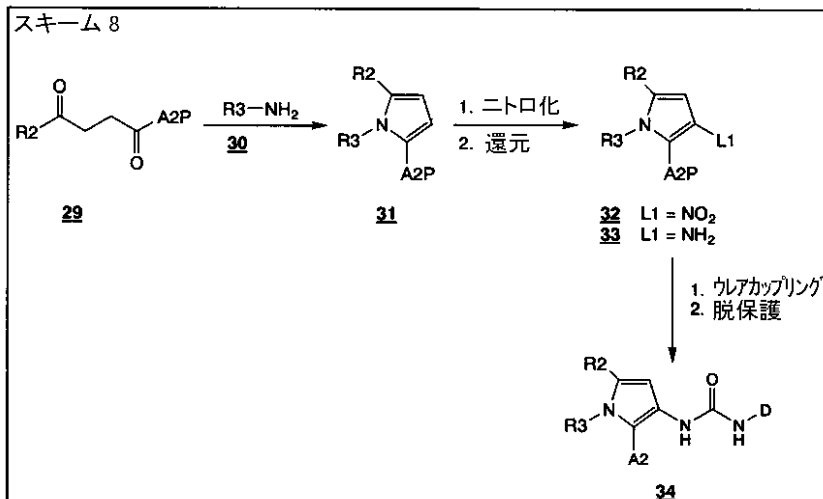
30

【 0 4 5 8 】

A 1 が A 1 - 4 である式 I のピロールの合成法をスキーム 8 に例示する。テトラヒドロフラン又はトルエン中、置換 1, 4 - ジカルボニル化合物（スキーム 8 参照）とアミン 3 0 とを反応させ、中間体ピロール 3 1 を得る。その後、ピロール 3 1 のニトロ化、還元（スキーム 1 参照）、ウレアカップリングと脱保護（スキーム 30 参照）により、ピラゾール化合物 3 4 を得る。

【 0 4 5 9 】

【化 7 5】



10

【 0 4 6 0】

A 1 が A 1 - 5 である式 I のピロ - ルの合成法をスキ - ム 9 に例示する。高温酢酸下、置換アルデヒド 3 5 とアミン 3 6 とを加熱し、環縮合させる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1910)。反応終了後、得られた固体をすぐに室温下、エタノール中でカリウムエトキシドと作用させ、ピロ - ル 3 7 を得る。スキ - ム 3 0 で示された同様の方法を用いてアミン 3 7 を処理し、式 I の脱保護された 3 8 を得る。

20

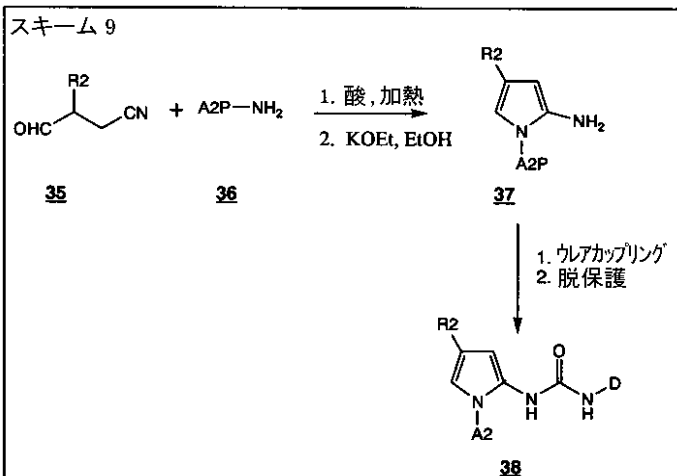
【 0 4 6 1】

A 1 が A 1 - 6 である式 I のピロ - ルの合成法をスキ - ム 1 0 に例示する。臭化ナトリウム、臭化ニッケル、エタノールの存在下 (Tetrahedron Letters, 1999, 40(33), 5993)、ジエチルマレイン酸 3 9 とハライド 4 0 との反応により、生成物 4 1 を得る。エタノール中で水素化アルミニウムリチウムを用いて二酸の還元を行い、続いてスワ - ン又は二酸化モリブデンの存在下ジオ - ルを酸化させ、ジアルデヒド 4 2 を得る。アミン 4 3 を用いて系中で 4 2 を環化させ、ピロ - ル 4 4 を得る。4 4 のニトロ化及び還元により、アミン 4 6 を得る。前述のスキ - ム 3 0 に示された方法を用いて 4 6 を処理し、脱保護されたウレア 4 7 を得る。

30

【 0 4 6 2】

【化 7 6】

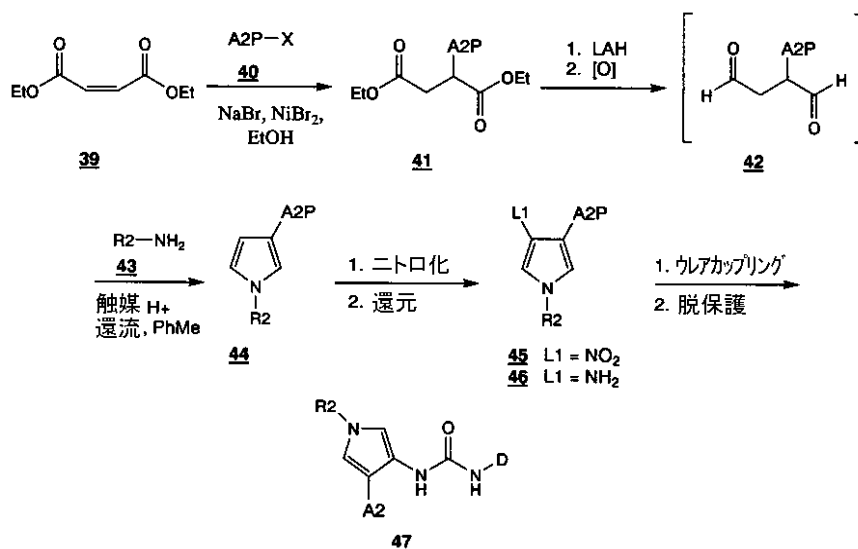


40

【 0 4 6 3】

【化 7 7】

スキーム 10



10

【0 4 6 4】

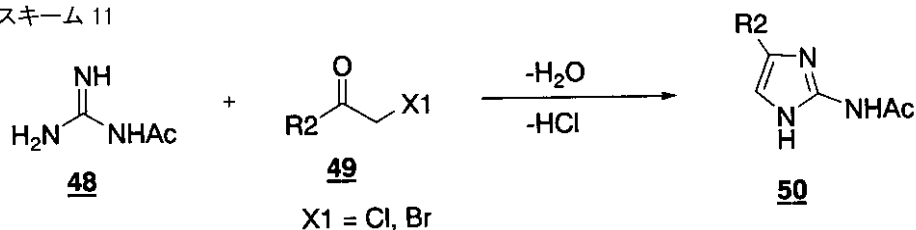
環 A 1 - 7 を含む中間体の合成法をスキーム 11 から 13 に示す。スキーム 11 ではイミダゾール中間体 50 の合成法を示す。49 を用いた 48 の還元により、50 を得る。(Little, T.L. et al. J. Org. Chem. 1994, 59 (24), 7299-7305)

20

【0 4 6 5】

【化 7 8】

スキーム 11



30

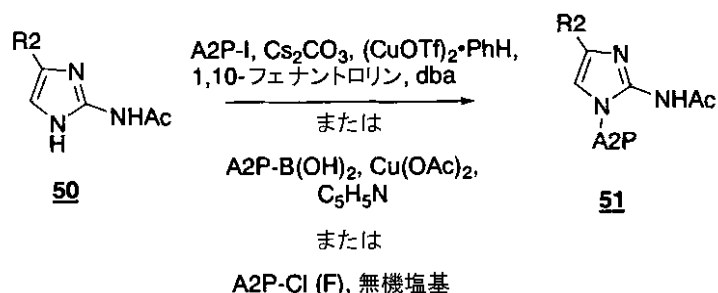
【0 4 6 6】

50 のクロスカップリング反応は二つの異なる方法で行う。スキーム 12 は K i y o m o r i , A. らによる方法 (Tetrahedron Lett. 1999, 40 (14), 2657) を示す。この方法では、塩基として炭酸セシウムと触媒としてトリフルオロメタン酸銅存在下、50 と適切な A2P-I とを反応させる。他の好ましい態様として、ピリジン存在下、酢酸銅を触媒として用いて 50 と A2P-B(OH)₃ とをクロスカップリングさせる (Chan, D.M.T. et al. Tetrahedron Lett. 2003, 44 (19), 3863)。さらに、他の方法として、無機塩基存在下、50 と A2P-F (又は Cl) との間で芳香族求核置換反応させ、51 を得る。

【0 4 6 7】

【化 7 9】

スキーム 12



40

【0 4 6 8】

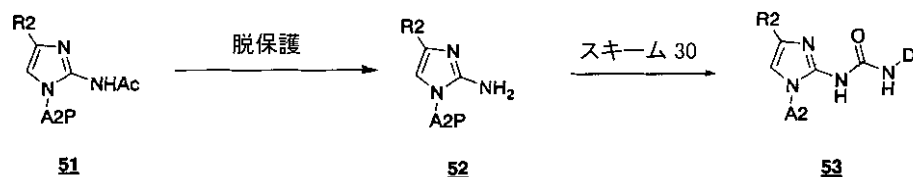
50

A 1 が A 1 - 7 である式 I の化合物の合成法をスキーム 13 に示す。始めにアセトアミドイミダゾール 51 の脱保護によりアミノイミダゾール 52 を得る。前述のスキーム 30 で示した好ましい形態の一つに従いアミノイミダゾール 52 を処理して式 I のウレア 53 を得る。

【 0 4 6 9 】

【 化 8 0 】

スキーム 13



10

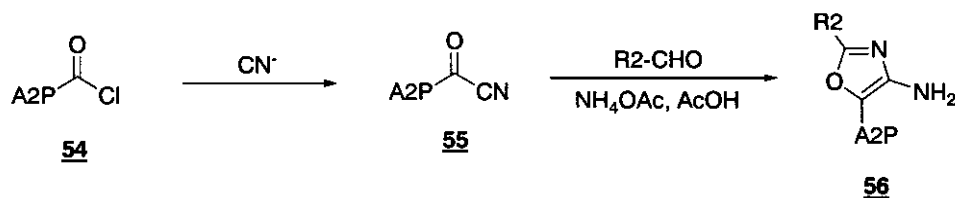
【 0 4 7 0 】

オキサゾール中間体 56 の合成法をスキーム 14 に示す。Tanaka, M. らの方法 (Synthesis 1981, 12, 973-4) に従い、使用可能な酸クロライド 54 とシアニドアニオンを作用させて、対応するアクリルニトリル 55 を得る。Lakhna, R. らの合成法 (J. Heterocycl. Chem. 1988, 25 (5), 1413-1417) に従い、55 と R 2 -CHO と酢酸アンモニウムとを反応させ、オキサゾール 56 を得る。

【 0 4 7 1 】

【 化 8 1 】

スキーム 14



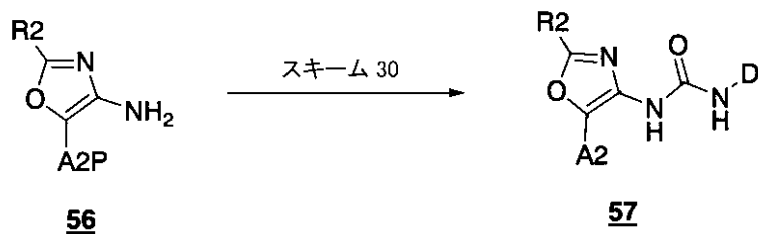
【 0 4 7 2 】

56 から A 1 が A 1 - 8 である式 I の化合物への変換をスキーム 15 に示す。前述のスキーム 30 で示された同様の方法によって、アミン 56 をウレア 57 へ変換する。

【 0 4 7 3 】

【 化 8 2 】

スキーム 15



40

【 0 4 7 4 】

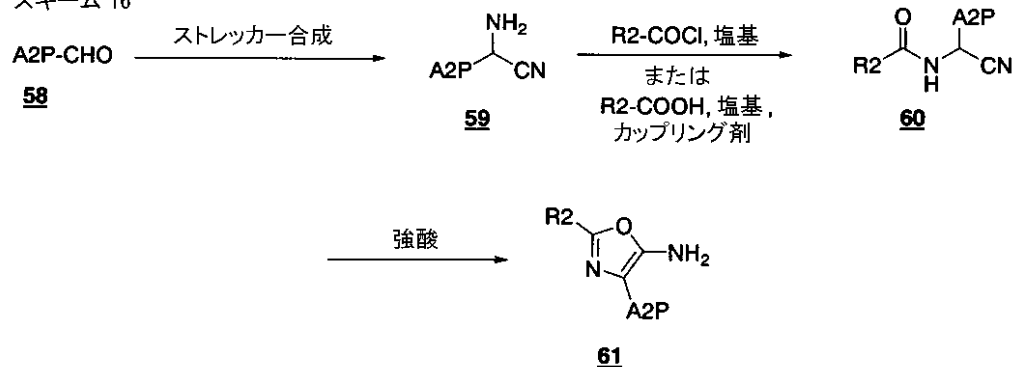
A 1 が A 1 - 9 である式 I の化合物の合成法をスキーム 16 及びスキーム 17 に示す。スキーム 16 ではオキサゾール中間体 61 の合成法を示す。58 を用いて、ストレッカー合成 (Kendall, E.C. et al. Org. Synth. CV 1, 21) によりアルデヒドを作用させ、アミノニトリル 59 を得る。塩基存在下、R 2 C O C l と 59 とを反応させ、中間体 60 を得る。また、ペプチド縮合剤又は脱水剤と塩基との存在下、59 を R 2 C O O H と反応させ、同様に 60 を得る。最後に、強い有機酸 (EP 816347) 又は無機酸 (Kille, G. et al. Bull. Soc. Chim. France 1967, 11, 4619) を用いて 60 を処理することにより、所望のアミノオキサゾール 61 を得る。

50

【 0 4 7 5 】

【 化 8 3 】

スキーム 16



10

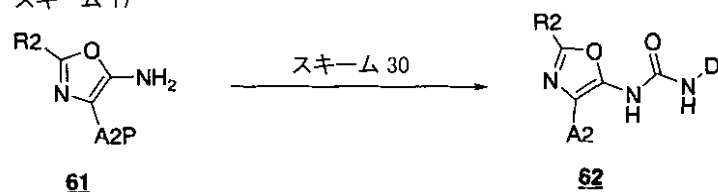
【 0 4 7 6 】

スキーム 17 で示したように、6 1 から 6 2 への変換は前述のスキーム 30 と同様の方法によりなされる。

【 0 4 7 7 】

【 化 8 4 】

スキーム 17



20

【 0 4 7 8 】

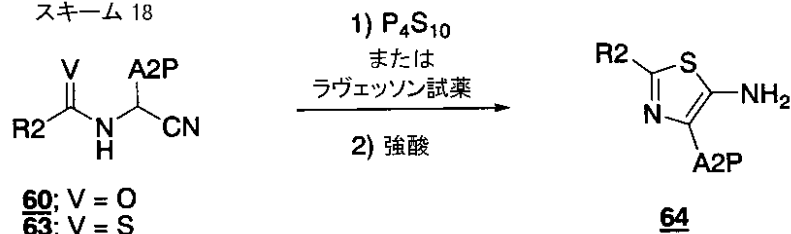
A 1 が A 1 - 1 0 である式 I の化合物の合成法をスキーム 18 から 20 に示す。式 6 7 のチアゾール中間体の合成法をスキーム 18 から 20 に示す。好ましい態様として、スキーム 16 (前述) にあるアクリレート中間体 6 0 を十硫化四リンやラヴェッソン試薬などのチオネート試薬で処理し、6 3 を得る。次にスキーム 16 と同様の方法で、6 3 を強酸

30

【 0 4 7 9 】

【 化 8 5 】

スキーム 18



40

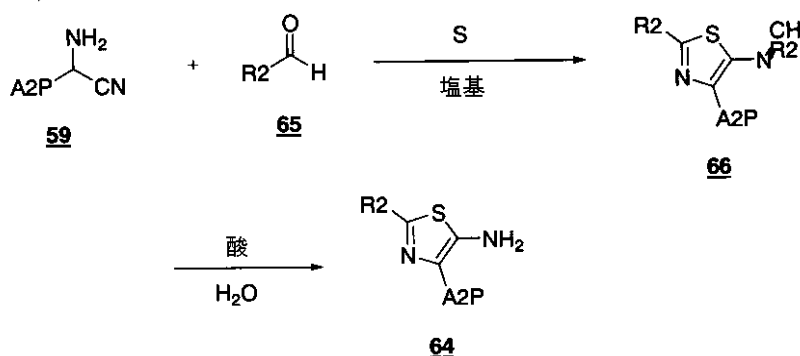
【 0 4 8 0 】

他の好ましい態様として (スキーム 19)、Gerwald らの方法 (J Prakt. Chem. 1973, 513, 539) に従い、硫黄原子及び塩基の存在下、スキーム 16 (前述) にある 5 9 と R 2 - C H O を反応させて、6 6 を得る。得られた 6 6 を酸性水溶液下で脱保護し、6 4 を得る。

【 0 4 8 1 】

【化 8 6】

スキーム 19



10

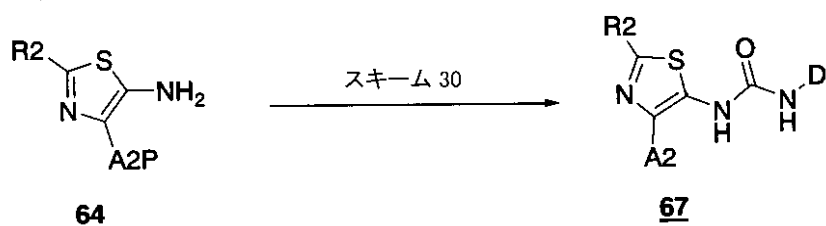
【 0 4 8 2】

スキ - ム 2 0 に示したように、**6 4** から **6 7** への変換はスキ - ム 3 0 で示した方法によりなされる。

【 0 4 8 3】

【化 8 7】

スキーム 20



20

【 0 4 8 4】

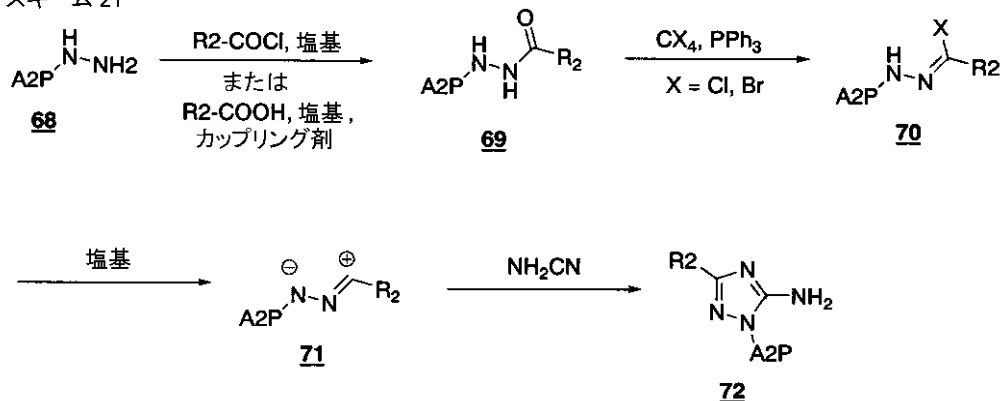
A 1 が A 1 - 1 1 である式 I の化合物の合成法をスキ - ム 2 1 及び 2 2 に示す。塩基存在下、R2COCl を用いて A2P を含むヒドラジン **6 8** をアクリレ - ト化し、中間体 **6 9** を得る。また、ペプチド縮合剤又は脱水剤と塩基の存在下、**6 8** と R2COOH とを反応させ、**6 9** を得る。Joseph, B. (J. Carbohydrate Chem. 1993, 12, 1127-38) 又は Sakamoto, T. (Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 800-802) らの合成方法に従い、**6 9** をハロゲン化し、ヒドラジノイルハライド **7 0** を得る。次に、**7 0** を塩基で処理し反応性の 1, 3 - ジボ - ル **7 1** を得て、前例 (EP285893) に従いシアナミドと反応させアミノトリアゾ - ル **7 2** を得る。

30

【 0 4 8 5】

【化 8 8】

スキーム 21



40

【 0 4 8 6】

スキ - ム 2 2 に示すように、**7 2** から **7 3** への変換は前述のスキ - ム 3 0 で示した方法

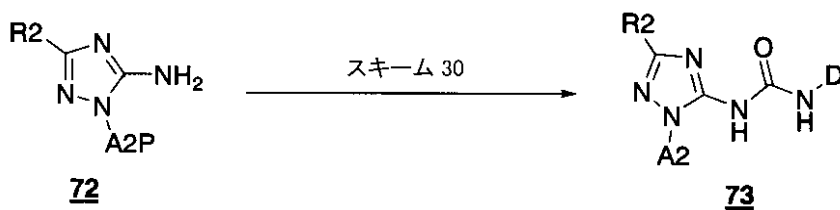
50

によりなされる。

【 0 4 8 7 】

【 化 8 9 】

スキーム 22



10

【 0 4 8 8 】

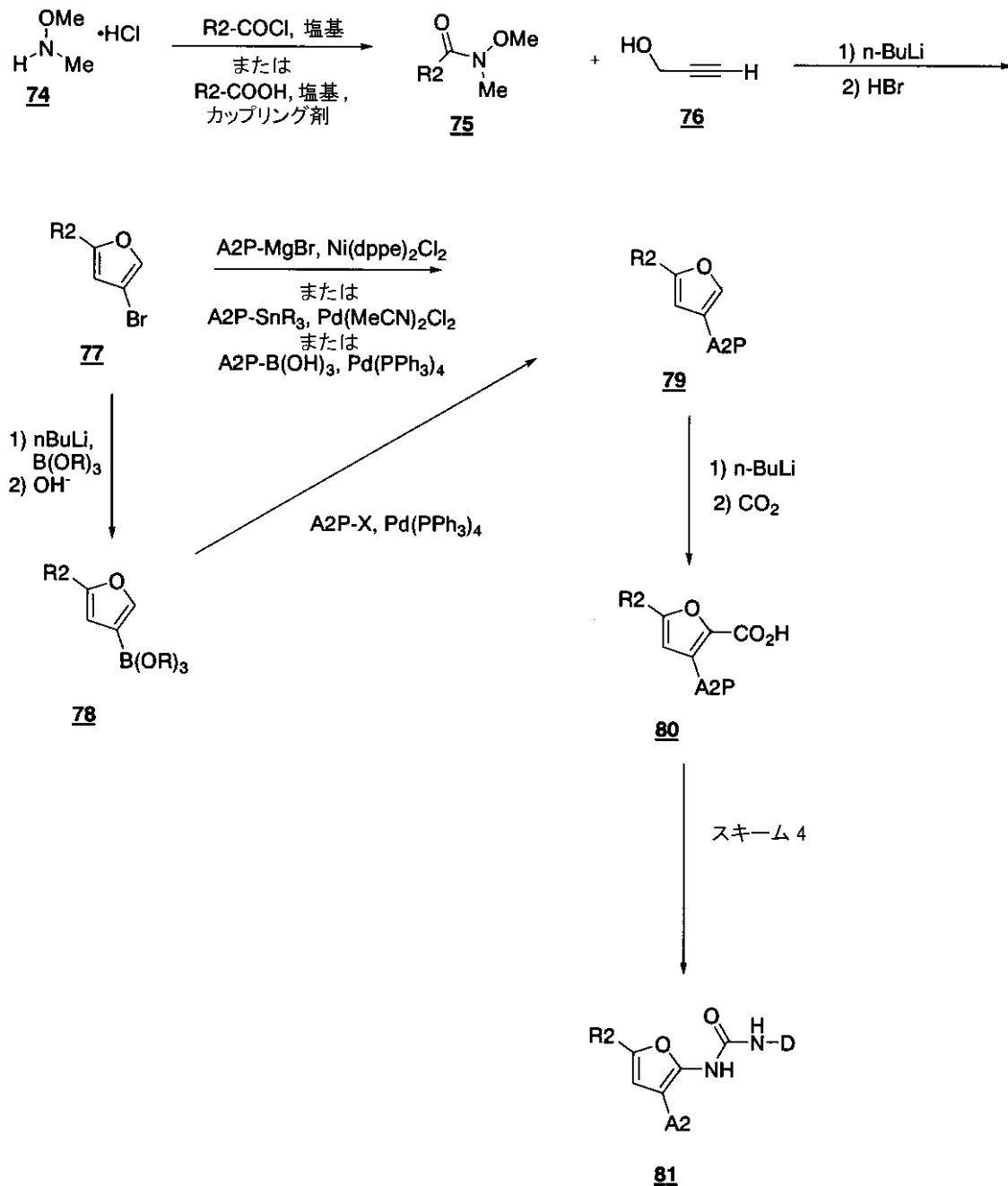
A 1 が A 1 - 1 2 である式 I の化合物の合成法をスキ - ム 2 3 に示す。式 8 1 のフラン中間体の合成は、T o r o , A . (J. Org. Chem. 2003, 68 (18), 6847) によって報告された方法により行う。前述のように 7 4 をアクリレ - ト化し、7 6 のジリチオ種で処理し、最後に臭化水素を用いて環化させ 7 7 を得る。A 2 P 部分の導入は種々の異なる方法によりなされる。一つ目の好ましい態様では、P r i d g e n , L . らの方法に従い (J. Org. Chem. 1982, 47, 1590-1592)、ニッケル触媒存在下 7 7 と A 2 P - M g B r とをクロスカップリングさせ 7 9 を得る。二つ目の好ましい態様では、H e r v e t , M . らによって報告された方法に従い (Helvetica Chim. Acta. 2003, 86 (10), 3461)、パラジウム触媒存在下、スタンナンを用いたクロスカップリング反応によって 7 9 を得る。三つ目の好ましい態様では、B u r k e , M . らによって報告された方法に従い (Science 2003, 302 (5645), 613-618)、適切なホウ酸を用いた鈴木カップリング反応によりなされる。最後に、四つ目の好ましい形態では、7 7 はホウ素化された種 7 8 へと変換される。得られた 7 8 は A 2 P - X との鈴木カップリング反応に用いられる。次に、7 9 の脱プロトン化、さらに二酸化炭素を用いたアニオンの抑制により酸 8 0 を得る。スキ - ム 4 で示された同様の方法に従い、中間体イソシアネ - トを捕捉するため D - N H ₂ の存在下、8 0 のクルチウス転位によって 8 1 を得る。

20

【 0 4 8 9 】

【化 9 0】

スキーム 23



10

20

30

【0490】

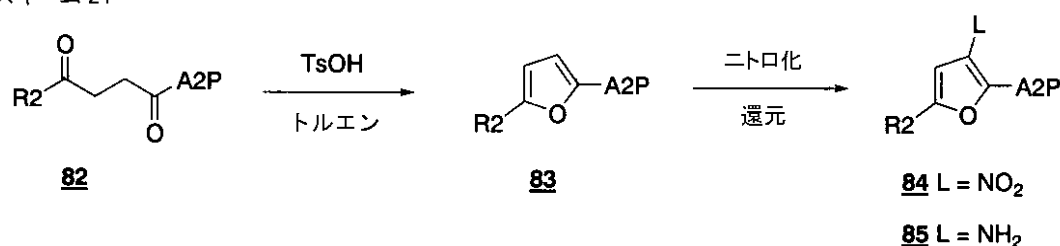
A 1 が A 1 - 1 3 である式 I の化合物の合成法をスキーム 24 及び 25 に示す。スキーム 24 はフラン中間体 **85** の合成法が示す。トルエンのような適切な溶媒中、出発原料の 1, 4 - ジカルボニル化合物 **82** と p - メチルベンゼンスルホン酸とを反応させ、フラン **83** を得る。**83** のニトロ化により **84** が得られ、続いてこの **84** を鉄 / 塩酸、塩化錫 (II)、又は接触水素化により還元し 3 - アミノフラン中間体 **85** を得る。

40

【0491】

【化 9 1】

スキーム 24



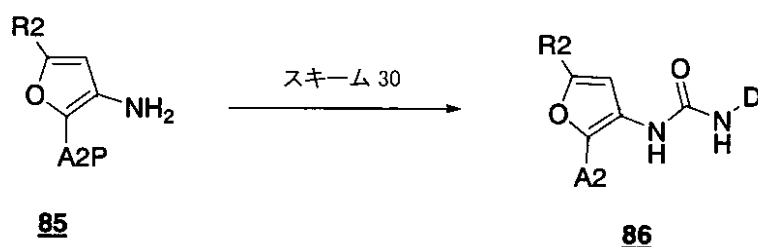
【0 4 9 2】

スキーム 30 に示された方法により、アミノフラン 85 を所望のフラニルウラン 86 へと変換する。

【0 4 9 3】

【化 9 2】

スキーム 25



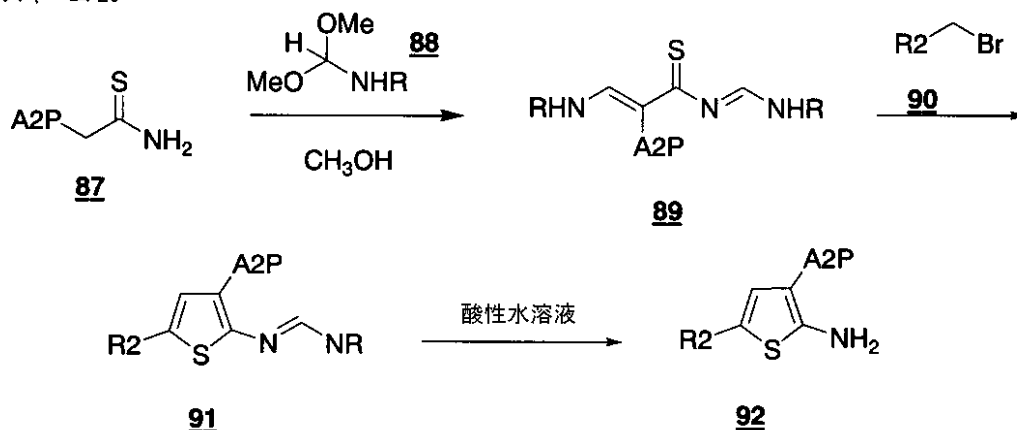
【0 4 9 4】

A1 が A1 - 14 である式 I の化合物の合成法をスキーム 26 及び 27 に示す。スキーム 26 は、Knoll によって報告された方法 (Knoll, A. et al, Synthesis (1984) 51-53; Knoll, A. et al, J. Prakt.Chem. (1985), 327: 463-470) に従った 4, 5 - 二置換 2 - アミノチオフェン 92 の合成法を示す。メタノール中、化合物 87 と過剰のホルムアミド誘導体 88 とを反応させ、N - (3 - アミノチオアクリロイル) - ホルムアミジン 89 を得る。次に、メタノール又はエタノールなどのプロトン性溶媒中で、置換 N - (3 - アミノチオアクリロイル) - ホルムアミジン 89 と置換ブロマイド 90 の混合物を、好ましくは還流温度で、加熱する。得られた生成物チオフェン - イミン 91 を酸水溶液で処理し、チオフェン - アミン 92 を得る。

【0 4 9 5】

【化 9 3】

スキーム 26



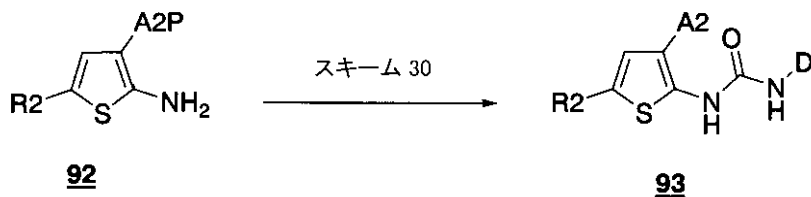
【0 4 9 6】

前述のスキーム 30 で示した方法により、アミノチオフェン 92 を式 I の所望のチオフェニルウレアへと変換する。

【 0 4 9 7 】

【 化 9 4 】

スキーム 27



10

【 0 4 9 8 】

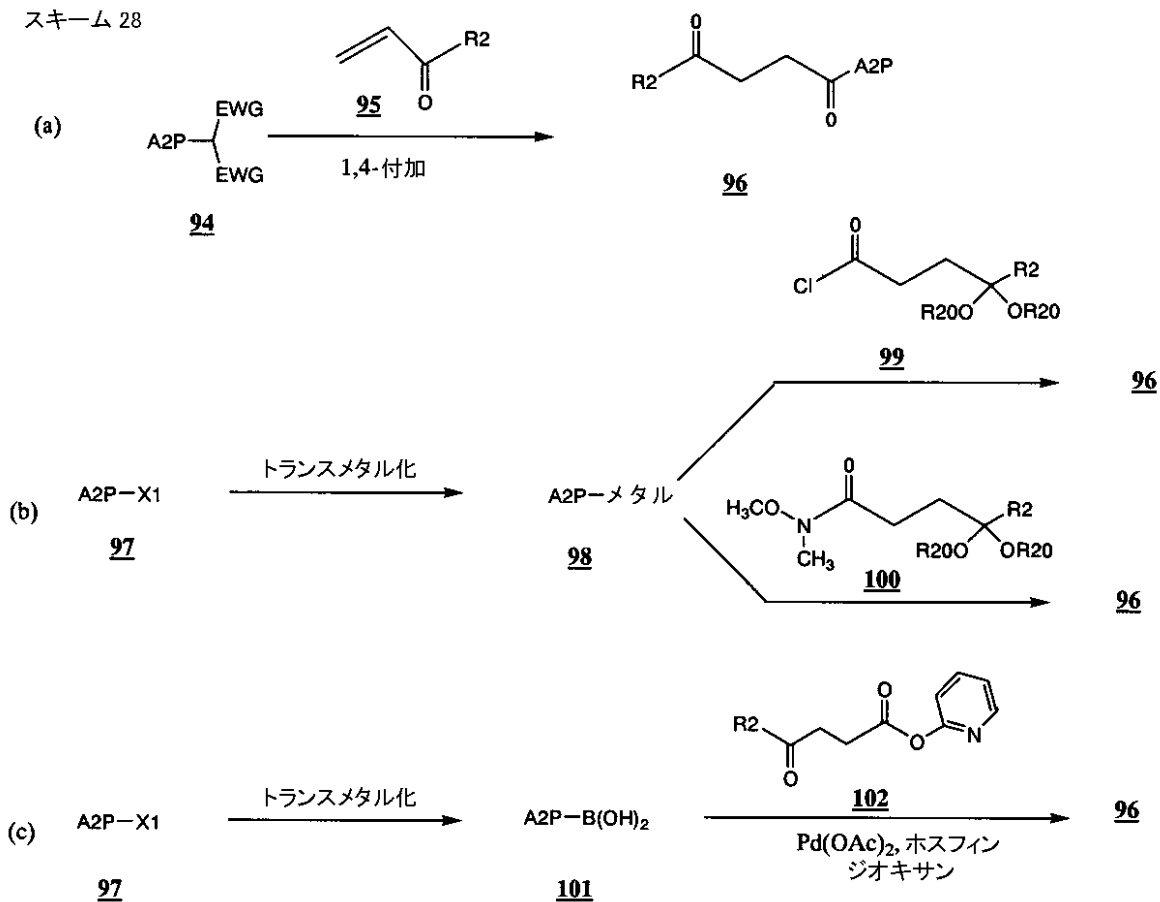
A 1 が A 1 - 1 3 である式 I の化合物合成のための出発物である 1 , 4 - ジカルボニル化合物 9 6 の合成法をスキ - ム 2 8 に示す。好ましい態様として、スキ - ム 2 8 (a) の 1 , 4 - 共役付加を利用した手法がある。この手法では、リチウム、ナトリウムやカリウムアミドまたは水素化物などの適切な塩基の存在下、不飽和ケトン 9 5 との反応により 9 4 を 9 6 へと変換する。他の好ましい態様として、スキ - ム 2 8 (b) のトランスメタル化を利用した方法がある。この方法では、まず、X 1 がハロゲンである 9 7 を、金属がマグネシウム、ニッケル又はカドミウムである有機金属種 9 8 へと変換する。次に系中で 9 8 と酸クロライド 9 9 とを反応させ、その後、酸触媒によるケトン保護基の除去を介して 1 , 4 - ジカルボニル種 9 6 を得る。また、金属がリチウムである 9 8 とワインレブアミド 1 0 0 とを反応させ、その後、酸触媒によるケトン保護基の除去を介して 9 6 を得る。三つの好ましい態様として、C h a t a n i らの報告 (Organic Letters (2004) 6: 3597-3599) にあるように、使用可能なボロン酸 1 0 1 と適切な 2 - ピリジニルエステル 1 0 2 との間のパラジウム触媒反応を利用した方法がある。

20

【 0 4 9 9 】

【 化 9 5 】

スキーム 28



30

40

50

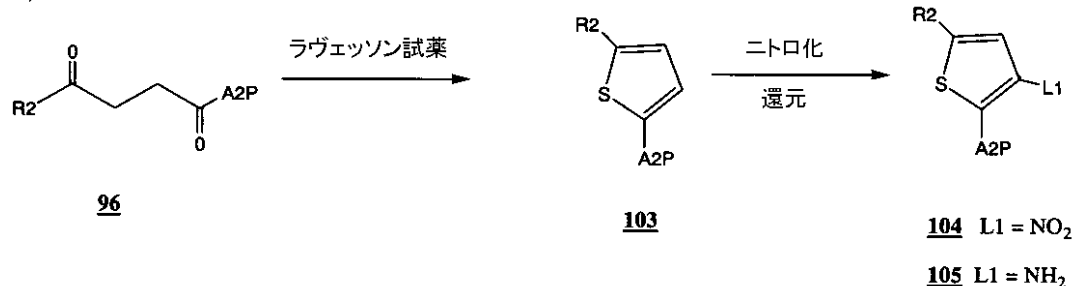
【 0 5 0 0 】

テトラヒドロフラン又はトルエンなどの適切な溶媒中で、出発物である 1, 4 - ジカルボニル化合物 9 6 とラヴェッソン試薬とを反応させて、チオフエン 1 0 3 を得る。1 0 3 のニトロ化により 1 0 4 を得て、続いて 1 0 4 を鉄 / 塩酸、塩化錫 (II) 又は接触水素化条件で還元し、3 - アミノチオフエン中間体 1 0 5 を得る (スキ - ム 2 9)。

【 0 5 0 1 】

【 化 9 6 】

スキーム 29



10

【 0 5 0 2 】

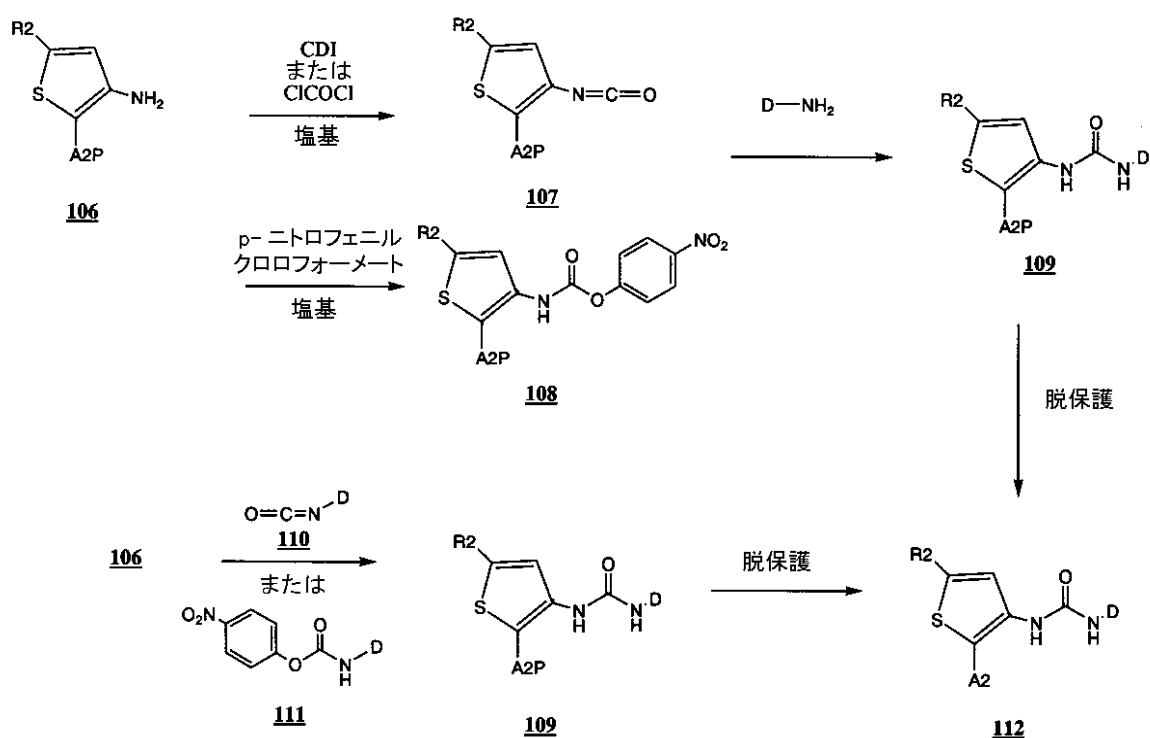
式 I の化合物の合成法をスキ - ム 3 0 に示す。アミノチオフエン 1 0 6 とカルボニルジイミダゾール (CDI) 又はホスゲン CO (Cl)₂ とを反応させて、イソシアネート 1 0 7 を得る。また、1 0 6 と p - ニトロフェニルクロロホルメイトとを反応させて、イソシアネート 1 0 7 と合成等価体である p - ニトロフェニルカルバメート 1 0 8 を得る。イソシアネート 1 0 7 又は対応する p - ニトロフェニルカルバメート 1 0 8 を使用可能なアミン D - NH₂ と反応させ、ウレア 1 0 9 を得る。また、1 0 6 とイソシアネート 1 1 0 又は p - ニトロフェニルカルバメート 1 1 1 とを反応させ、ウレア 1 0 9 を得る。1 0 9 からの A 2 P 保護基の除去により所望の式 1 1 2 の化合物を得る。

20

【 0 5 0 3 】

【 化 9 7 】

スキーム 30



30

40

【 0 5 0 4 】

A 1 が A 1 - 1 6 である式 I の化合物の合成法をスキ - ム 3 1 及び 3 2 に示す。スキ -

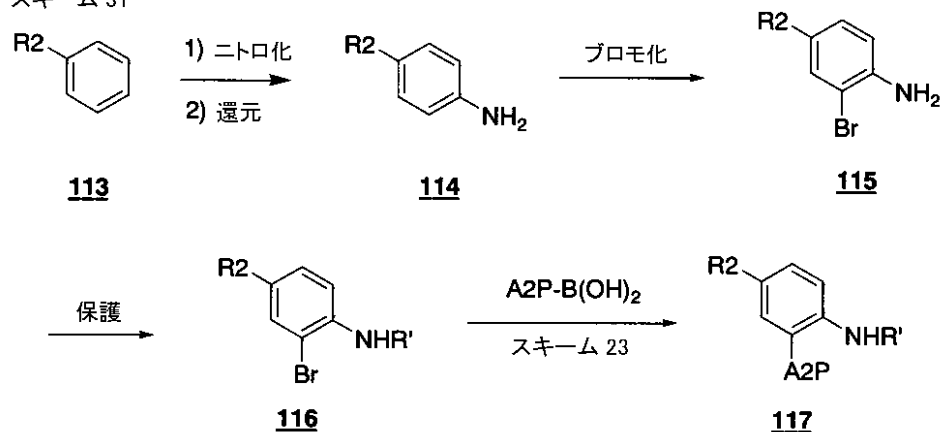
50

ム 3 1 は、2, 4 - 二置換 N - 保護アニリン 1 1 7 の合成法を示す。市販品である出発物 1 1 3 のニトロ化後、鉄 / 塩酸、塩化錫 (II)、又は接触水素化条件での還元により 4 - 置換アニリン 1 1 4 を得る。酢酸中、4 - 置換アニリン 1 1 4 とプロミンとを反応させ、2 - プロモ化アニリン 1 1 5 を得る。1 1 7 を得る鈴木カップリング反応に使用するため、1 1 5 のアミノ基を保護する。

【 0 5 0 5 】

【 化 9 8 】

スキーム 31



10

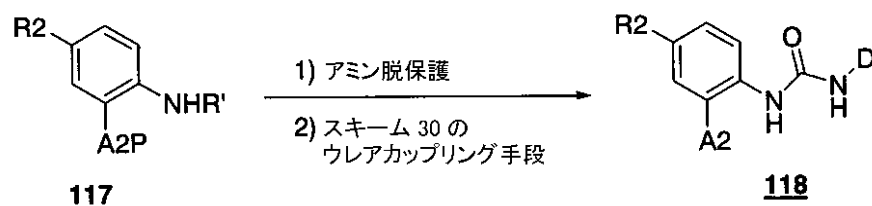
【 0 5 0 6 】

スキーム 30 に示した方法により、鈴木カップリング反応の中間体 1 1 7 は所望のフェニルウレア 1 1 8 へと変換される。

【 0 5 0 7 】

【 化 9 9 】

スキーム 32



30

【 0 5 0 8 】

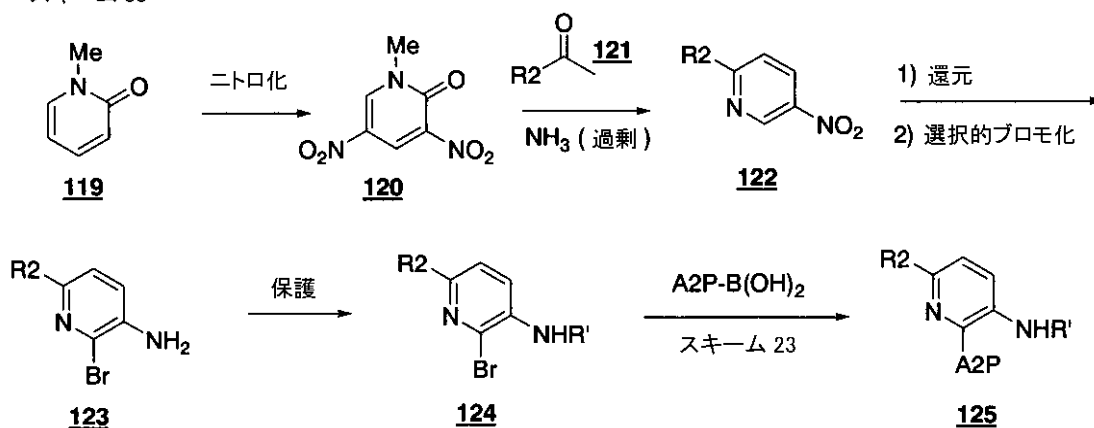
式 I の化合物の合成法をスキーム 33 及び 34 に示す。スキーム 33 は、2, 5 - 二置換 2 - アミノピリジン 1 2 5 の合成法を示す。市販品である出発物 1 1 9 と硝酸ナトリウムとを反応させて、1 - メチル - 3, 5 - ジニトロ - 2 - ピリドン 1 2 0 を得る。アンモニア存在下、1 2 0 とケトン 1 2 1 とを反応させて、アルキル及び / 又はアリール - 置換 3 - ニトロピリジン誘導体 1 2 2 を得る (Tohda, Y. et al, Bull. Chem. Soc. of Jpn (1990), 63: 2820-2827)。 1 2 2 の還元処理後、選択的なプロモ化により 1 2 3 を得る (Canibano, V. et al, Synthesis (2001) 14: 2175-2179)。 1 2 3 のアミノ基を保護して、1 2 4 を得る。 1 2 4 と様々な鈴木カップリング試薬とを反応させて 1 2 5 を得る。

40

【 0 5 0 9 】

【化 1 0 0】

スキーム 33



10

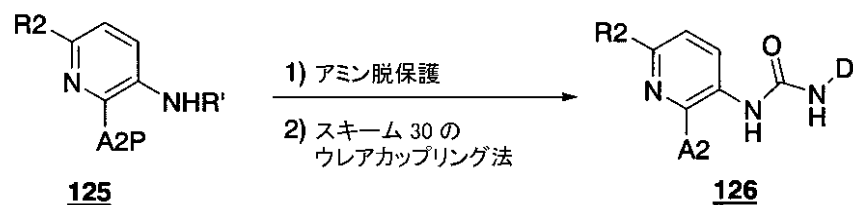
【0 5 1 0】

スキーム 30 で示された方法により、アミノピリジン 125 は所望のピリジルウレア 126 へと変換される。

【0 5 1 1】

【化 1 0 1】

スキーム 34



20

【0 5 1 2】

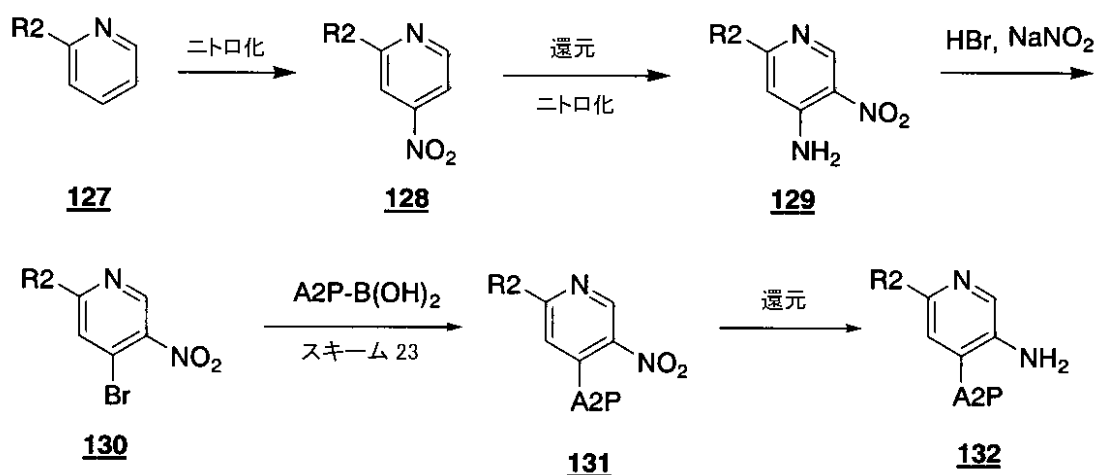
A 1 が A 1 - 1 8 である式 I の化合物の合成法をスキーム 35 及び 35 a に示す。スキーム 35 は、2, 4 - 二置換 5 - アミノピリジン 132 の合成法を示す。標準的なニトロ化反応条件下、市販品である出発物 127 を 2 - 置換 - 4 - ニトロピリジン 128 へと変換する。128 の還元処理後、二回目のニトロ化反応により 4 - アミノ - 2 - 置換 - 5 - ニトロピリジン 129 を得る。129 を他の異性体から分離するためシリカカラムクロマトグラフィで精製する。次に、4 - アミノ - 2 - 置換 - 5 - ニトロピリジン 129 と臭化水素及び硝酸ナトリウムとを反応させ、4 - ブロモピリジン 130 を得る。ブロモピリジン 130 と様々な鈴木カップリング反応試薬とを反応させ、131 を得る。鉄 / 塩酸、塩化錫 (II) 又は接触水素化条件で 131 のニトロ基の還元を行い、2, 4 - 二置換 - 5 - アミノピリジン 132 を得る。

【0 5 1 3】

30

【化 1 0 2】

スキーム 35



10

【 0 5 1 4】

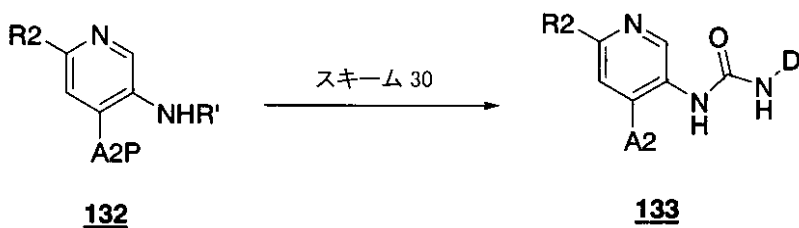
スキーム 30 で示した方法により、アミノピリジン 1 3 2 は所望のピリジルウレア 1 3 3 へと変換される。

【 0 5 1 5】

【化 1 0 3】

20

スキーム 35a



【 0 5 1 6】

A 1 が A 1 - 1 9 である式 I の化合物の合成法をスキーム 36 及び 37 に示す。スキーム 36 は、置換ピリジン 1 3 8 の合成法を示す。以前に報告されているように (J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 8024 and Heterocycles, 1986, 24, 1815)、1 3 4 のアミノ化、プロモ化により 1 3 5 を得る。3 - アルキルピリジン 1 3 4 とソ - ダアミドの反応によりピリジン 1 3 5 を得て、さらにプロミンを用いたプロモ化によりピリジン 1 3 6 を得る。アセチルククロライド又は無水酢酸を用いた 1 3 6 のアミノ基のアクリレ - ト化により、1 3 7 を得る。前述のスキーム 23 で示した方法により、プロモ化された中間体 1 3 7 と鈴木クロスカップリング試薬とを反応させ、クロスカップリングした中間体 1 3 8 を得る。

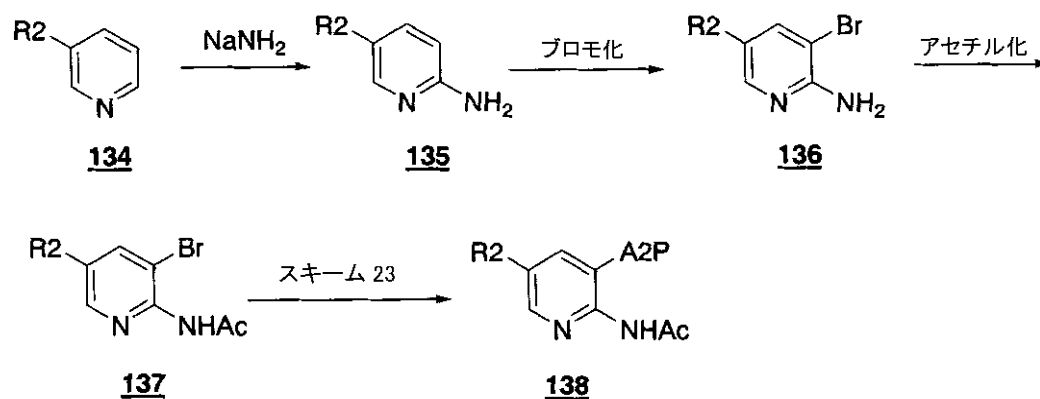
30

【 0 5 1 7】

40

【化 1 0 4】

スキーム 36



10

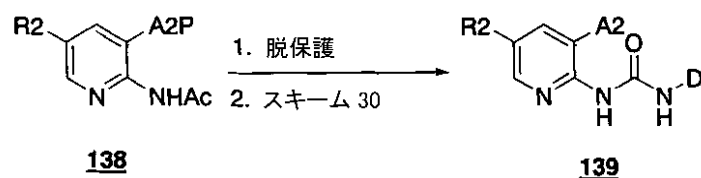
【0 5 1 8】

式 I の化合物 1 3 9 の合成法をスキ - ム 3 7 に示す。アミノピリジン 1 3 8 を脱保護し、次にスキ - ム 3 0 で示された好ましい態様の一つに従って反応させる。

【0 5 1 9】

【化 1 0 5】

スキーム 37



20

【0 5 2 0】

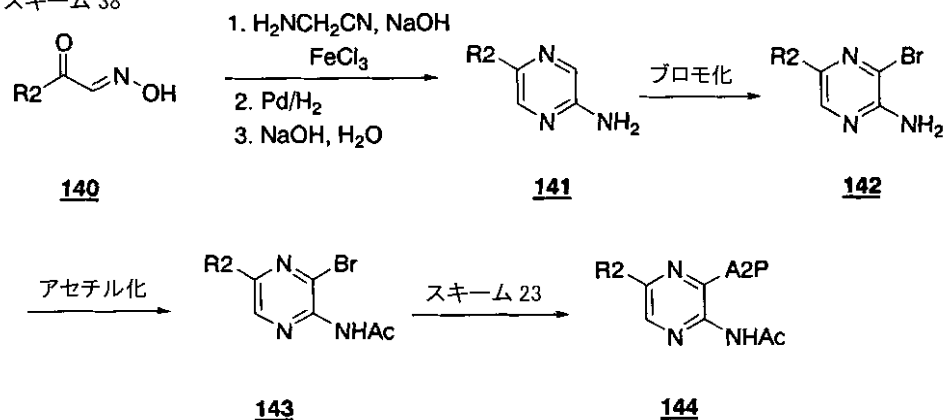
Tetrahedron Lett., 2002, 43, 9287 and J. Heterocycl. Chem., 1978, 15, 665で報告されている手順に従うスキ - ム 3 8 及び 3 9 は、A 1 が A 1 - 2 0 である式 I の化合物の合成法を示す。オキシム 1 4 0 とアミノアセトニトリルとを反応させてシクロデハイドレイト中間体を得て、その後水素化処理することにより 1 4 1 を得る。1 4 1 のブロモ化により、1 4 2 を得る。1 4 2 のアミノ基を変換して N - アセチル誘導体 1 4 3 を得て、その後スキ - ム 2 3 で示した方法のように鈴木カップリング反応させ、クロスカップリングした中間体 1 4 4 を得る。

30

【0 5 2 1】

【化 1 0 6】

スキーム 38



40

【0 5 2 2】

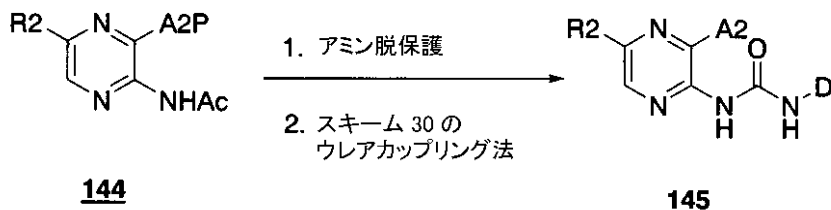
50

式 I の化合物の合成方法をスキーム 39 に示す。144 の N - アセチル基を除去し、スキーム 30 で示された方法により得られたアミンを式 I - B のウレア 145 へと変換する。

【0523】

【化107】

スキーム 39



10

【0524】

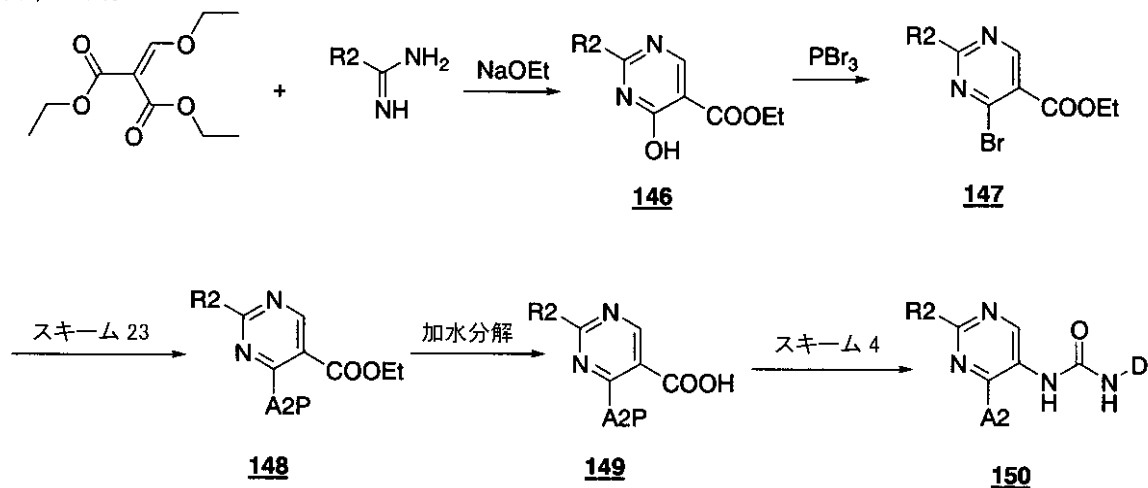
A1 が A21 である式 I の化合物の合成方法をスキーム 40 に示す。Palanki (J. Med. Chem. 2000, 43, 3995-4004) によって報告されているように、エトキシメチレンマロン酸ジエチルとトリアルキルアセトアミジンとをナトリウムエトキシドと共に加熱することにより、ピリミジン 146 を得る。三臭化リンを用いて 146 の水酸基をプロモ基へと変換し、プロモピリミジン 147 を得る。前記のスキーム 23 で示された鈴木クロスカップリング反応の方法を用いて、中間体 147 を 148 へと変換する。148 のエステル基を加水分解し酸 149 を得る。次に、前記のスキーム 4 で示された方法を用いて、アミン D - NH₂ 存在下、酸 149 のクルチウス転位により所望の式 I のウレア 150 を得る。

20

【0525】

【化108】

スキーム 40



30

【0526】

A1 が A1 - 22 である式 I の化合物の合成法をスキーム 41 に示す。塩基存在下、好ましくはトリエチルアミン又はピリジン、使用可能な置換酢酸 151 と塩化チオニルとを反応させ、酸クロライド 152 を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン又はピリジン、存在下で、酸クロライドを R2NH₂ と反応させ、アミド 153 を得る。N, N - ジメチルホルムアミド中、塩基存在下、好ましくはトリエチルアミン又はピリジン、153 をジメトキシレ-トと反応させ、ヒドロキシマレイミド 154 を得る。154 を塩化チオニルと反応させ、クロロ置換マレイミド 155 を得る。アンモニアを用いて 155 のクロロ基を置換し、アミノ置換マレイミド 156 を得る。156 とイソシアネ-ト D - N = C = O とを反応させ、所望の式 I の化合物 157 を得る。

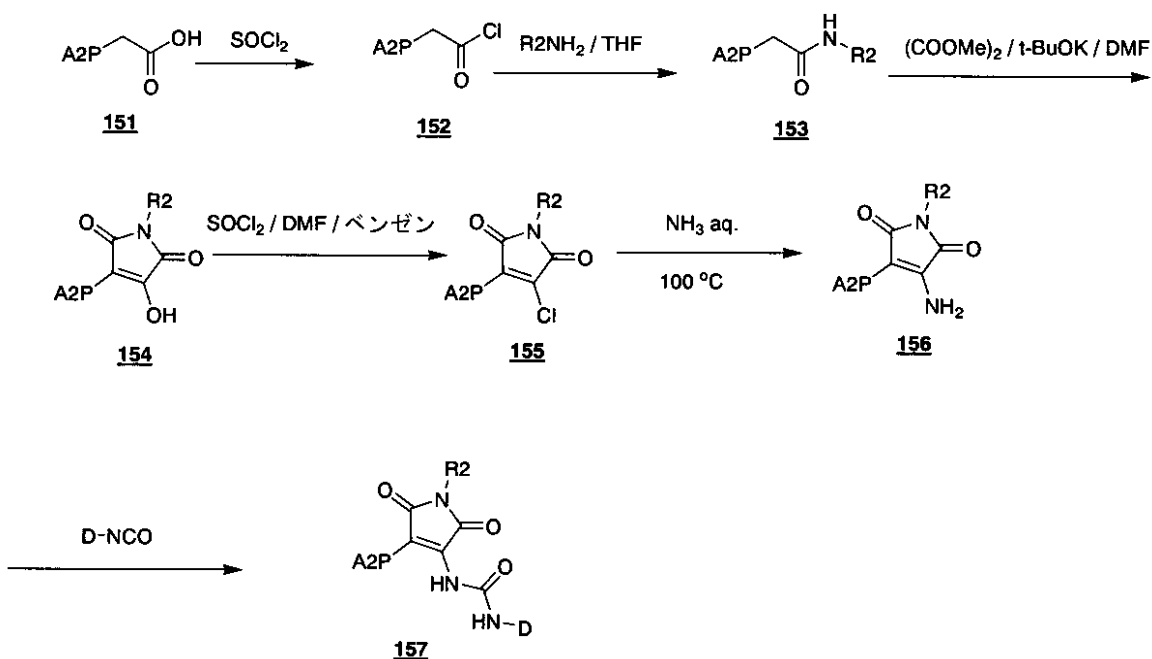
40

【0527】

50

【化 1 0 9】

スキーム 41



10

20

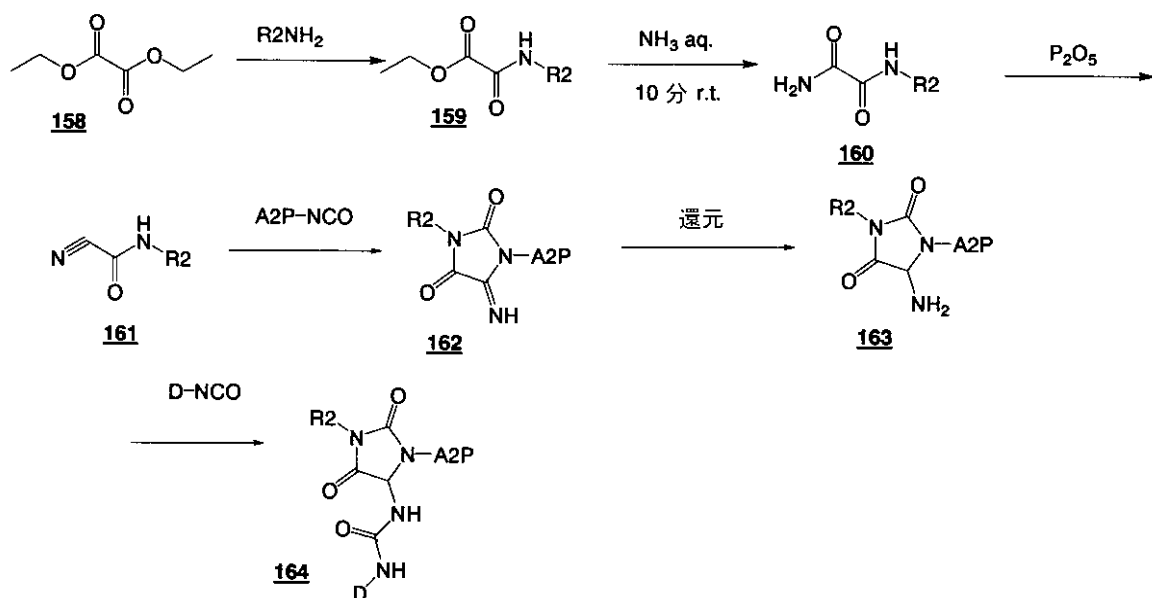
【 0 5 2 8】

W. B u c k (DE 2107146 (1972)) によって開示された方法に従ったスキ - ム 4 2 は、A 1 が A 1 - 2 3 である式 I の化合物の合成法を示す。ジエチルオキシレ - ト 1 5 8 と等量の R_2NH_2 とを反応させ、モノアミド 1 5 9 を得る。次に、1 5 9 とアンモニアを反応させジアミン 1 6 0 を得て、五酸化ニリンを用いてアクリルニトリル 1 6 1 へと変換する。中間体 1 6 1 とイソシアネ - ト A 2 P - N = C = O とを反応させ、イミン置換ヒダントイン 1 6 2 を得る。1 6 2 のイミノ基の還元処理後、イソシアネ - ト D - N = C = O を反応させ所望の式 I の化合物 1 6 4 を得る。

【 0 5 2 9】

【化 1 1 0】

スキーム 42



30

40

【 0 5 3 0】

A . S a s a k i (JP 2000198771 A2) によって開示された方法に従ったスキ - ム 4 3

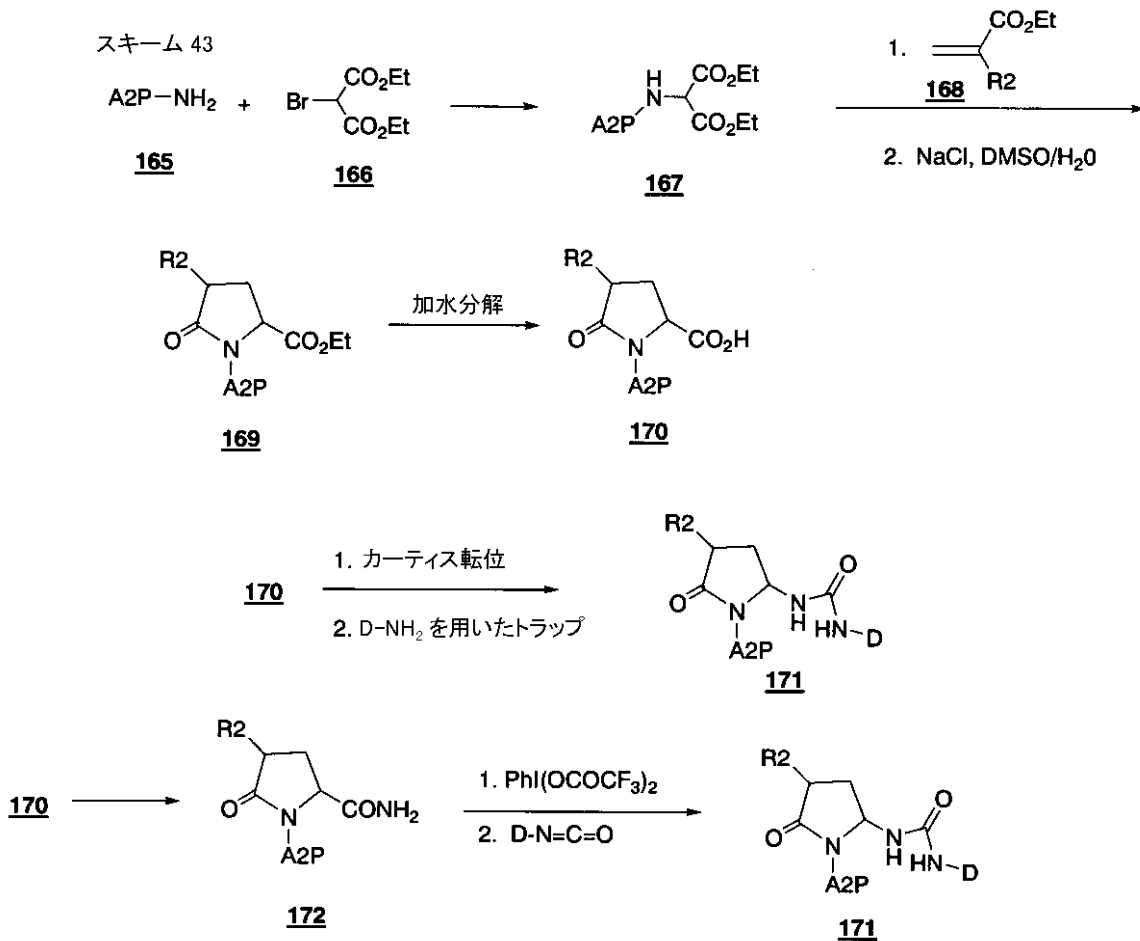
50

は、A 1 が A 1 - 2 3 である式 I の化合物の合成を示す。使用可能なアミン 1 6 5 とプロモマロン酸ジエチル 1 6 6 とを反応させ、アミノ置換マロン酸ジエチル 1 6 7 を得る。1 6 7 を適切なアルファ置換エチルアクリレ - ト 1 6 8 と反応させた後、塩化ナトリウムを用いた脱炭酸化処理により置換ピロリジオン 1 6 9 を得る。1 6 9 のエステル基の加水分解により 1 7 0 を得る。二つの方法により、酸 1 7 0 を所望の式 I の化合物 1 7 1 へと変換する。第一の方法では、アミン D - NH₂ 存在下、1 7 0 のクルチウス転位により 1 7 1 を得る。第二の方法では、まず 1 7 0 を第一級アミド 1 7 2 へと変換する。次に、ビス - トリフルオロアセトキシ - ドベンゼンを用いて 1 7 2 を改良ホフマンタイプ型転位させ、イソシアネ - ト D - N = C = O で捕捉し転位したアミンを得る。

【 0 5 3 1 】

10

【 化 1 1 1 】



20

30

【 0 5 3 2 】

I I . A 2 を含む中間体の合成

A 2 - 1 5 から A 2 - 7 6 と A 2 - 8 7 から A 2 - 9 4 までの A 2 環を含む中間体は、前述のスキ - ムでの化合物の合成に必要とされ、これらは当該技術分野で知られている使用可能な前駆体及びその転換体を用いて合成できる。このような A 2 を含む中間体は、前述の A 1 環を含む中間体とのカップリングに利用される基である、アミノ基、ヒドラジニル基、カルボニル基、又はハロゲン基を有する。

40

A 2 - 1 から A 2 - 1 4 と A 2 - 7 7 から A 2 - 1 1 7 の A 2 環を含む中間体の合成は、以下スキ - ム 4 4 から 9 3 に詳細に示される。

スキ - ム 4 4 は、A 2 - 1 から A 2 - 6 に対応する中間体 A 2 P の合成法を示す。使用可能なハロゲン置換ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、又はトリアジンである 1 7 2 から 1 7 7 は市販品として入手できる。または、対応する置換アリ - ル又はヘテロアリ - ル - アミン 1 7 8 から 1 8 3 のジアゾ化 / H - Q 2 クエンチ (サンドマイヤ - 反応) により得られる。A 2 部分が置換ヒドラジンとして必要な場合は、使用可能なヒドラジン化合物が

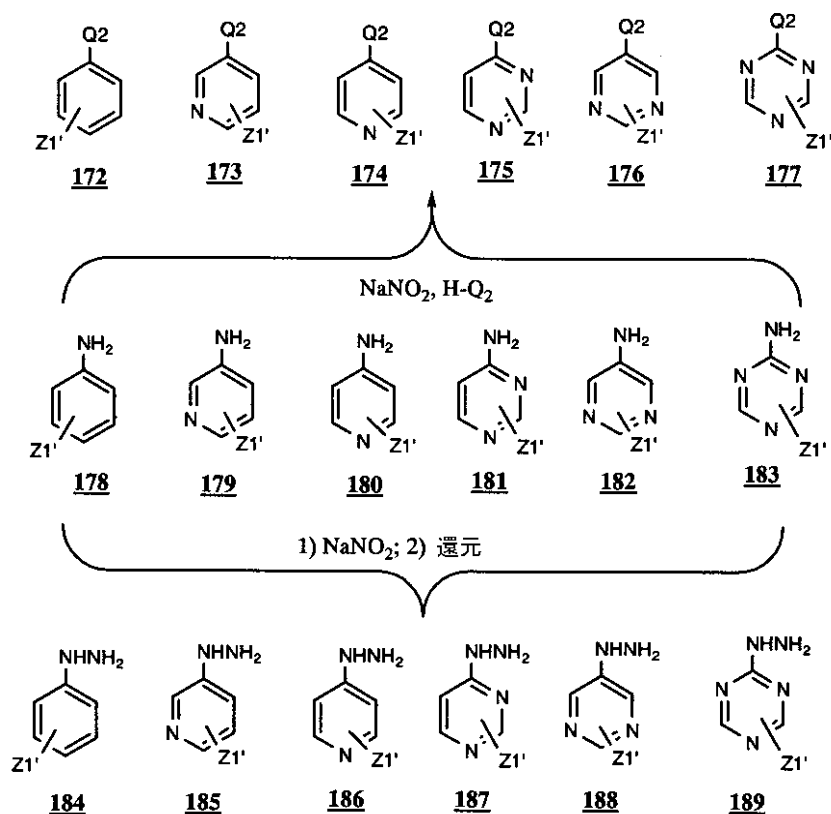
50

ら入手する。又は、置換アリ - ル又はヘテロアリ - ル - アミン 178 から 183 のアミノ基のジアゾ化、さらにジアゾニウム塩の還元により、対応するヒドラジン 184 から 189 を得る。

【0533】

【化112】

スキーム 44



【0534】

スキーム 45 は、A2P が A2-7 である中間体の合成法を示す。Q2 がクロロ基又はブロモ基である使用可能なアルファ - ハロカルボニル化合物 190 とチオウレアとを反応させ、アミノチアゾ - ル 191 を得る。標準的なジアゾ化 / 還元操作により、アミノチアゾ - ル 191 をチアゾイルヒドラジン 192 へと変換する。また、系中で形成されるジアゾニウム塩の H - Q2 捕捉を含む標準的なサンドマイヤ - 反応操作により、アミノチアゾ - ル 191 を Q2 がクロロ基又はブロモ基であるチアゾイルハライド 193 へと変換する。

【0535】

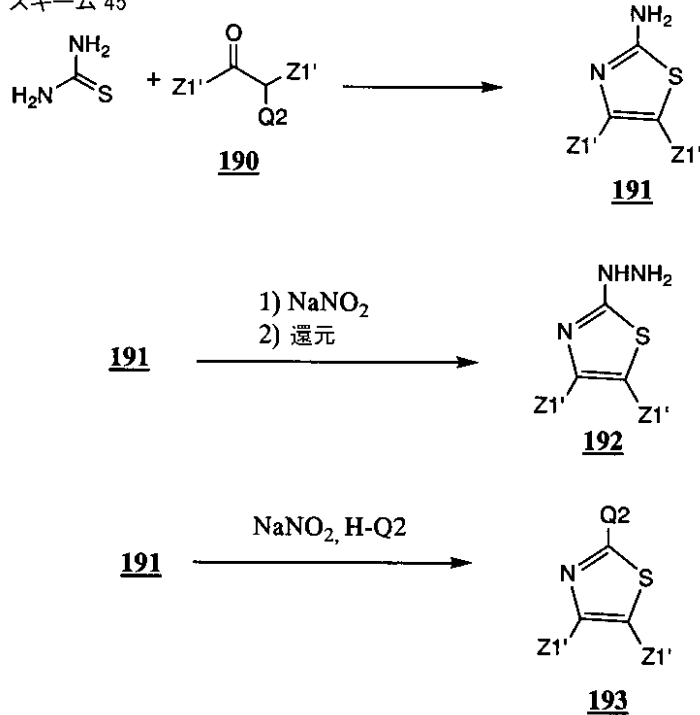
10

20

30

【化 1 1 3】

スキーム 45



10

20

【0 5 3 6】

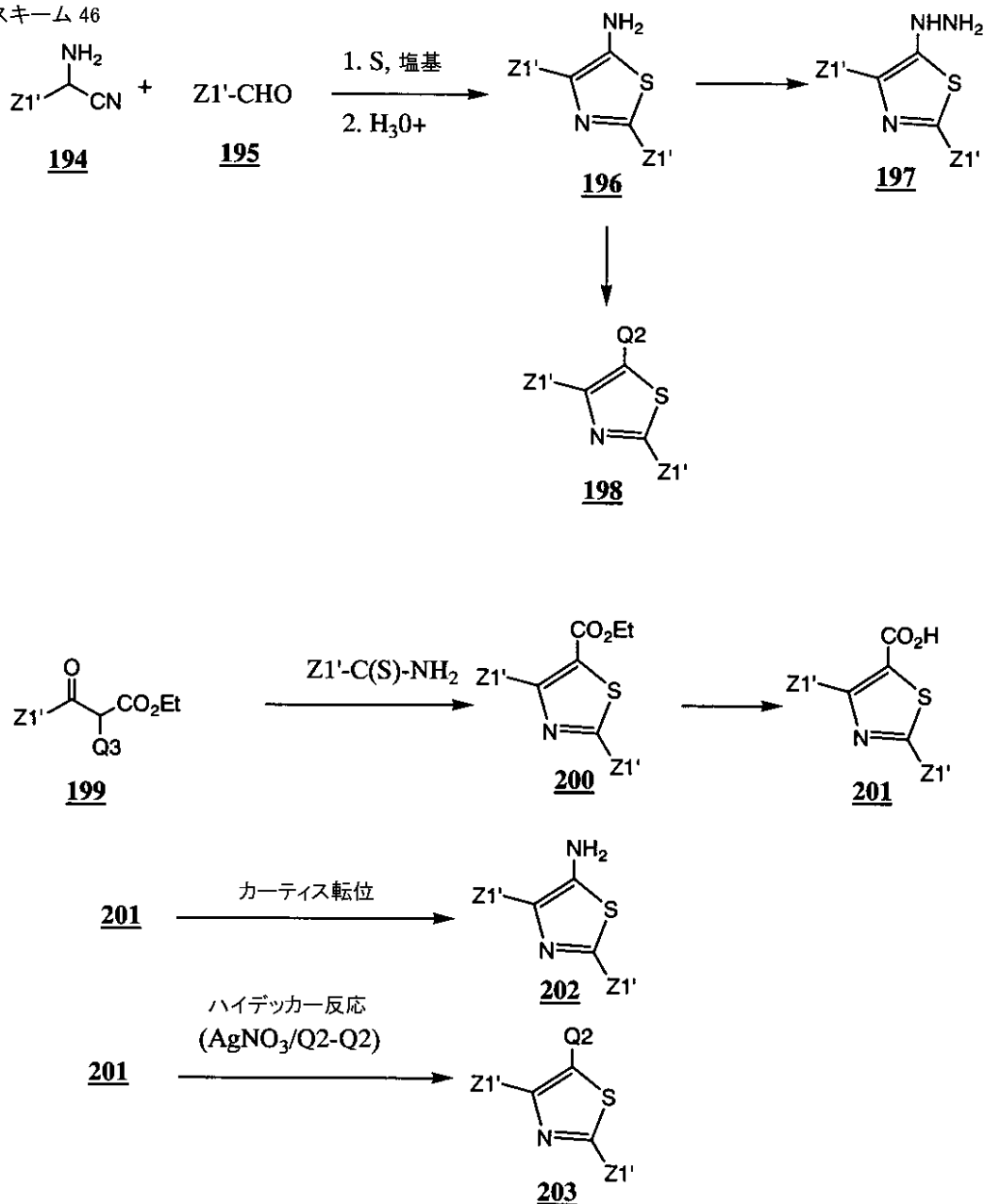
スキーム 46 は、A 2 P が A 2 - 8 である中間体の合成法を示す。硫黄及び塩基の存在下、使用可能なアミノニトリル 1 9 4 とアルデヒド 1 9 5 とを反応させ、その後酸処理して、中間体アミノチアゾール 1 9 6 を得る。標準的なジアゾ化 / 還元操作により、アミノチアゾール 1 9 6 をチアゾイルヒドラジン 1 9 7 へと変換する。また、系中で形成されるジアゾニウム塩の H - Q 2 捕捉を含む標準的なサンドマイヤ - 反応操作により、アミノチアゾール 1 9 6 を Q 2 がクロロ基又はプロモ基であるチアゾイルハライド 1 9 8 へと変換する。また、Q 3 がハロゲン脱離基であるベータ - ケトエステル 1 9 9 と置換チオアミドとの反応により、チアゾイルエステル 2 0 0 を得る。エステル 2 0 0 の加水分解により対応する酸 2 0 1 を得る。その後、2 0 1 をクルチウス転位によりチアゾイルアミン 2 0 2 へと変換する、又はハイデッカ - 反応によりチアゾイルハライド 2 0 3 へと変換する。

30

【0 5 3 7】

【化 1 1 4】

スキーム 46



【0538】

スキーム 47 は、A2P が A2-9 である中間体の合成法を示す。使用可能なチオアミド 204 と ベータ - ハロ - アルファ - ケトエステル 205 とのハンチ環化によりチアゾイルエステル 206 を得る。エステル 206 の加水分解により対応する酸 207 を得て、その後 207 のクルチウス転位によりアミノチアゾイル 208 を得る。さらに、得られた 208 を標準的なジアゾ化 / 還元処理して、チアゾイルヒドラジン 209 を得る。また、酸 207 のハイデッカー - 反応により、Q2 がクロロ基又はブロモ基である対応するチアゾイルハライド 210 を得る。

【0539】

10

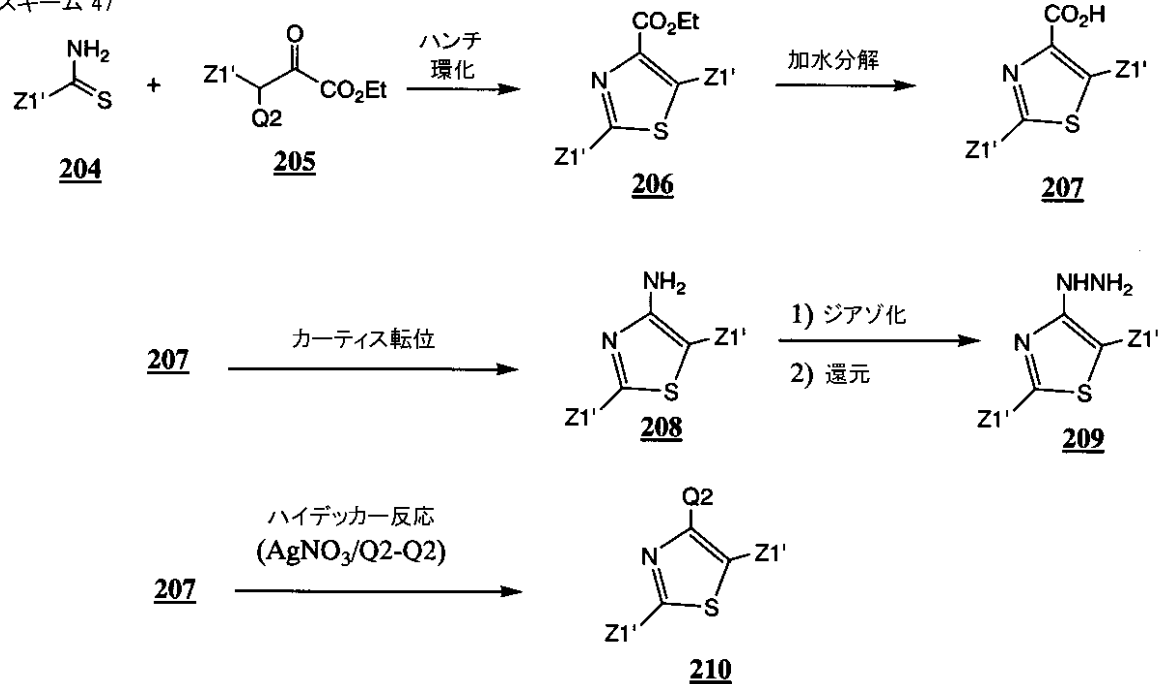
20

30

40

【化 1 1 5】

スキーム 47



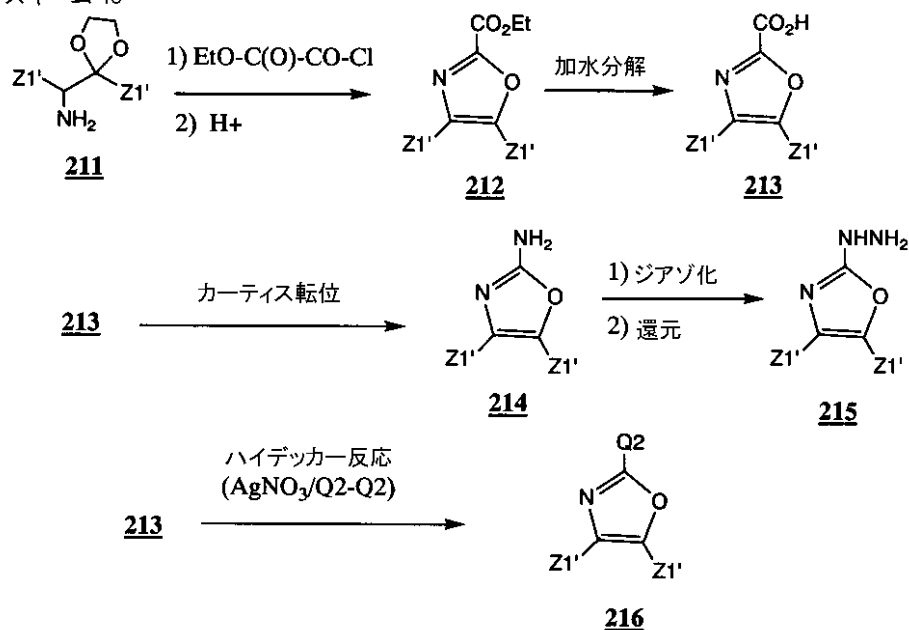
【0 5 4 0】

スキーム 48は、A2PがA2-10である中間体の合成法を示す。ケタル保護されたアミノケトン **211** と塩化オキサリルエチルとを反応させ、オキサゾイルエステル **212** へと変換する。**212** の加水分解により酸 **213** を得る。前述のスキーム 47での反応操作により、酸 **213** をヒドラジン **215** 及びハライド **216** へと変換する。

【0 5 4 1】

【化 1 1 6】

スキーム 48



【0 5 4 2】

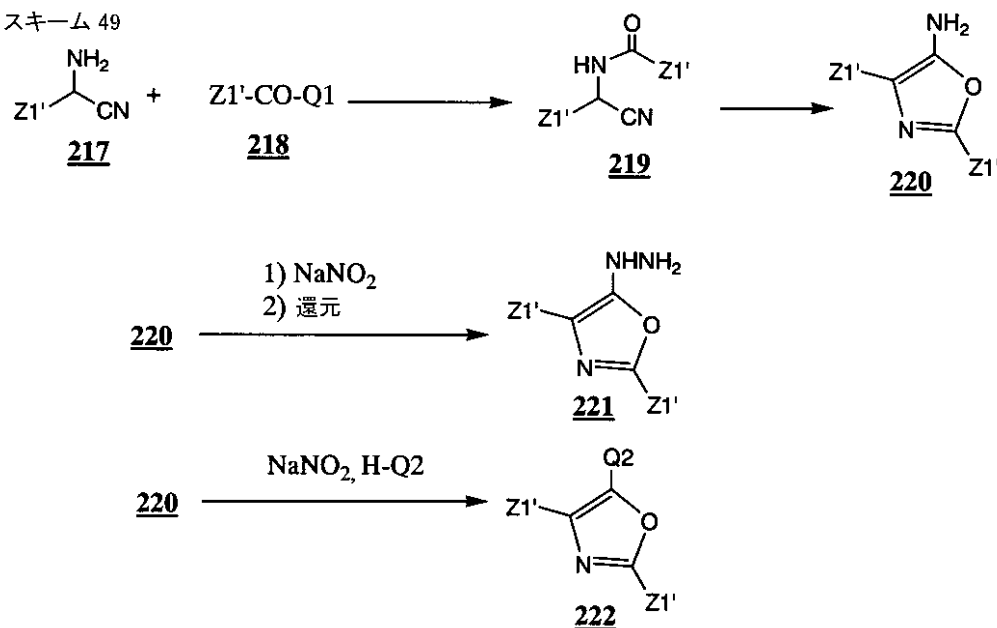
スキーム 49は、A2PがA2-11である中間体の合成法を示す。塩基存在下、使用可能なアミノニトリル **217** と置換酸クロライド **218** との反応により、中間体N-アセチルアミノニトリル **219** を得る。**219** の環化により、アミノオキサゾール **220** を得る。前述のスキーム 45での方法により、**220** をオキサゾイルヒドラジン **221** 又はオ

キサゾイルハライド 2 2 2 へと変換する。

【 0 5 4 3 】

【 化 1 1 7 】

スキーム 49



10

20

【 0 5 4 4 】

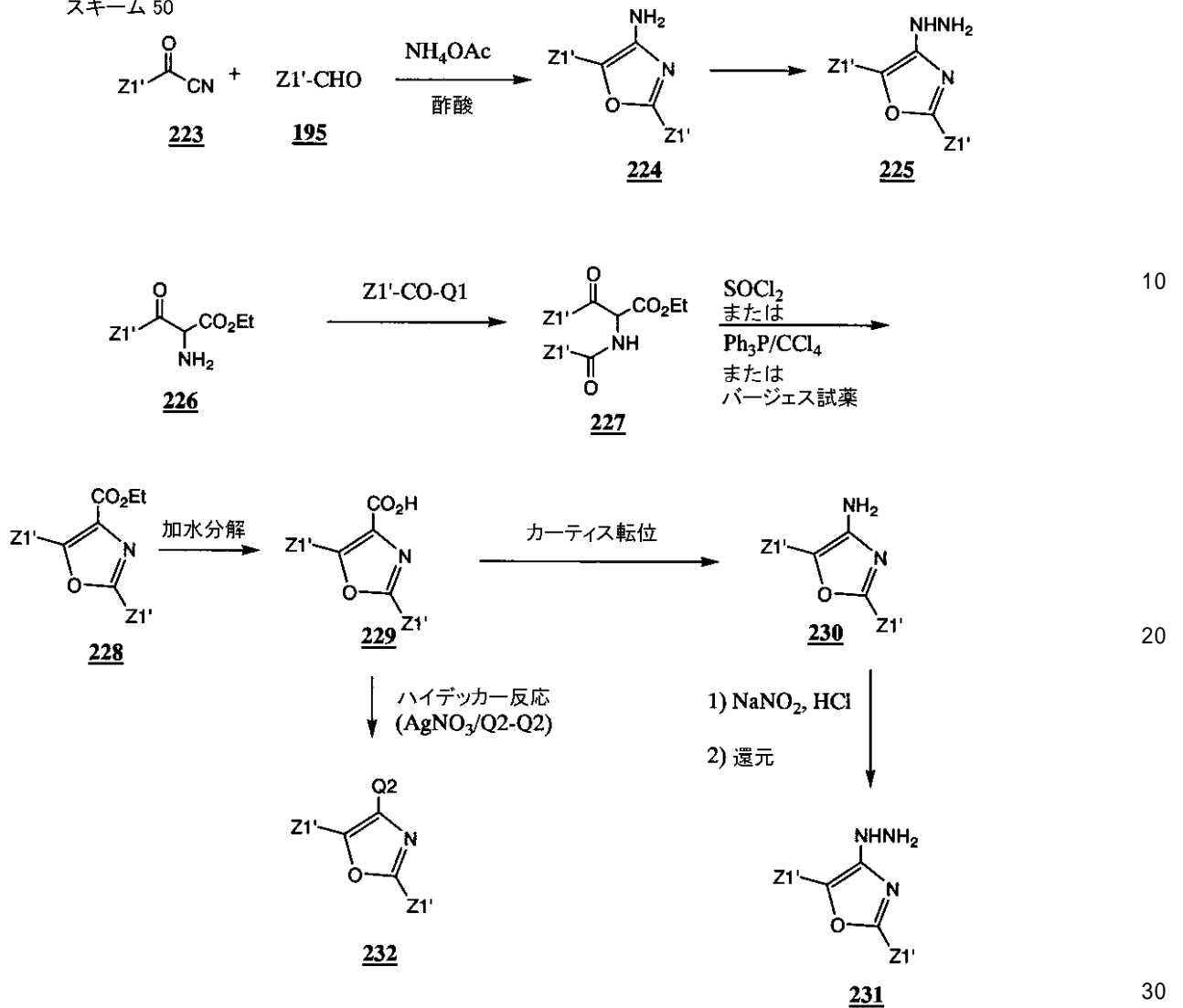
スキーム 50 は、A 2 P が A 2 - 1 2 である中間体の合成法を示す。前述のスキーム 46 で示された反応方法を用いて、酢酸アンモニウム / 酢酸存在下、アクリルニトリル 2 2 3 とアルデヒド 1 9 5 とを反応させ、アミノオキサゾール 2 2 4 を得る。標準的なジアゾ化 / 還元条件下で、アミノオキサゾール 2 2 4 をヒドラジン 2 2 5 へと変換する。また、アルファ - アミノ - ベータ - ケトエステル 2 2 6 をアクリレ - ト化し中間体 2 2 7 を得る。その後、塩化チオニル、トリフェニルフォスフィン / 四塩化炭素、又はバ - ジェス試薬のようなシクロデハイドライト試薬存在下、2 2 7 の環化反応によりオキサゾイルエステル 2 2 8 を得る。エステル 2 2 8 の加水分解により、酸 2 2 9 を得る。その後、前述のスキーム 47 での反応方法により、2 2 9 をオキサゾイルヒドラジン 2 3 1 又はオキサゾイルハライド 2 3 2 へと変換する。

【 0 5 4 5 】

30

【化 1 1 8】

スキーム 50



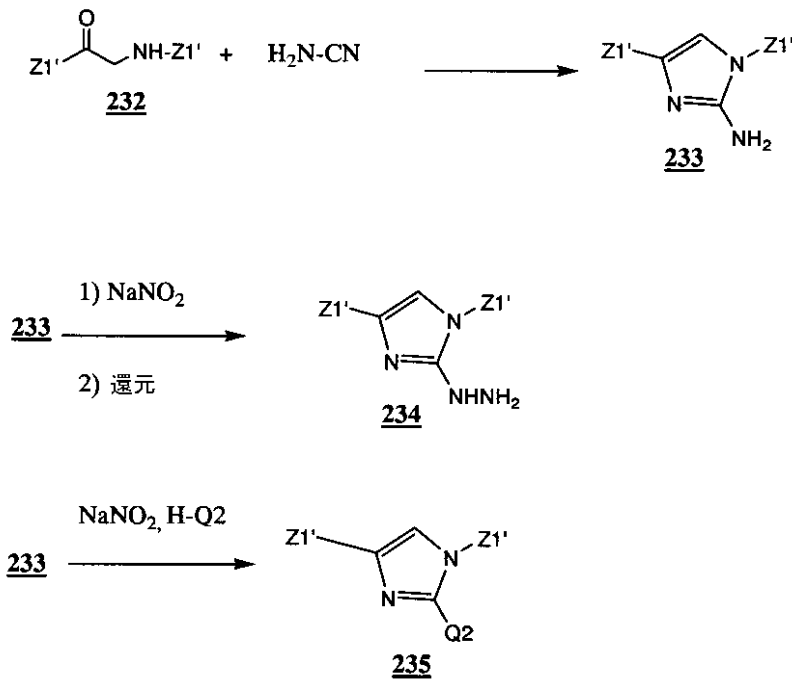
【0 5 4 6】

スキーム 51 は、A2P が A2-13 である中間体の合成方法を示す。アミノケトン 232 とシアナミドとを反応させ、アミノイミダゾール 233 を得る。前述のスキーム 45 での反応方法により、233 を対応するヒドラジン 234 及びハライド 235 へと変換する。

【0 5 4 7】

【化 1 1 9】

スキーム 51



10

20

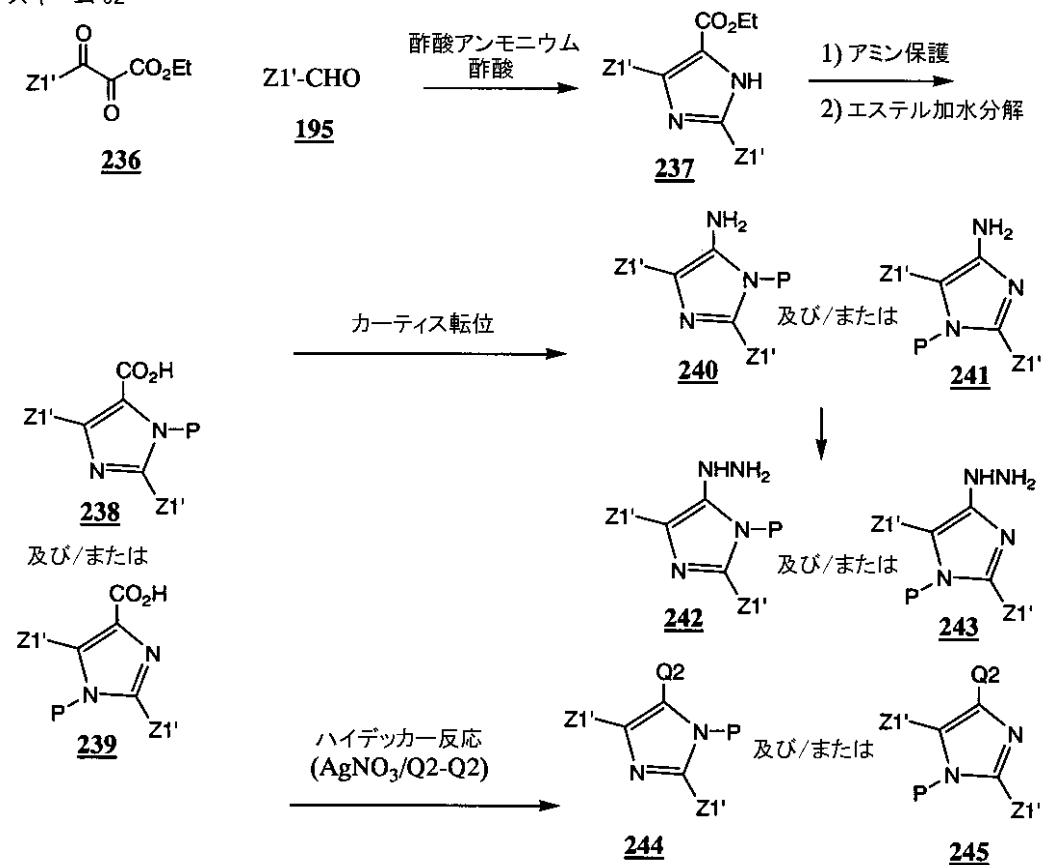
【0 5 4 8】

スキーム 52 は、A 2 P が A 2 - 1 4 である中間体の合成方法を示す。酢酸アンモニウム / 酢酸存在下、アルファ、ベータ - ジケトンエステル 2 3 6 と置換アルデヒド 1 9 5 とを反応させ、イミダゾイルエステル 2 3 7 を得る。イミダゾ - ル環の NH 基を保護した後（P はイミダゾ - ル環の NH 基の適切な保護基である）、エステル基の加水分解によりイミダゾ - ル酸 2 3 8 / 2 3 9 を得る。その後、前述のスキーム 47 での反応方法を用いて、2 3 8 / 2 3 9 を対応するヒドラジン 2 4 2 / 2 4 3 及びハライド 2 4 4 / 2 4 5 へと変換する。

【0 5 4 9】

【化 1 2 0】

スキーム 52



【0 5 5 0】

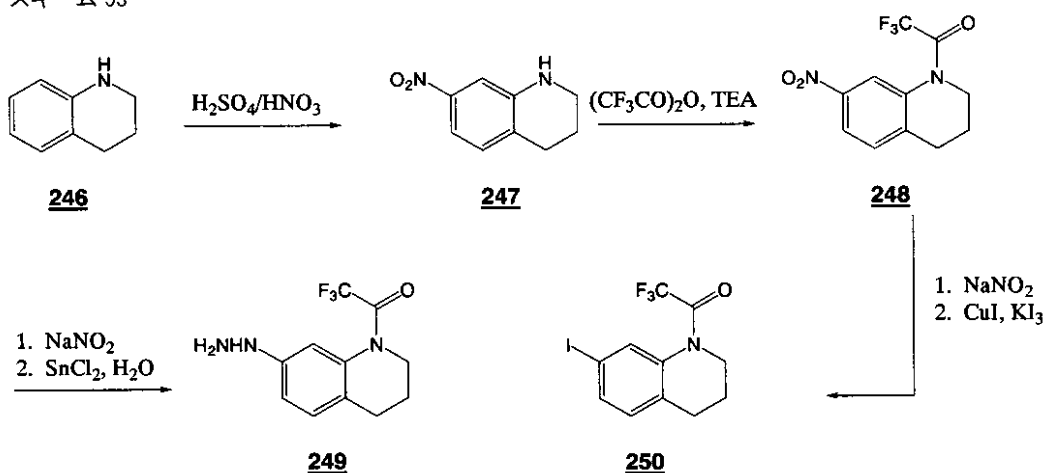
A 2 - 7 7 $V = H_2$

スキーム 53 は、A 2 が A 2 - 7 7 である式 I の化合物の合成法を示す。市販品であるテトラヒドロイソキノリン (**2 4 6**) を硫酸及び硝酸を用いてニトロ化し、7 - ニトロテトラヒドロイソキノリン (**2 4 7**) を得る (WO 03 / 0999284 参照)。トリフルオロアセトアミドを用いて **2 4 7** を保護し、**2 4 8** を得る。次に、(a) ニトロ基の還元、(b) 硝酸ナトリウムを用いたアミノ基からジアゾニウムへの酸化、(c) 塩化錫 (II) 又は塩化鉄を用いた還元、によってニトロ基をヒドラジン基に変換し、**2 4 9** を得る。得られた **2 4 9** は、ヒドラジンを含む中間体 A 2 - 7 7 の保護体に対応する。対応するハライドが必要な場合は、アミン **2 4 8** をジアゾニウム塩に変換し、次にヨウ化銅及びヨウ化カリウムを用いてサンドマイヤ - 置換 (Harrington and Hegedus, J. Org. Chem. 1984, 49(15), 2657-2662) し、ヨウ化物 **2 5 0** を得る。

【0 5 5 1】

【化 1 2 1】

スキーム 53



10

【0 5 5 2】

A 2 - 7 7 $V = O$

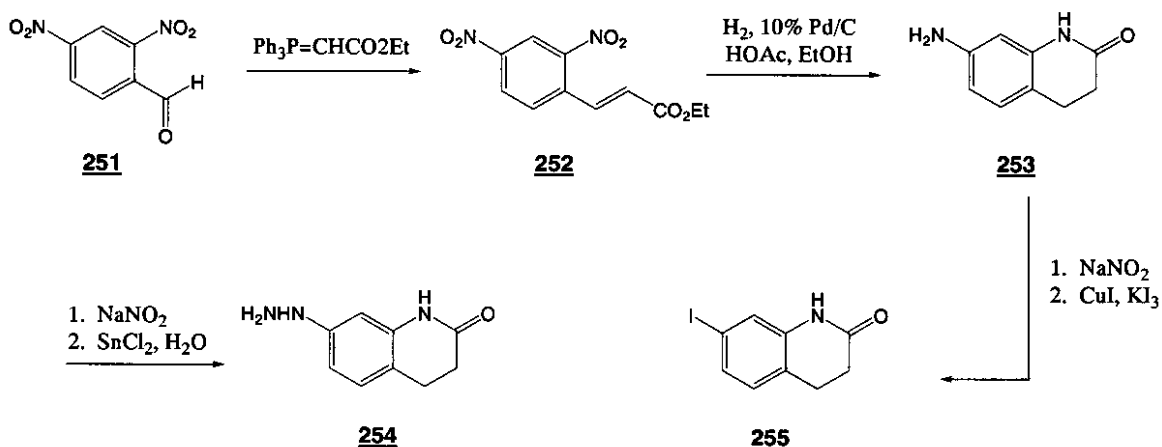
A 2 - 7 7 ($V = O$)を含む中間体の合成法をスキーム 54 に示す。Doherty によって報告されている方法 (WO 03/0999284) を利用し、(トリフェニルホスホラニリデン)-アセテートと市販品 2, 4 - ジニトロベンズアルデヒド (251) とのウィッティヒ反応により、プロペン酸 252 を得る。グラシア - ル酢酸及びエタノールの存在下、得られた 252 の接触水素化により目的物である 1H - キノリン - 2 - オン 253 を得る。次に、スキーム 53 で示した同様の酸化 / 還元操作を行い、ヒドラジン 254 ($R15$ 、 $V = O$) 及びヨウ化物 (255) を得る。最後に、標準的な反応条件下、水素化アルミニウムリチウムを用いて 254 又は 255 のアミドの還元を行い、自由に A 2 - 7 7 ($V = H_2$) を含む中間体を得る。

20

【0 5 5 3】

【化 1 2 2】

スキーム 54



30

40

【0 5 5 4】

A 2 - 7 8 $V1 = O, V2 = H_2$

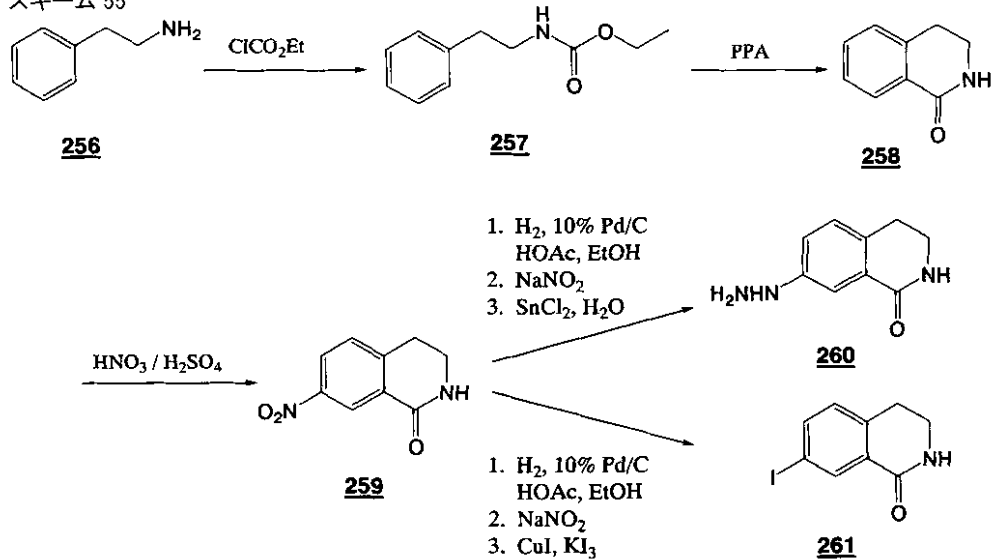
A 2 - 7 8 ($V1 = O, V2 = H_2$)を含む中間体の合成法をスキーム 55 に示す。市販品であるフェネチルアミン 256 をカルバメート 257 へと変換し、次に、ポリリン酸 (PAA) を用いた 257 の環化反応によりテトラヒドロイソキノロン 258 を得る。標準的な条件下、258 のニトロ化反応により 259 を得て、次にスキーム 53 で示した方法を用いてヒドラジン 260 又は 261 へと変換する。

【0 5 5 5】

50

【化 1 2 3】

スキーム 55



10

【0 5 5 6】

A 2 - 7 8 V 1 及び V 2 = H₂

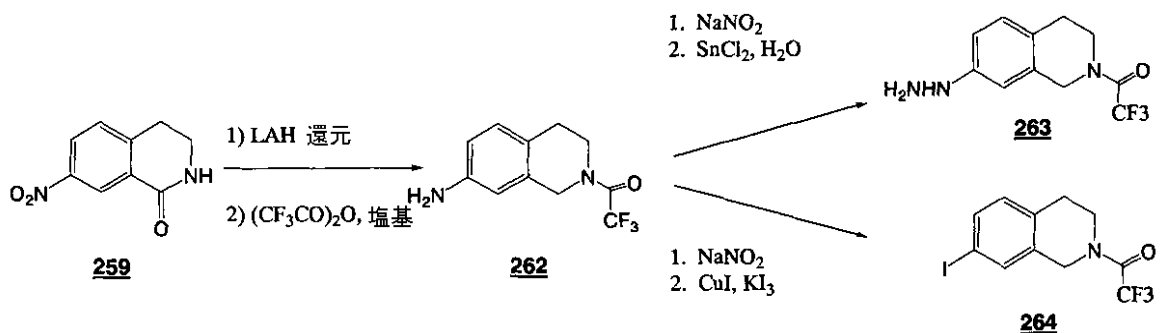
V 1 及び V 2 が H₂ である A 2 - 7 8 を含む中間体の合成法をスキ - ム 5 6 に示す。水素化アルミニウムリチウムを用いた 2 5 9 の還元反応によりアミノ置換テトラヒドロイソキノリンを得て、次にトリフルオロ酢酸無水物及び塩基、好ましくはトリエチルアミン、を用いて、環上の窒素原子を選択的に保護する。スキ - ム 5 4 で示した方法を用いて、得られたアニリン 2 6 2 をヒドラジン 2 6 3 又はヨウ化物 2 6 4 へと変換する。

20

【0 5 5 7】

【化 1 2 4】

スキーム 56



30

【0 5 5 8】

A 2 - 7 7 及び A 2 - 9 8 V = H₂

V が H₂ である A 2 - 7 7 及び A 2 - 9 8 を含む中間体の合成法をスキ - ム 5 7 に示す。本スキ - ムにおいて、R 7 は Z 4 で定義される部分又はその部分の保護体を意味する。適切なアルデヒド及び還元剤としてトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いた 2 6 5 又は 2 6 6 の還元的アルキル化により、化合物 2 6 7 及び 2 6 8 を得る。酸クロライド及び塩基、好ましくはトリエチルアミン又はピリジン、を用いて 2 6 5 又は 2 6 6 のアミド化により 2 6 9 及び 2 7 0 を得る。チオアミド又はチオウレアをそれぞれ用いて、アニジン又はグアニジン構造を形成させ 2 7 1 及び 2 7 2 を得る。次に、Haddadらによって報告された方法 (Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2171-2173) に従い、ベンゾフェノンヒドラゾンをを用いたパラジウム触媒によるプロモ置換により、中間体 2 7 3、2 7 4、2 7 9、2 8 0、2 8 5、及び 2 8 6 を得る。中間体 2 7 3、2 7 4、2 7 9、2 8 0、2 8 5、及び 2 8 6 は適切な A 1 を含む中間体との反応に利用され、また、必要に応じて初

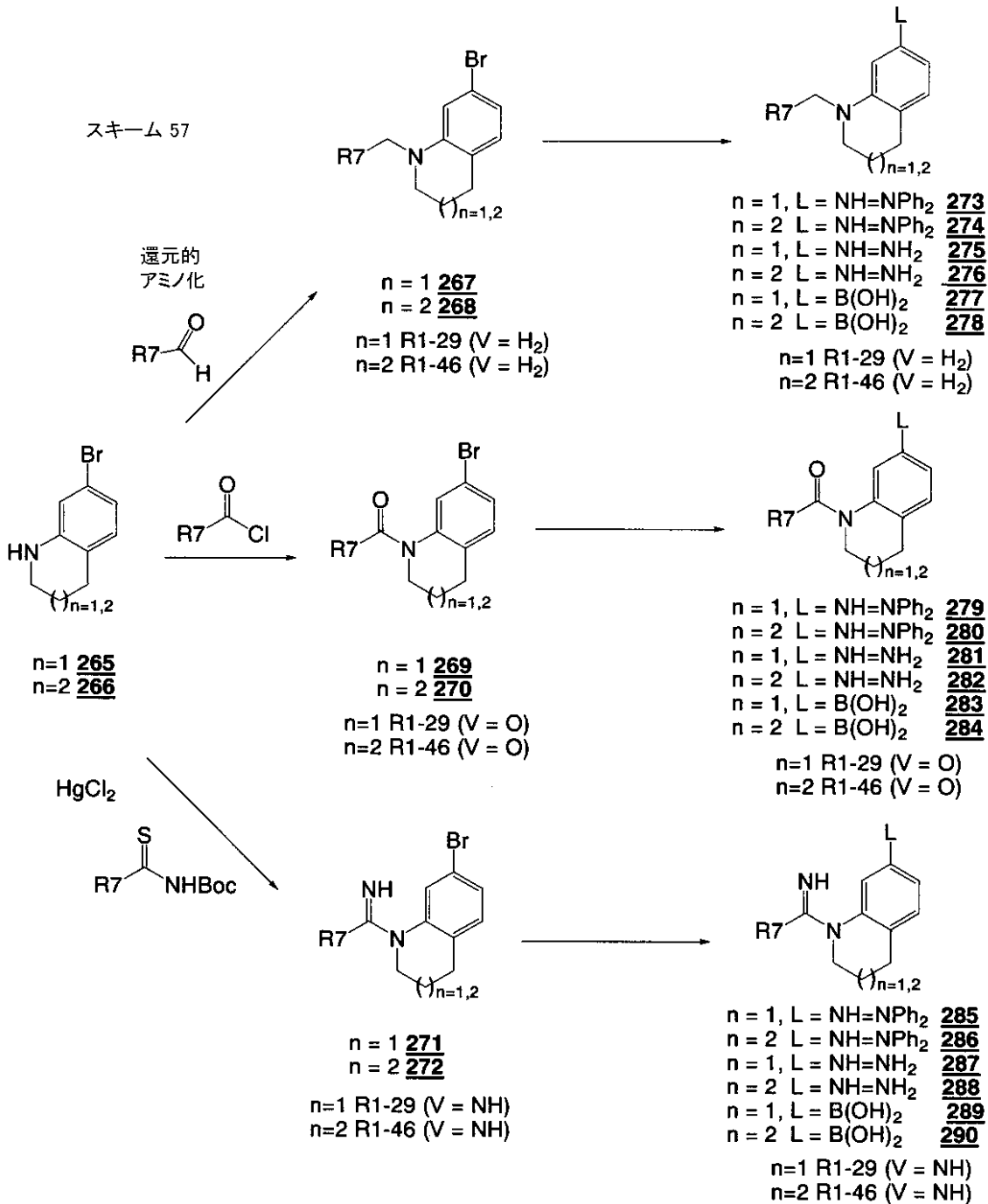
40

50

めに酸性条件下で加水分解されヒドラジン 275、276、281、282、287 及び 288 へと変換される。267 から 272 のプロモ基はホウ酸によって置換され、277、278、283、284、289 及び 290 が得られる。アニジン又はグアニジン構造で適切に保護した後、臭化物をグリニャー・ル試薬のような有機金属種へと変換し、さらにホウ酸トリメチルとの反応、酸加水分解処理により 277、278、283、284、289 及び 290 を得る。R7 の官能基により有機金属種が使用できない場合は、ビス(ピナコラト)ニホウ素及びジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムを用いて臭化物から穏やかにホウ酸化合物を得る。

【0559】

【化125】



【0560】

A2-78 及び A2-99、V1 及び V2 = H₂

V1 及び V2 が H₂ である A2-78 又は A2-99 を含む中間体の合成法をスキーム 58 に示す。前述のスキーム 57 で示した方法を用いて、291 及び 292 を中間体 29

10

20

30

40

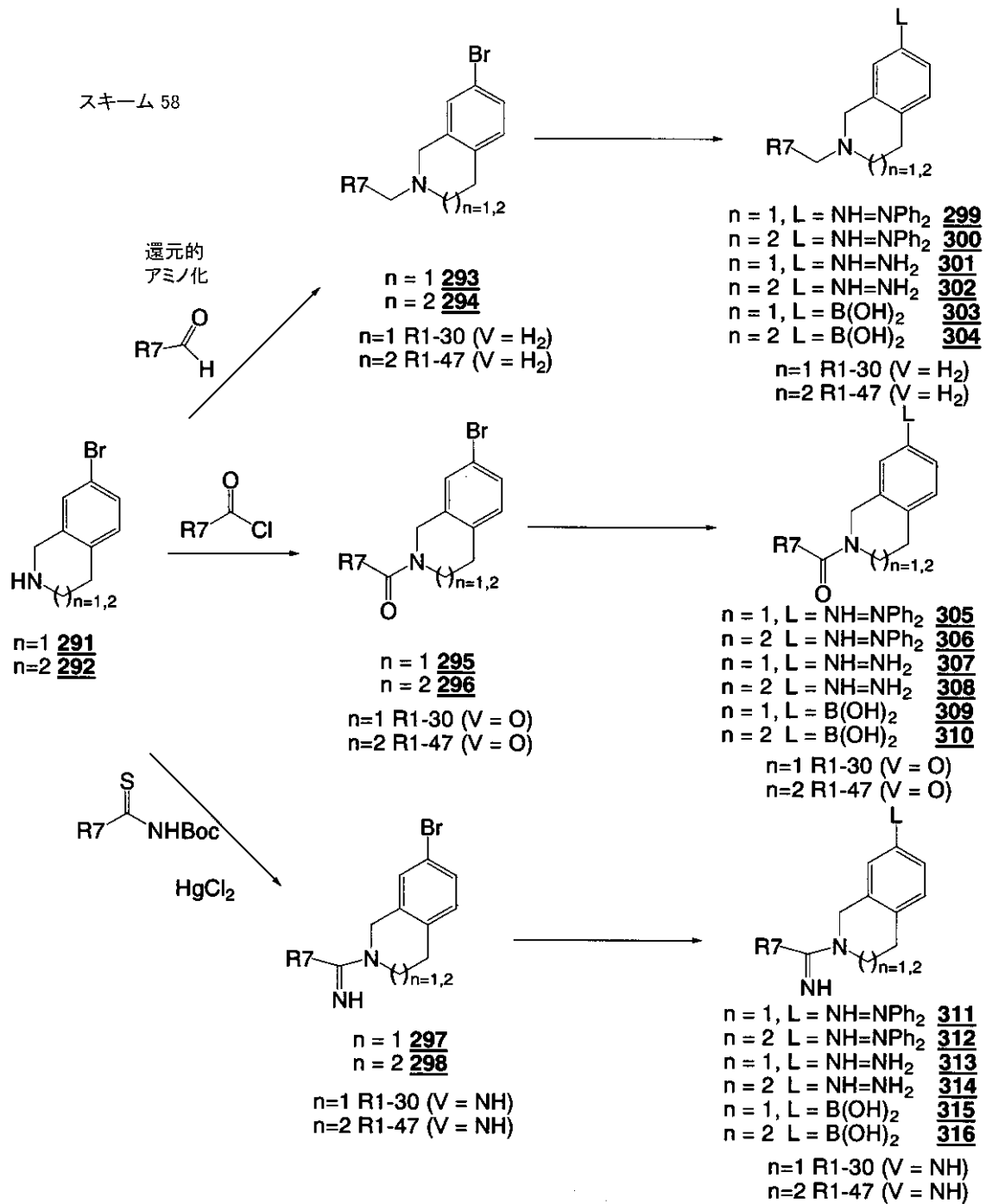
50

3 から 3 1 6 へと変換する。

【 0 5 6 1 】

【 化 1 2 6 】

スキーム 58



【 0 5 6 2 】

A 2 - 7 9 , V 1 及び V 2 = O

V 1 及び V 2 が O である A 2 - 7 9 を含む中間体の合成法をスキーム 59 に示す。Quallich, G. J. らにより報告されている反応方法 (Quallich, G. J. et al, J. Org. Chem. (1998), 63: 4116-4119) を用いて、市販品である出発物 2 - クロロ - 4 - ニトロ安息香酸 3 1 7 とマロン酸ジメチル 3 1 8、ナトリウムメトキシド、触媒量の臭化銅とを反応させ、3 1 9 を得る。標準的な加水分解反応条件下、ジエステル 3 1 9 を二酸 3 2 0 へと変換する。得られた二酸 3 2 0 と標準的なアミン保護基 (例えば、ベンジル基) を含む第一級アミンとを、1 1 5 で反応させ閉環体化合物 3 2 1 を得る。得られた 3 2 1 を接触水素化により還元し、3 2 2 を得る。標準的な合成法、又は前述のスキーム 4 7 で

10

20

30

40

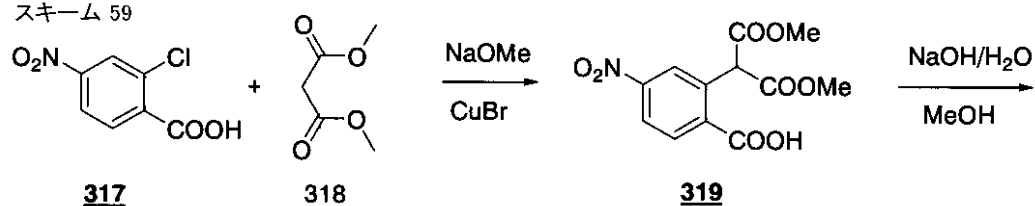
50

示した合成法を利用して、ジオン 3 2 2 をヒドラジン 3 2 3、臭化物 3 2 4、又はホウ酸 3 2 5 へと変換する。

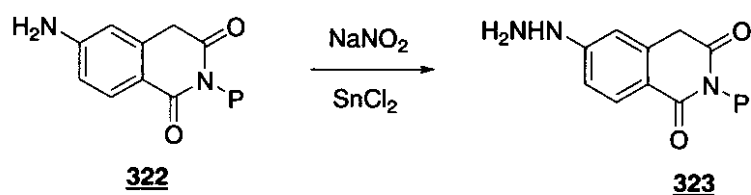
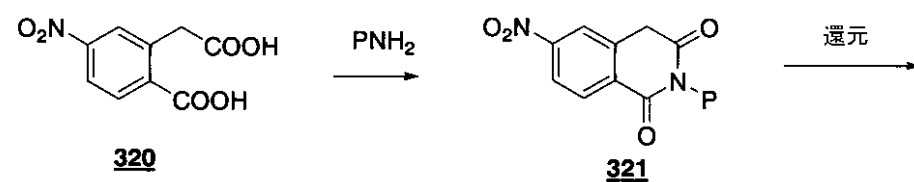
【 0 5 6 3 】

【 化 1 2 7 】

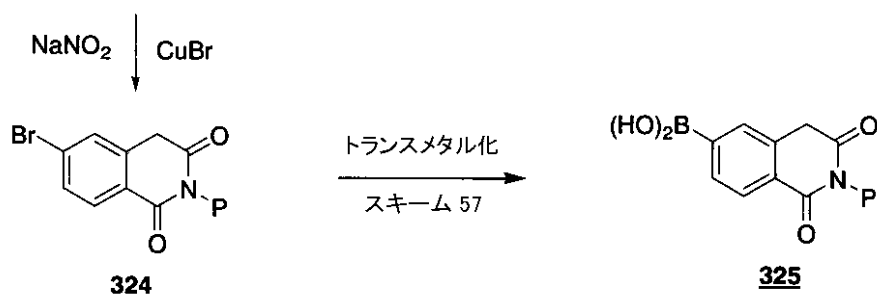
スキーム 59



10



20



30

【 0 5 6 4 】

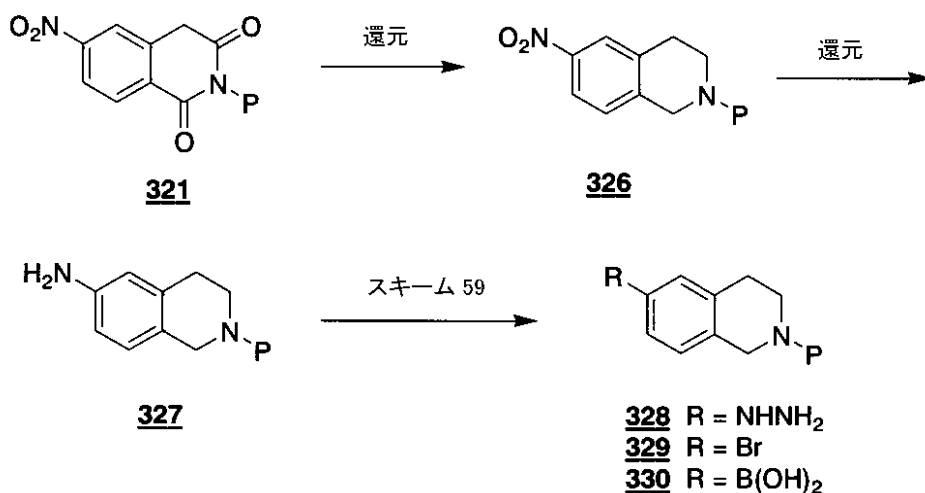
A 2 - 7 9 , V 1 及び V 2 = H 2

V 1 及び V 2 が H₂ である A 2 - 7 9 を含む中間体の合成法をスキーム 60 に示す。三フッ化ホウ素エーテルの存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いた 3 2 1 (スキーム 59 参照) の還元反応により、テトラヒドロイソキノリン 3 2 6 を得る。3 2 6 のニトロ基を接触水素化により還元し、3 2 7 を得る。前述のスキーム 59 で示した方法を利用して、中間体 3 2 7 をヒドラジン 3 2 8、臭化物 3 2 9、又はホウ酸 3 3 0 へと変換する。

【 0 5 6 5 】

【化 1 2 8】

スキーム 60



10

【0 5 6 6】

A 2 - 7 9 V 1 = O、V 2 = H₂

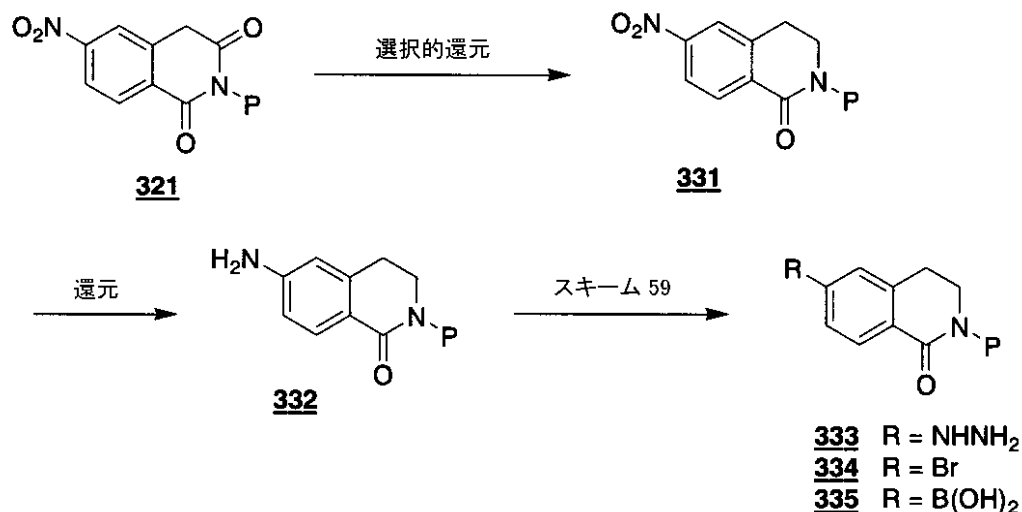
V1がO及びV2がH₂であるA2-79を含む中間体の合成法をスキ-ム61に示す。トリフルオロ酢酸の存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いてPが標準的なアミノ保護基である321（スキ-ム59参照）の選択的な還元処理により、ラクタム331を得る。（Snow, R. J. et al, J. Org. Chem., (2002), 45:3394-3405）。得られた331のニトロ基を接触水素化により還元し、332を得る。前述のスキ-ム59で示された方法を利用して、中間体332をヒドラジン333、臭化物334、又はホウ酸335へと変換する。

20

【0 5 6 7】

【化 1 2 9】

スキーム 61



30

40

【0 5 6 8】

A 2 - 7 9、V 1 = H₂、V 2 = O

Tamura, Y. らによって報告されている方法(Synthesis 1981, 534-537)を用いたスキ-ム62は、V1がH₂でV2がOであるA2-79を含む中間体の合成法を示す。市販品である出発物336をアセチルクロライドで保護し、337を得る。中間体337を-(メチルチオ)-アセチルクロライドで処理し338を得る。3-クロロ過安息香酸を用いて338を酸化し、スルホキシド339を得る。p-トルエンスルホン酸を用いてスルホキシド339を処理し、ラクタム340を得る。ラクタム340とラネ-ニック

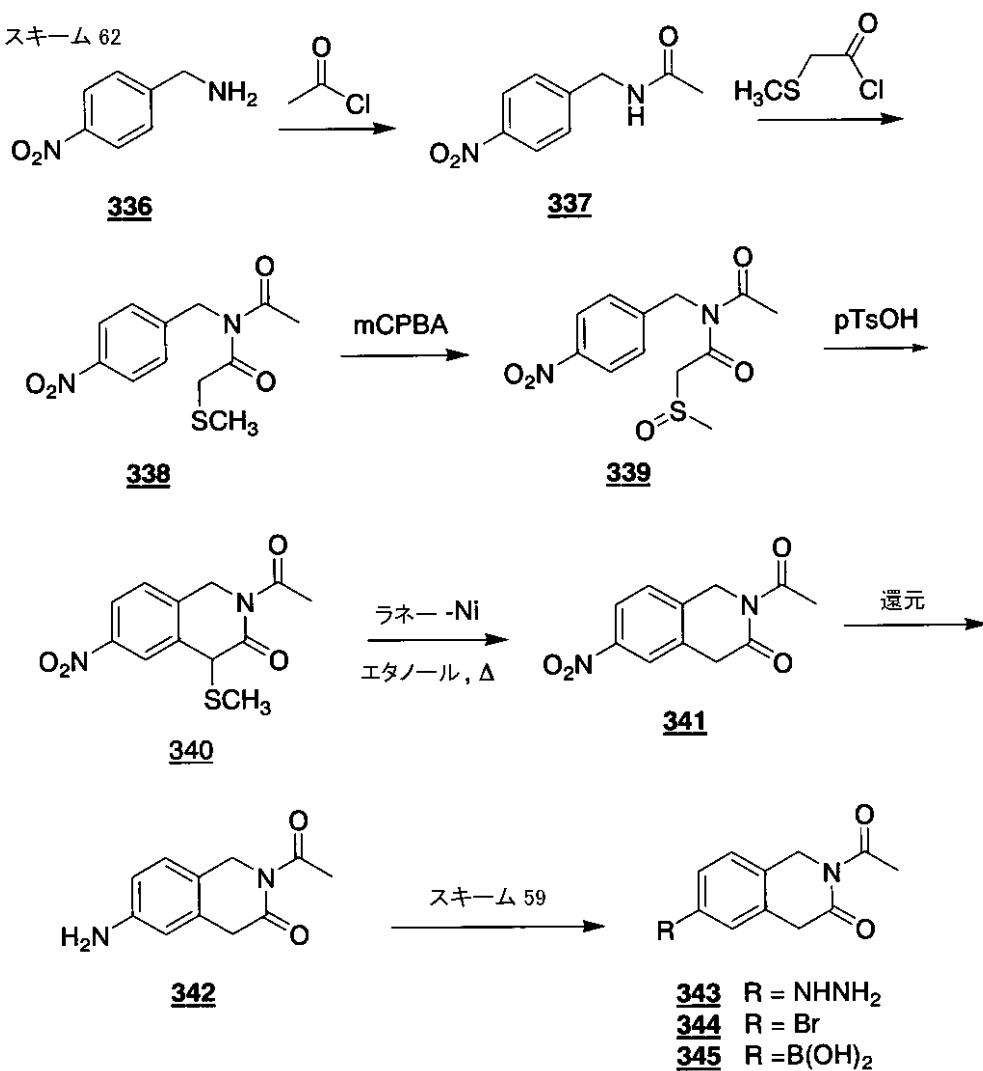
50

ルとを反応させ、ジヒドロイソキノリノン 341 を得る。得られた 341 のニトロ基を接触水素化により還元し、アミン 342 を得る。前述のスキーム 59 で示した方法を利用し、中間体 342 をヒドラジン 343、臭化物 344、又はホウ酸 345 へと変換する。

【0569】

【化130】

スキーム 62



10

20

30

【0570】

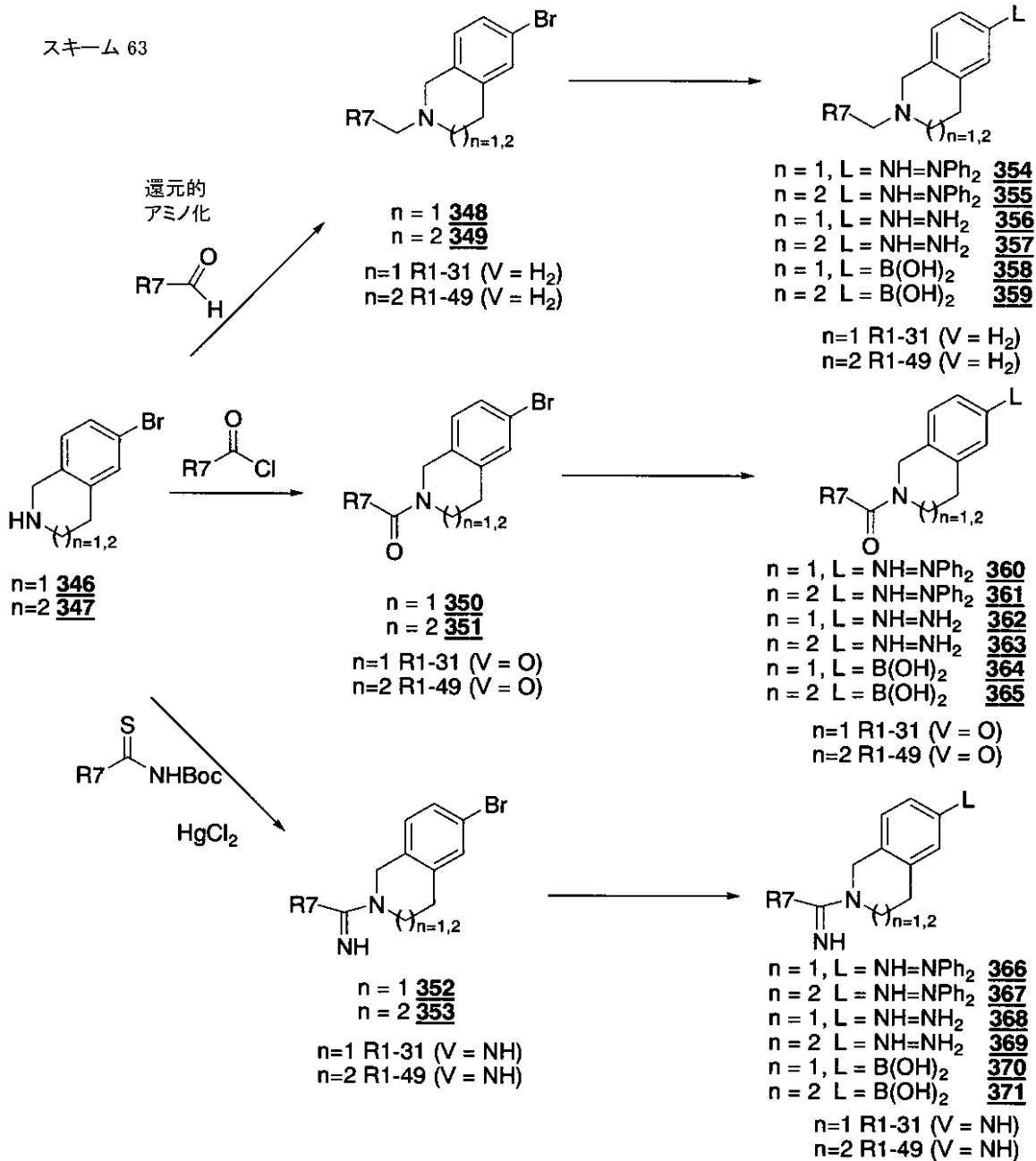
A2 - 79 及び A2 - 101、V1 及び V2 = H₂

V1 及び V2 が H₂ である A2 - 79 又は A2 - 101 を含む中間体の合成法をスキーム 63 に示す。前述のスキーム 57 に示した方法を用いて、346 及び 347 を中間体 348 から 371 へと変換する。

【0571】

【化 1 3 1】

スキーム 63



【 0 5 7 2】

A 2 - 8 0 及び A 2 - 1 0 2 V = H₂

V が H₂ である A 2 - 8 0 又は A 2 - 1 0 2 を含む中間体の合成法をスキーム 64 に示す。前述のスキーム 57 に示した方法を用いて、3 7 2 及び 3 7 3 を中間体 3 7 4 から 3 9 7 へと変換する。

【 0 5 7 3】

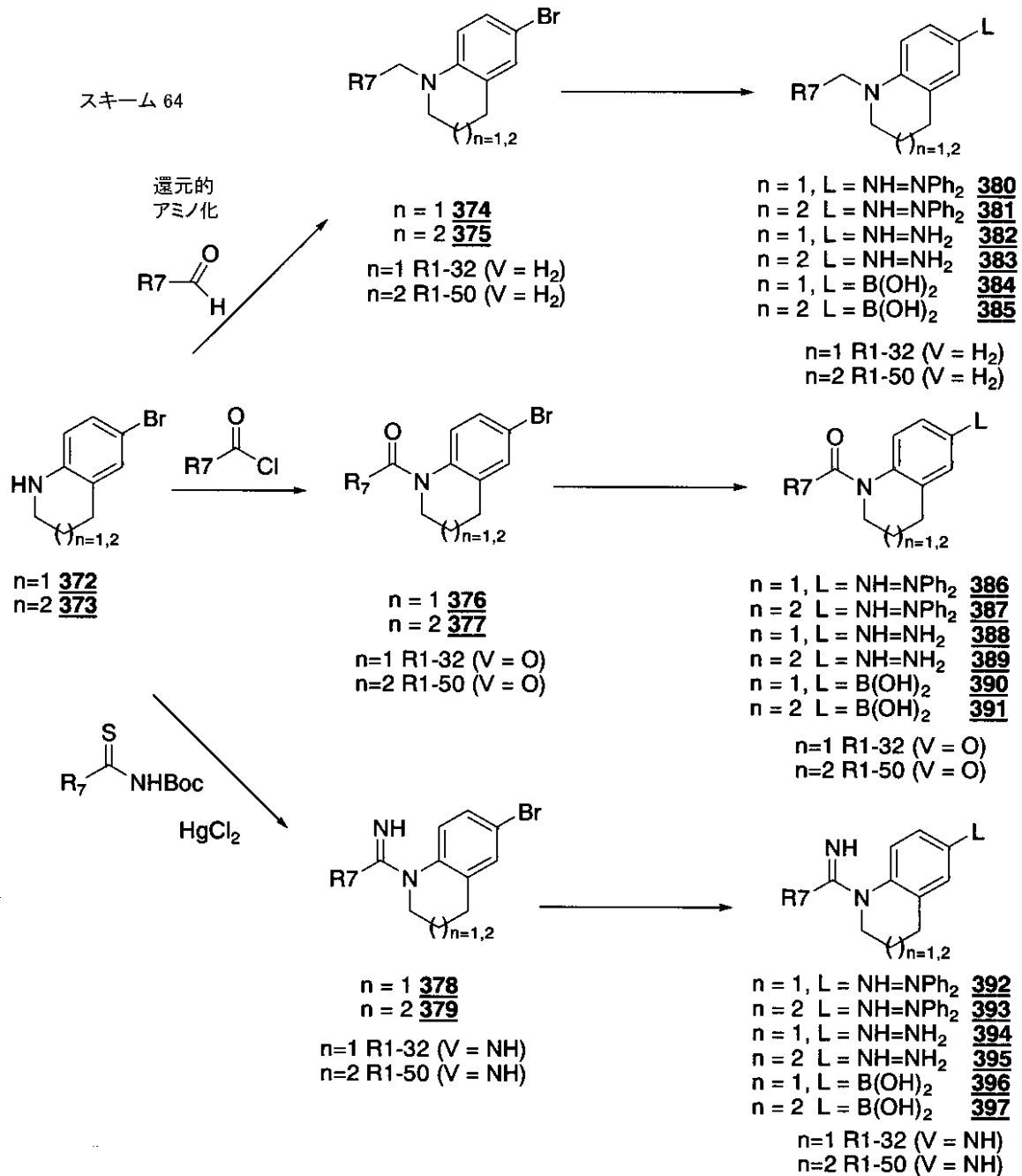
10

20

30

40

【化 1 3 2】



【 0 5 7 4】

A 2 - 8 0 $V = O$

A 2 - 8 0 ($V = O$)を含む中間体の合成法をスキーム 65 に示す。4 - ニトロアニリン 398 のアクリレ - ト化後、塩化アルミニウムを用いてフリ - デル - クラフトアルキル化反応を行い、400を得る (Zhang et. al Huaxue Yanjiu Yu Yingyong, 2002, 14(5), 618-619; Zhang et. al Huaxue Yanjiu Yu Yingyong, 2003, 17(5), 534-529)。前述のスキーム 53 及び 54 で示された同様の方法を用いて、400のニトロ基を変換し、ヒドラジン 401 及びヨウ化物 402 を得る。最後に、標準的な条件下、水素化アルミニウムリチウムを用いて 401 及び 402 のアミド基を還元し、中間体 A 2 - 8 0 ($V = H_2$) を得る。

【 0 5 7 5】

10

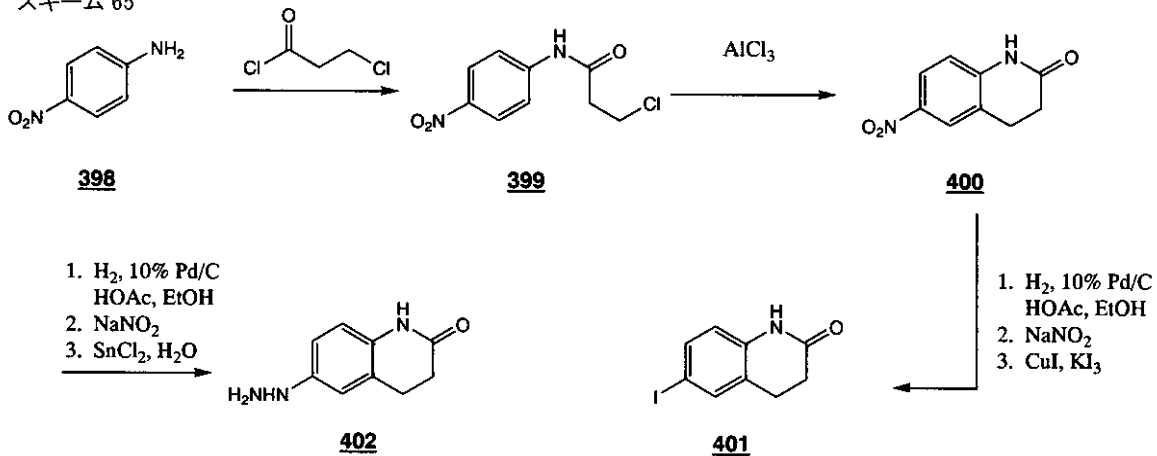
20

30

40

【化 1 3 3】

スキーム 65



10

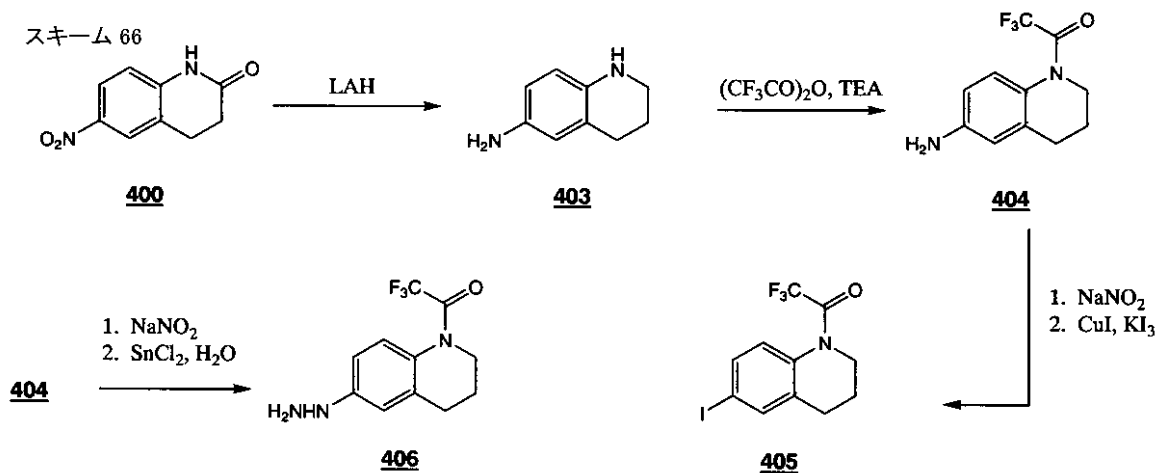
【0 5 7 6】

また、水素化アルミニウムリチウムを用いて400を還元し403を得て、さらに保護トリフルオロアセトアミド(404)へと変換する。前述のスキーム53に示した方法を用いて、得られた404をヒドラジン(405、R18、V=H2)又はヨウ化物(406、R18、V=H2)(スキーム66)へと変換する。

【0 5 7 7】

【化 1 3 4】

スキーム 66



30

【0 5 7 8】

A2-81及びA2-103

A2-81又はA2-103を含む中間体の合成法をスキーム67に示す。407及び408(スキーム54参照)は、ジオキササン中、ラヴェッソン試薬を用いて対応するチオラクタム409及び410へと変換される、または、テトラフルオールホウ酸トリメチルオキソニウムを用いてイミノエステル409又は410へと変換される。メタノール又はジオキササンなどの適切な溶媒中、第一級アミン(ひとつのR4がHの場合)又は第二級アミンを用いた加熱条件下、置換反応を行いアミジン413及び414を得る。塩化水銀の添加により、チオラクタムからの置換が促進される。Haddadらによって報告(Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2171-2173)されているように、パラジウム触媒存在下、臭化物とベンゾフェノンヒドラゾンとを反応させ、415及び416を得る。415及び416は適切なA1中間体との反応に利用される。また、必要に応じて、初めに酸性条件下で加水分解されヒドラジン417及び418へと変換される。ホウ酸を用いて413及び414の臭化物を置換し、419及び420を得る。アニジン構造で適切に保護した後、臭化物をグリニャール試薬のような有機金属種へと変換した。さらにホウ酸トリメチルと反応させ、酸加水分解処理し419及び420を得る。R4又はR5により有機金属種が使用

40

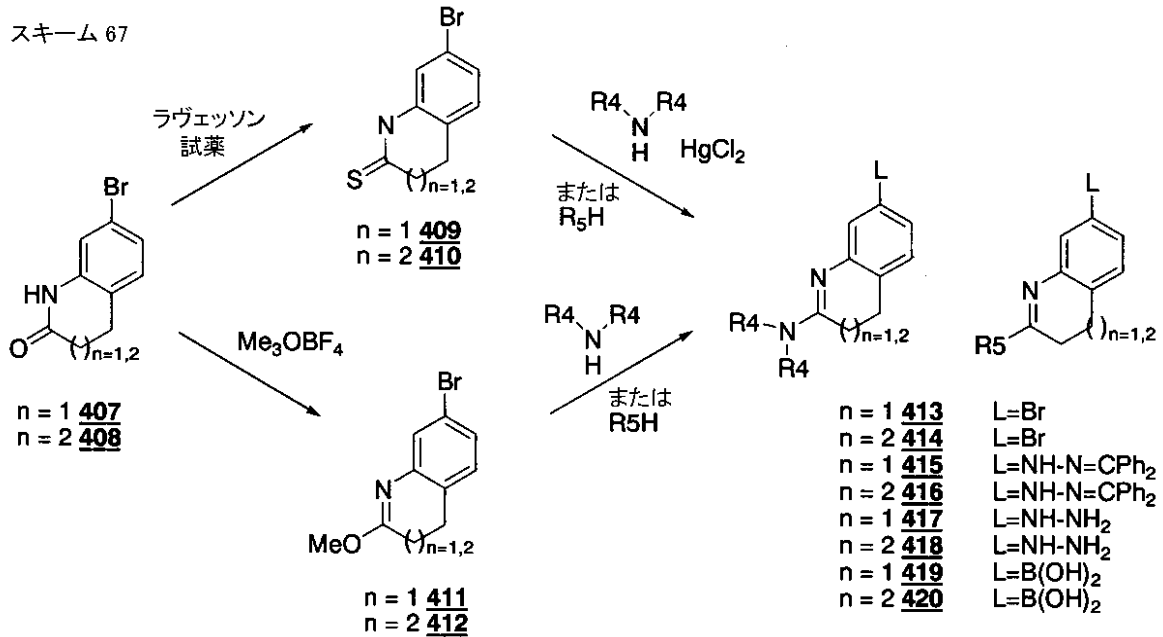
50

できない場合は、ビス(ピナコラト)ニホウ素及びジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムを用いて臭化物から穏やかにホウ酸化合物を得る。

【0579】

【化135】

スキーム 67



10

20

【0580】

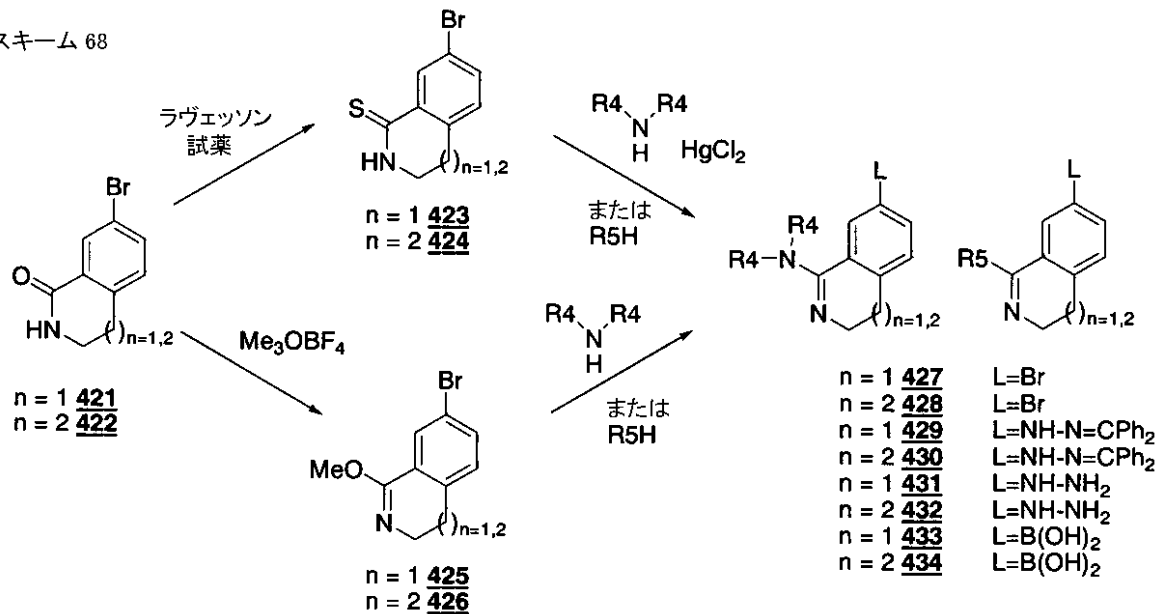
A2-82及びA2-104

A2-82又はA2-104を含む中間体の合成法をスキーム68に示す。前述のスキーム67で示した方法を利用して、421及び422(スキーム55)を中間体423から434へと変換する。

【0581】

【化136】

スキーム 68



30

40

【0582】

A2-83及びA2-105

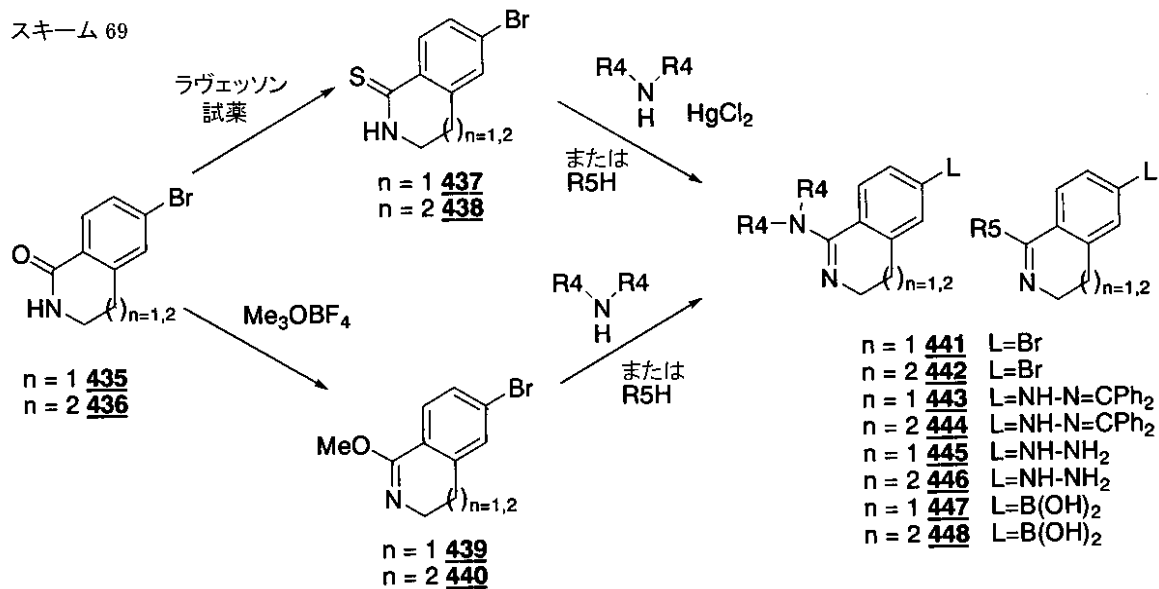
A2-83又はA2-105を含む中間体の合成法をスキーム69に示す。前述のスキーム67で示した方法を使用して、435及び436を中間体437から448へと変換する。

50

【 0 5 8 3 】

【 化 1 3 7 】

スキーム 69



10

【 0 5 8 4 】

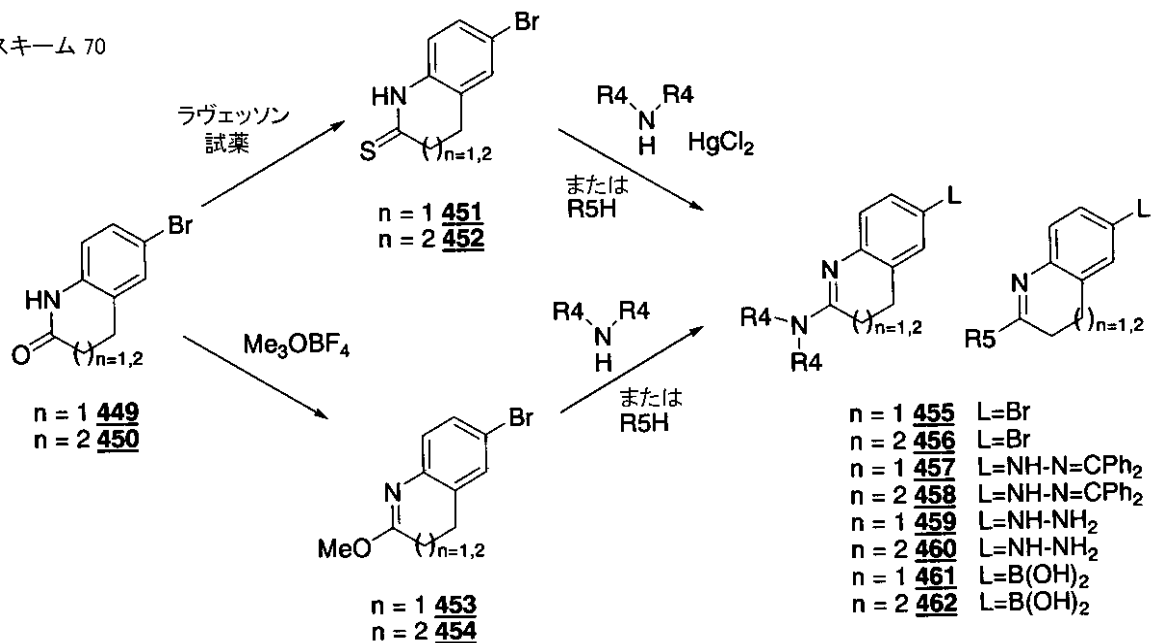
A 2 - 8 3 及び A 2 - 1 0 6

A 2 - 8 4 又は A 2 - 1 0 6 を含む中間体の合成法をスキーム 70 に示す。前述のスキーム 67 で示した方法を使用して、4 4 9 及び 4 5 0 を中間体 4 5 1 から 4 6 2 へと変換する。

【 0 5 8 5 】

【 化 1 3 8 】

スキーム 70



30

40

【 0 5 8 6 】

A 2 - 8 4 及び A 2 - 8 6

A 2 - 8 5 又は A 2 - 8 6 を含む中間体の合成法をスキーム 71 に示す。4 6 3 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸) はエナンチオマー体又はラセミ体として市販で入手できる。硫酸及び硝酸カリウムを用いた 4 6 3 のニトロ化により、6-及び7-ニトロ化合物 4 6 4 及び 4 6 5 の混合物を得る。文献 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 10, 3529-3544) によると、誘導体の結晶化によりこれらの化合物はそれぞれに分離される。標準的なアミン保護基を用いて N 位の保護を行い、4 6 6 及び 4 6 7 をそれ

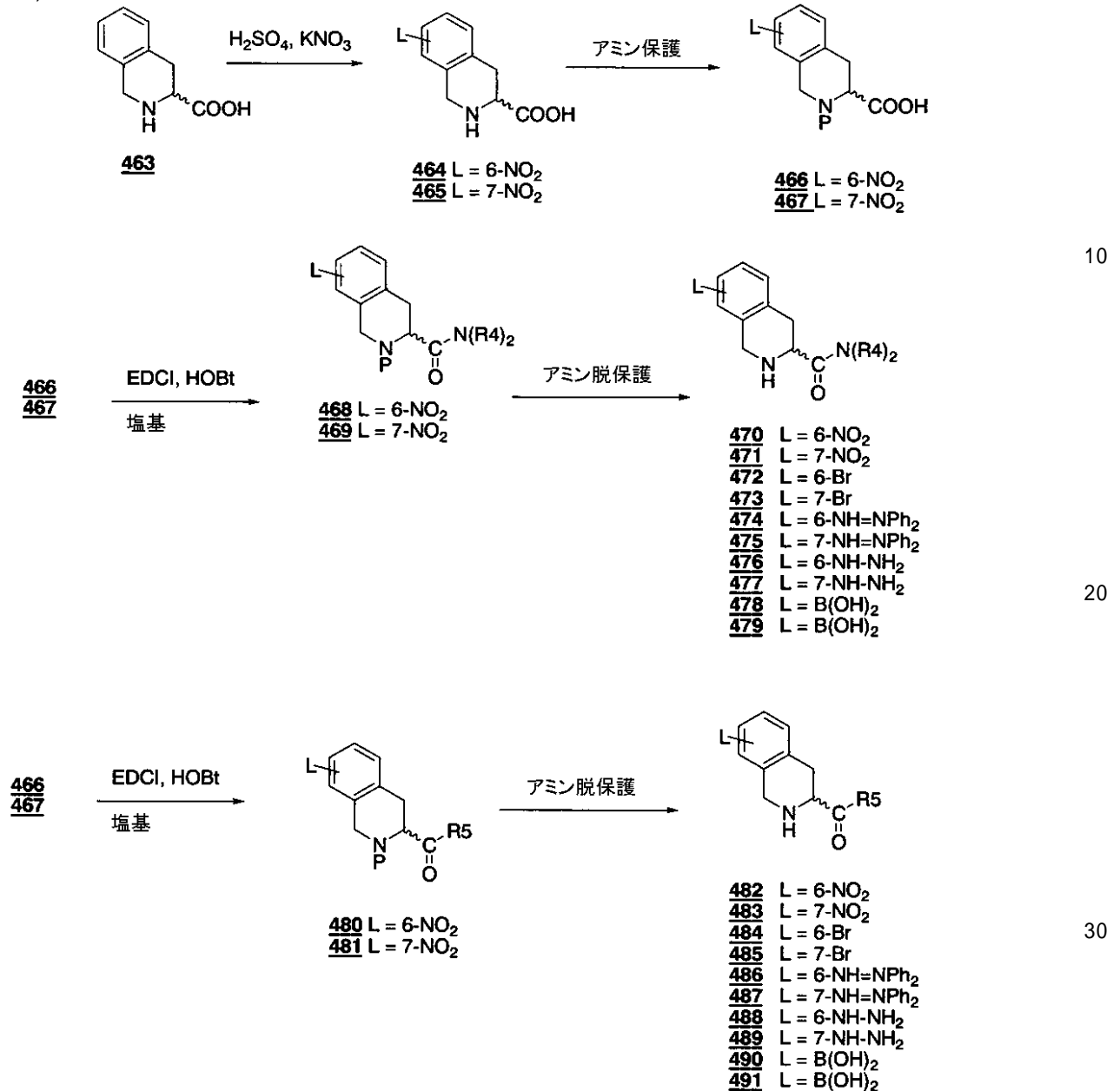
50

ぞれ得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン、存在下、酸活性剤、好ましくは塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、を用いたアミンHN(R4)₂又はHR5(スキム71参照)と466又は467との反応によりアミド基を形成させ、アミド468、469、480、及び481を得る。アミン保護基の脱離によりニトロ化合物470、471、482、及び483を得る。臭化物472、473、484及び485は、ニトロ基の水素化、さらにジアゾ化/臭化銅反応操作を介したサンドマイヤ-反応により得られる。Haddadらにより報告(Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2171-2173)されているように、ベンゾフェノンヒドラゾンを用いたパラジウム触媒によるプロモ置換反応により、474、475、486及び487を得る。474、475、486及び487は適切なA1を含む中間体との反応に利用される。また、必要に応じて、初めに酸性条件下で加水分解されヒドラジン476、477、488及び489へと変換される。ホウ酸を用いて470、471、482及び483のプロモ基を置換し、478、479、490及び491を得る。臭化物をグリニャール試薬のような有機金属種へと変換し、さらにホウ酸トリメチルと反応させ、酸加水分解処理し478、479、490、及び491を得る。R4又はR5の官能基により有機金属種が使用できない場合は、ビス(ピナコラト)ニホウ素及びジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムを用いて臭化物から穏やかにホウ酸化合物を得る。

【0587】

【化 1 3 9】

スキーム 71



【0588】

A 2 - 9 5

A 2 - 9 5 を含む中間体の合成法をスキーム 72 に示す。使用可能なアルデヒド R 3 - C H O と トリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いて、市販品である置換安息香酸 4 9 2 の還元的アミノ化を行い、4 9 3 を得る。4 9 2 又は 4 9 3 のニトロ基の還元によりアミン 4 9 4 及び 4 9 9 を得る。W O 0 4 / 0 4 1 2 7 4 0 で報告されているように、N O₃ アニオンを用いた処理により 4 9 4 又は 4 9 9 をベンゾトリアゾール 4 9 5 又は 5 0 0 へと変換する。前述のスキーム 4 7 で示された反応を利用して、4 9 5 又は 5 0 0 を置換アミン 4 9 6 若しくは 5 0 1、ヒドラジン 4 9 7 若しくは 5 0 2、又は、ハライド 4 9 8 若しくは 5 0 3 へと変換する。

【0589】

10

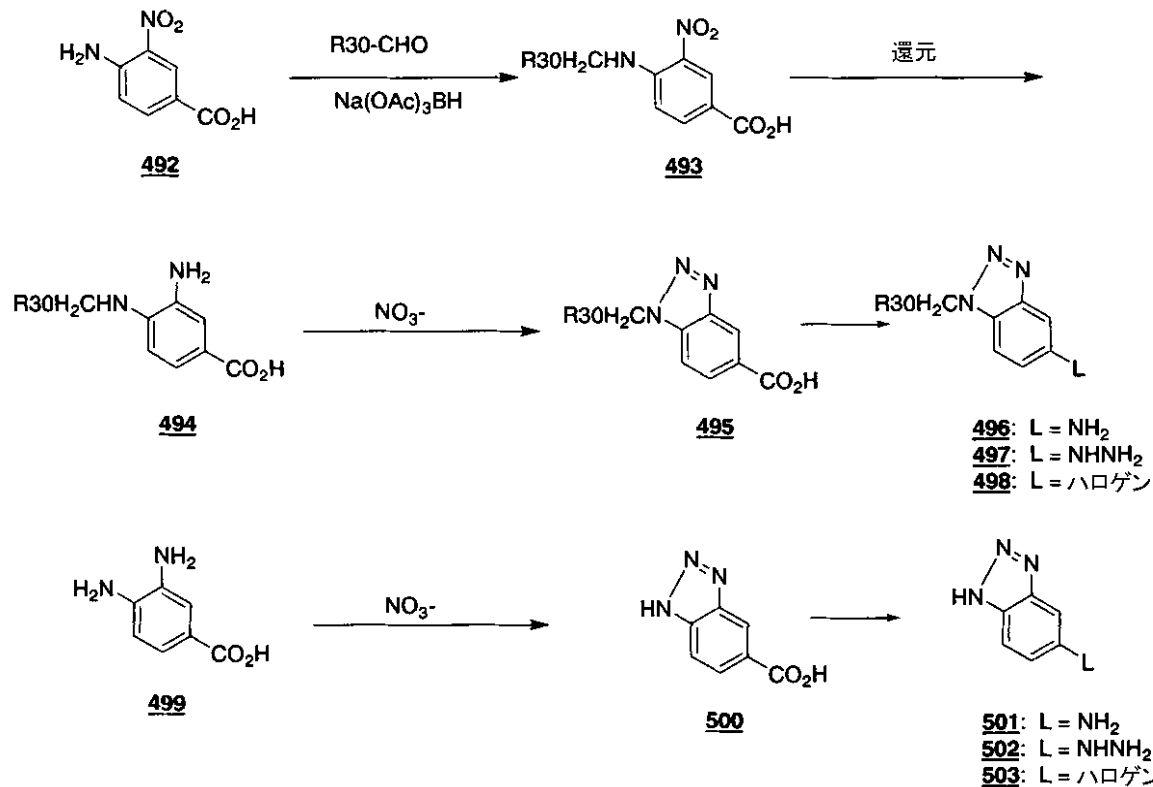
20

30

40

【化 1 4 0】

スキーム 72



【 0 5 9 0】

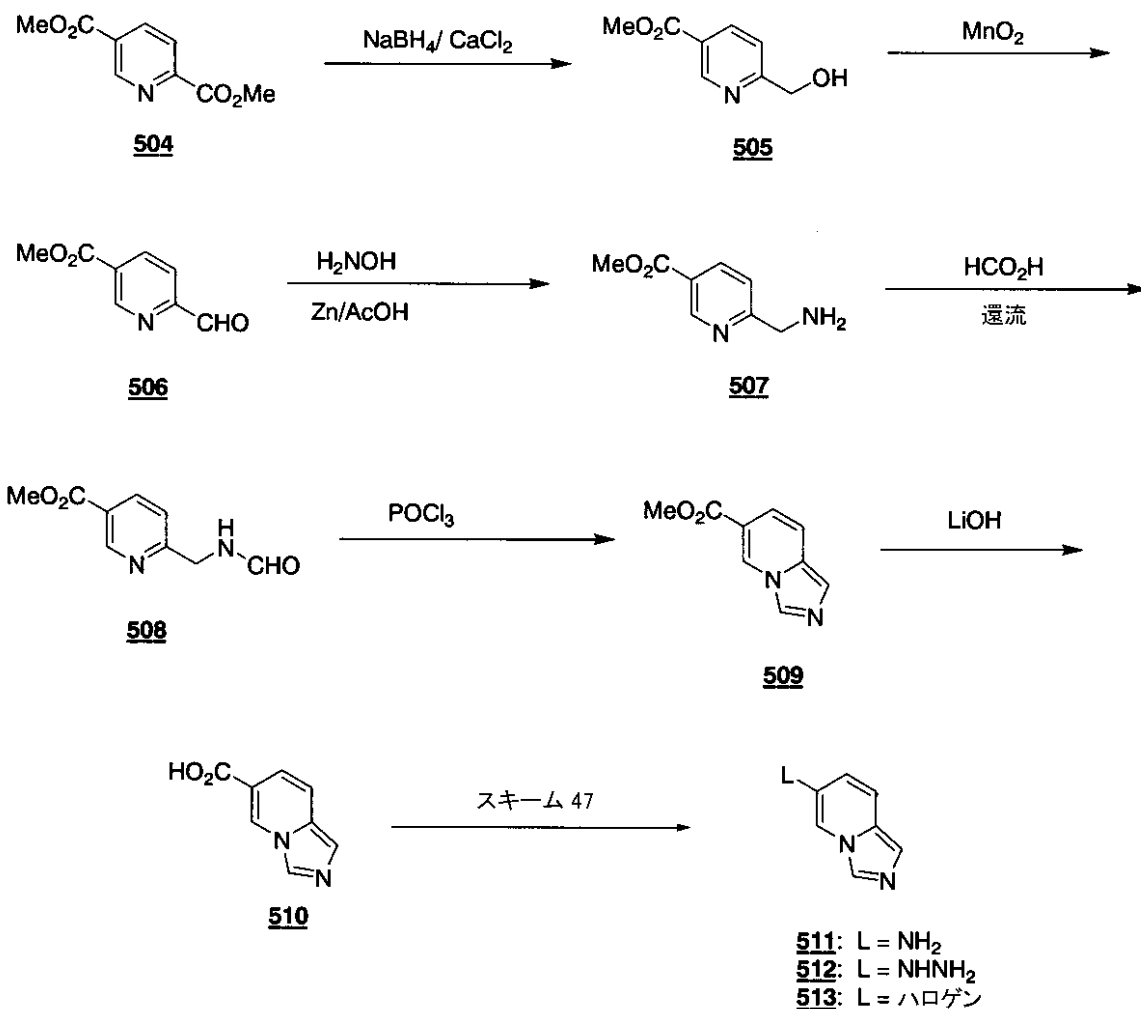
A 2 - 9 6

A 2 - 9 6 を含む中間体の合成をスキーム 73 に示す。水素化ホウ素ナトリウム / 塩化カルシウムと市販品であるピリジンジエステル 5 0 4 とを反応させ、選択的に還元処理された 5 0 5 を得る (P. Potier et al. Tetrahedron 1975, 31, 419-422)。好ましくは酸化モリブデンを用いて、5 0 5 のアルコ - ル基を酸化してアルデヒド 5 0 6 を得る。5 0 6 をオキシム化し、亜鉛 / 酢酸を用いて還元処理し、ピリジンメタンアミン 5 0 7 を得る (M. Ohta et al. Chem. Pharm. Bull. 1996, 44 (5), 991-999)。中間体 5 0 7 をホルムアミド 5 0 8 へと変換し、その後塩化ホスホリルを用いた環化脱水反応によりイミダゾピリジンエステル 5 0 9 を得る (Q. Li et al. Bioorg. Med. Chem Lett. (2002) 12, 465 - 469)。エステル 5 0 9 の加水分解により酸 5 1 0 を得る。前述のスキーム 47 で示された方法を用いて、酸 5 1 0 をアミン 5 1 1、ヒドラジン 5 1 2、又はハライド 5 1 3 へと変換する。

【 0 5 9 1】

【化 1 4 1】

スキーム 73



【 0 5 9 2 】

A 2 - 9 7

A 2 - 9 7 を含む中間体の合成法をスキーム 74 に示す。Can. J. Chem. (1988) 66: 420-428 の報告に従い、R 3 2 が保護された又は保護されていない Z 1 部分の定義と同一の置換基である使用可能な 3 - アクリルピリジン 5 1 4 を、2 - クロロピリジン 5 1 5 へと変換する。R 3 3 が保護された又は保護されていない Z 4 部分の定義と同一である種々のヒドラジンを用いて、5 1 5 のクロロ基の置換反応を行う。更に系中での環化反応により、ピラゾイルピリジン 5 1 6 を得る。標準的な反応条件下、5 1 6 のニトロ化により 5 1 7 を得て、その後還元処理し、アミノ置換ピラゾイルピリジン 5 1 8 を得る。前述のスキーム 4 1 で示された方法に従い、5 1 8 をヒドラジン 5 1 9 又はハライド 5 2 0 へと変換する。

【 0 5 9 3 】

10

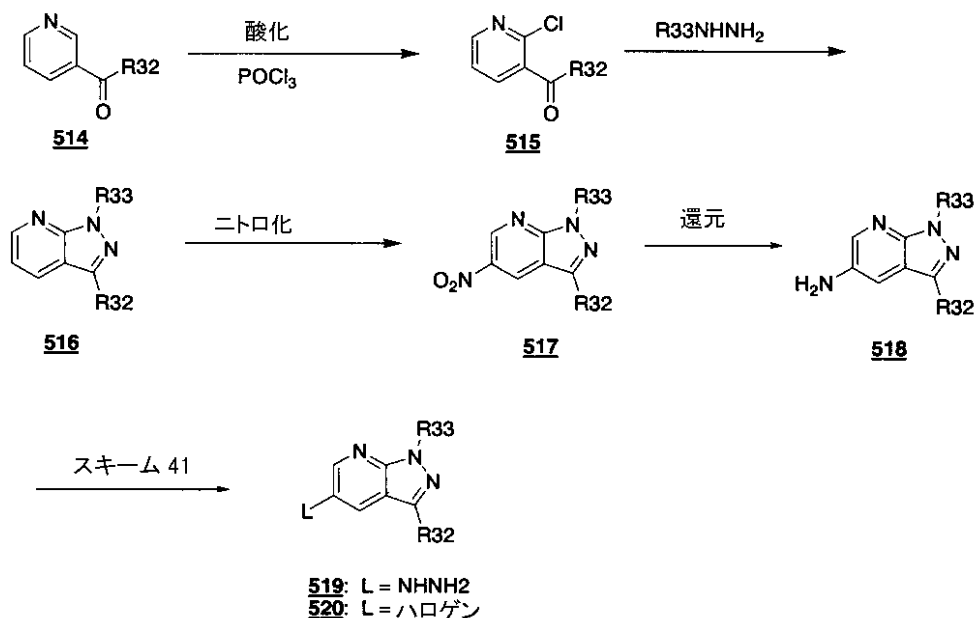
20

30

40

【化 1 4 2】

スキーム 74



10

【0 5 9 4】

20

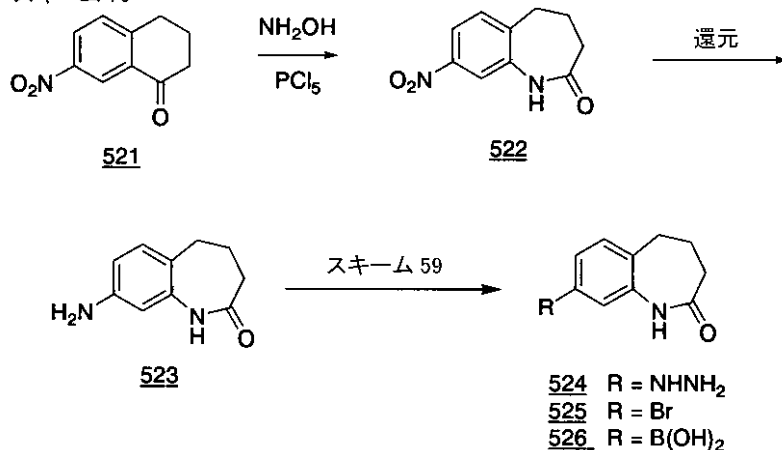
A 2 - 9 8、V = O

V が O である A 2 - 9 8 を含む中間体の合成法をスキーム 75 に示す。市販品である出発物 7 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 (2 H) - オン 5 2 1 とヒドロキシアミンを反応させ、その後五塩化リンで処理し、ラクタム 5 2 2 を得る。接触水素化により 5 2 2 のニトロ基を還元し、アミン 5 2 3 を得る。前述のスキーム 5 9 で示された方法を用いて、アミノベンゾアゼピノン 5 2 3 をヒドラジン 5 2 4、臭化物 5 2 5 又はホウ酸 5 2 6 へ変換する。

【0 5 9 5】

【化 1 4 3】

スキーム 75



30

40

【0 5 9 6】

A 2 - 9 8、V = H₂

V が H₂ である A 2 - 9 8 を含む中間体の合成法をスキーム 76 に示す。好ましくはジボラン、ボラン、テトラヒドロフラン、又はボラン、ジメチル硫黄を用いて 5 2 2 (スキーム 75 参照) を還元し、5 2 7 を得る。続いて、塩基、好ましくはトリエチルアミン (TEA)、存在下、得られた 5 2 7 とトリフルオロ酢酸無水物とを反応させ、トリフルオロアセトアミド (5 2 8) を得る。接触水素化により 5 2 8 のニトロ基を還元し、アミン 5 2 9 を得る。その後、前述のスキーム 5 9 で示された方法により、5 2 9 をヒドラジン 5

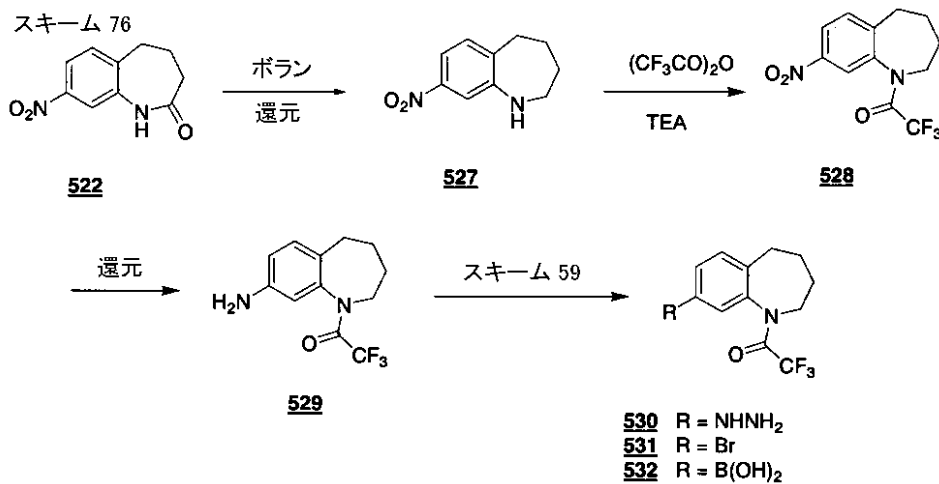
50

30、臭化物 531 及び / 又はホウ酸 532 へと変換する。

【 0 5 9 7 】

【 化 1 4 4 】

スキーム 76



10

【 0 5 9 8 】

A 2 - 9 9、V 1 及び V 2 = O

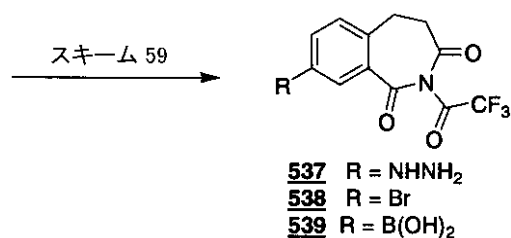
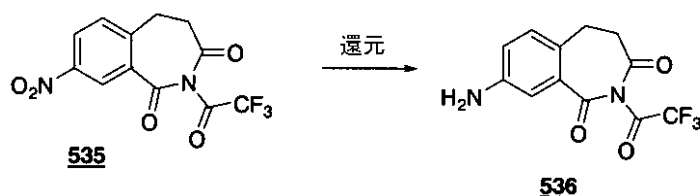
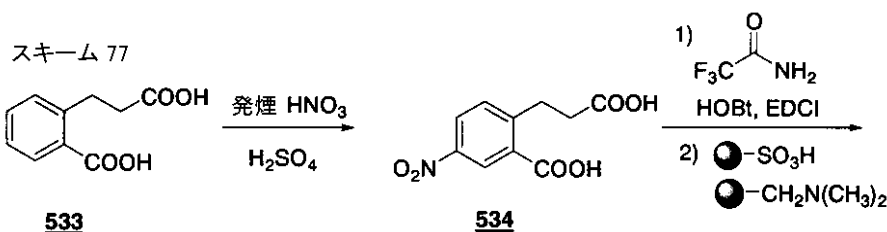
V 1 及び V 2 が O である A 2 - 9 9 を含む中間体の合成法をスキ - ム 7 7 に示す。市販品である出発物 2 - (2 - カルボキシエチル) 安息香酸 533 と発煙硝酸を反応させ、ニトロ安息香酸 534 を得る。塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ル存在下、トリフルオロアセトアミドを用いてニトロ安息香酸 534 を処理し、環化イミド 535 を得る (Nazar, F. et al, Tetrahedron Lett., (1999), 40: 3697-3698)。副生成物や過剰の試薬は、スルホン酸置換樹脂とタ - シャリ - アミン置換樹脂との混床により取り除かれる (Flynn, D. L. et al, J. Am. Chem. Soc., (1997), 119: 4874-4881)。接触水素化による 535 のニトロ基の還元により、アミン置換ベンゾアゼピンジオン 536 を得る (Snow, R. J. et al, J. Org. Chem., (2002), 45: 3394-3405)。前述のスキ - ム 5 9 で示された方法を用いて、ベンゾアゼピンジオン 536 をヒドラジン 537、臭化物 538、又はホウ酸 539 へと変換する。

20

【 0 5 9 9 】

30

【化 1 4 5】



【0 6 0 0】

V1及びV2がOであるA2-99を含む中間体の別合成法をスキーム78に示す。市販品である出発物2-クロロ-5-ニトロ安息香酸540とビニルトリ-n-ブチルスズとをスティルクロスカップリング反応させ、541を得る(Littke, A. F. et al, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., (1999), 38: 2411-2413)。中間体541と塩化チオニルとを反応させ、さらに標準的なアミン保護基(例えば、ベンジルアミン)を含む第一級アミンと反応させアミド542を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン(TEA)、存在下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような酸活性剤を用いて542とアクリル酸を反応させ、ジエン543を得る。グラップス触媒を用いた543の閉環メタセシス(RCM)反応により、ベンゾアゼピンジオン544を得る。接触水素化により544を還元し、545を得る(Knobloch, K. et al, European J. of Org. Chem., (2001), 17: 3313-3332)。前述のスキーム77で示された方法を用いて、中間体545をヒドラジン546、臭化物547、又はホウ酸548へと変換する。また、好ましくは塩化錫を用いて、中間体544のニトロ基を還元し、環上の炭素-炭素結合が不飽和であるアミノ置換ベンゾアゼピンジオン549を得る。前述のスキーム77で示された方法を用いて、中間体549をヒドラジン550、臭化物551、又はホウ酸552へと変換する。

【0 6 0 1】

10

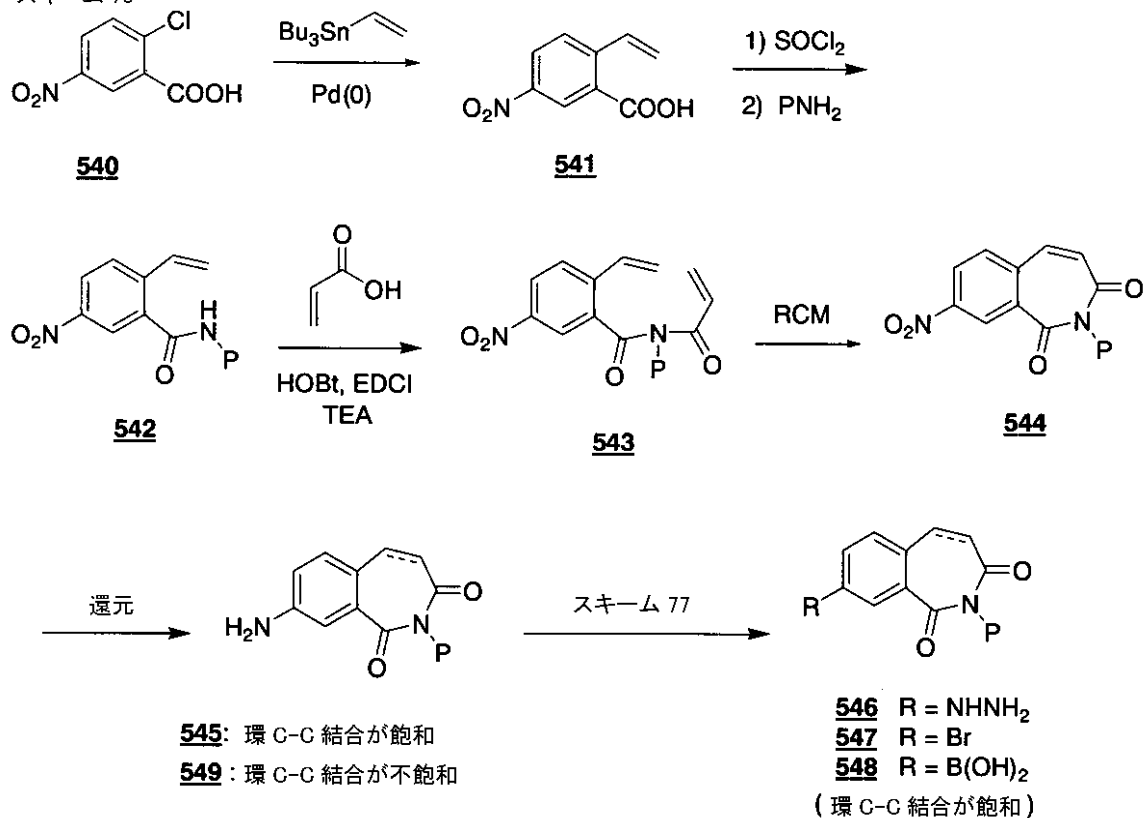
20

30

40

【化 1 4 6】

スキーム 78



10

20

【 0 6 0 2】

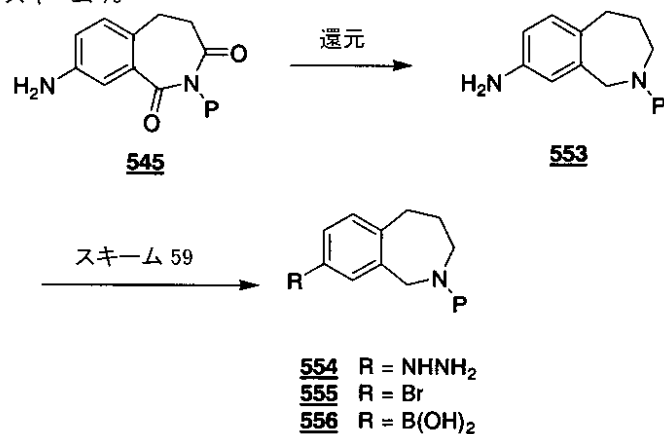
A 2 - 9 9、V 1 及び V 2 = H₂

V1及びV2がH₂であるA 2 - 9 9を含む中間体の合成法をスキーム 7 9 に示す。水素化アルミニウムリチウムを用いた 5 4 5 の還元により、ベンゾアゼピン 5 5 3 を得る。前述のスキーム 5 9 で示された方法を用いて、5 5 3 をヒドラジン 5 5 4、臭化物 5 5 5、又はホウ酸 5 5 6 へと変換する。

【 0 6 0 3】

【化 1 4 7】

スキーム 79



40

【 0 6 0 4】

50

A 2 - 9 9、V 1 = O、V 2 = H₂

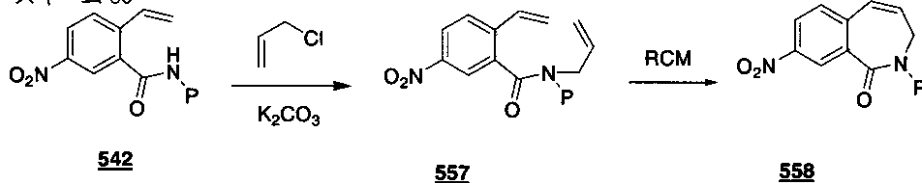
V1がOであり、V 2がH₂である A 2 - 9 9 を含む中間体の合成法をスキ - ム 8 0 に示す。塩化アリルを用いて、P がパラメトキシベンジル (PMB) 又はBOC保護基である 5 4 2 をアリル化し、RCM前駆体 5 5 7 を得る。グラブス触媒を用いた 5 5 7 の閉環メタセシス反応により、テトラヒドロベンゾアゼピネノン 5 5 8 を得る。接触水素化による 5 5 8 の環上の炭素 - 炭素結合及びニトロ基の還元によって、5 5 9 を得る (Knobloch, K. et al, European J. of Org. Chem., (2001), 17: 3313-3332)。前述のスキ - ム 7 7 で示された方法を用いて、5 5 9 をヒドラジン 5 6 0、臭化物 5 6 1、又はホウ酸 5 6 2 へと変換する。また、好ましくは塩化錫を用いた中間体 5 5 8 のニトロ基の還元により、環上の炭素 - 炭素結合が不飽和であるアミン置換ベンゾアゼピンジオン 5 6 3 を得る。前述のスキ - ム 7 8 で示された方法を用いて、中間体 5 6 2 をヒドラジン 5 6 4、臭化物 5 6 5、又はホウ酸 5 6 6 へと変換する。

10

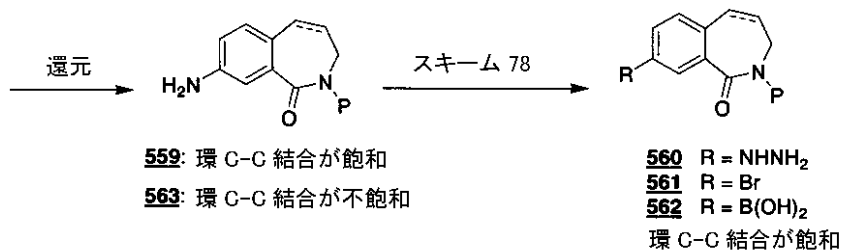
【 0 6 0 5 】

【 化 1 4 8 】

スキーム 80



20



564: R = NHNH₂

565: R = Br

566: R = B(OH)₂

環 C-C 結合が不飽和

30

【 0 6 0 6 】

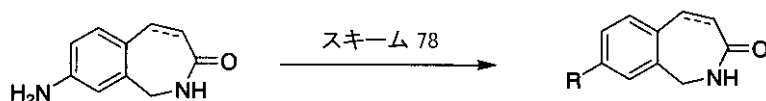
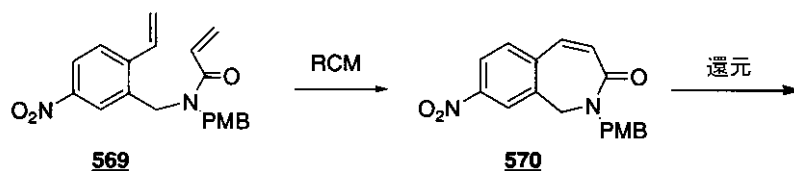
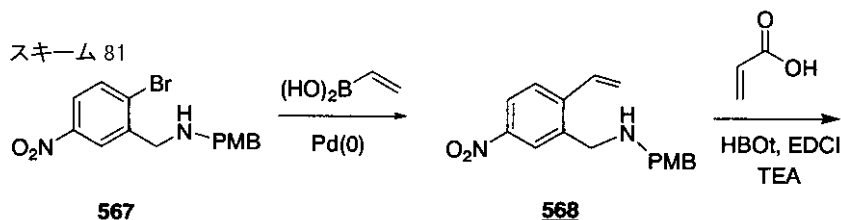
A 2 - 9 9、V 1 = H₂、V 2 = O

V1がH₂及びV 2がOである A 2 - 9 9 を含む中間体の合成法をスキ - ム 8 1 に示す。鈴木パラジウム触媒を用いて、出発物である N - PMB によって保護された 2 - プロモ - 5 - ニトロベンジルアミン 5 6 7 とビニルボロン酸とを反応させ 5 6 8 を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン (TEA)、存在下、酸活性剤、好ましくは塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド / 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて 5 6 8 とアクリル酸を反応させ、5 6 9 を得る。グラブス触媒を用いた 5 6 9 の閉環メタセシス反応によりジヒドロベンゾアゼピネオン 5 7 0 を得る。接触水素化による 5 7 1 の環上の炭素 - 炭素結合及びニトロ基の還元によって、PMB 保護基の脱離が同時に起こり、テトラヒドロベンゾアゼピネオン 5 7 1 を得る (Knobloch, K. et al, European J. of Org. Chem., (2001), 17: 3313-3332)。前述のスキ - ム 7 8 で示された方法を用いて、5 7 1 をヒドラジン 5 7 2、臭化物 5 7 3、又はホウ酸 5 7 4 へと変換する。また、好ましくは塩化錫を用いて、中間体 5 7 0 のニトロ基の選択的な還元により、環上の炭素 - 炭素結合が不飽和であるアミン置換ベンゾアゼピンジオン 5 7 5 を得る。前述のスキ - ム 7 8 で示された方法を用いて、中間体 5 7 5 をヒドラジン 5 7 6、臭化物 5 7 7、又はホウ酸 5 7 8 へと変換する。

40

【 0 6 0 7 】

【化 1 4 9】



571: 環 C-C 結合が飽和

575: 環 C-C 結合が不飽和

572 R = NHNH₂

573 R = Br

574 R = B(OH)₂

環 C-C 結合が飽和

576 R = NHNH₂

577 R = Br

578 R = B(OH)₂

環 C-C 結合が不飽和

【0608】

A 2 - 1 0 0、V 1 及び V 2 = O

V1及びV2がOであるA2-100を含む中間体の合成法をスキーム82に示す。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールと塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを用いて、市販品である出発物1, 2-フェニレン二酢酸579とトリフルオロアセトアミドとを反応させ環化イミド580を得る(Nazar, F. et al, Tetrahedron Lett., (1999), 40: 3697-3698)。副生成物や過剰の試薬は、スルホン酸置換樹脂とタ-シャリ-アミン置換樹脂との混床により取り除かれる(Flynn, D. L. et al, J. Am. Chem. Soc., (1997), 119: 4874-4881)。580のニトロ化により581を得る。接触水素化による581のニトロ基の還元によって、アミン置換ベンゾアゼピンジオン582を得る。前述のスキーム59で示された方法を用いて、アミン置換ベンゾアゼピンジオン582をヒドラジン583、臭化物584、又はホウ酸585へと変換する。

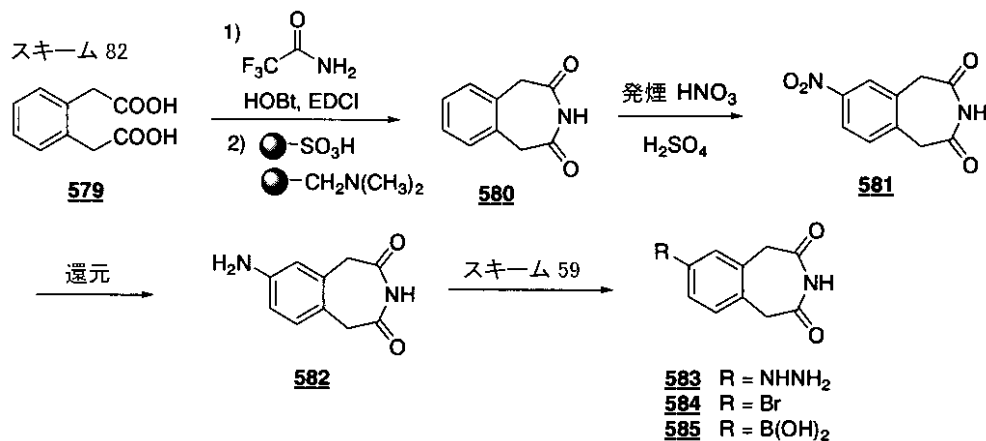
【0609】

10

20

30

【化 1 5 0】



10

【0 6 1 0】

A 2 - 1 0 0、V 1 及び V 2 = H 2

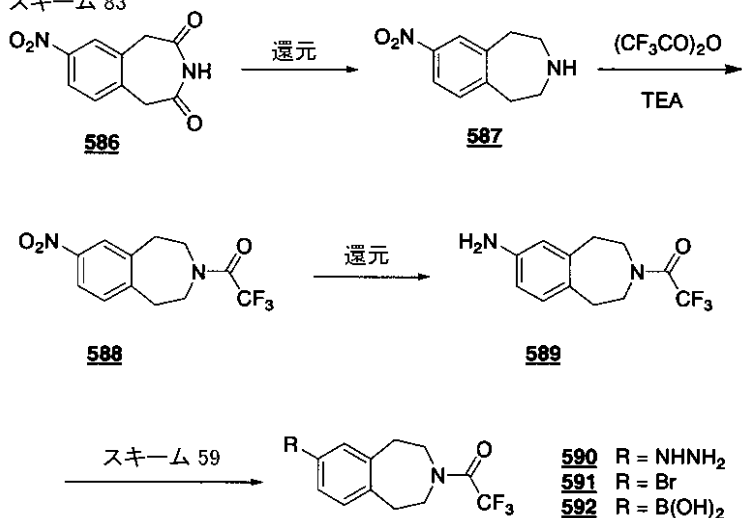
V1及びV2がH₂であるA2-100を含む中間体の合成法をスキーム83に示す。三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いて586を還元し、ニトロアゼピン587を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン(TEA)、存在下、トリフルオロ酢酸無水物を用いて587を保護し、588を得る。接触水素化による588のニトロ基の還元によって、アミン589を得る。前述のスキーム59で示された方法を用いて、アミン589をヒドラジン590、臭化物591、又はホウ酸592へと変換する。

20

【0 6 1 1】

【化 1 5 1】

スキーム 83



30

【0 6 1 2】

A 2 - 1 0 0、V 1 = O、V 2 = H 2

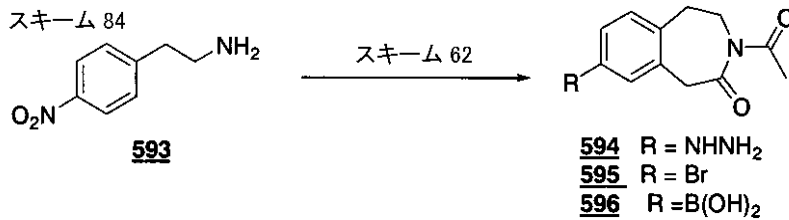
V1がOでV2がH₂であるA2-100を含む中間体の合成法をスキーム84に示す。スキーム62で示された方法を用いて、市販品である出発物4-ニトロフェネチルアミン593をヒドラジン594、臭化物595、又はホウ酸596へと変換する。

【0 6 1 3】

40

【化 1 5 2】

スキーム 84



【0 6 1 4】

A 2 - 1 0 0、V 1 及び V 2 = H 2

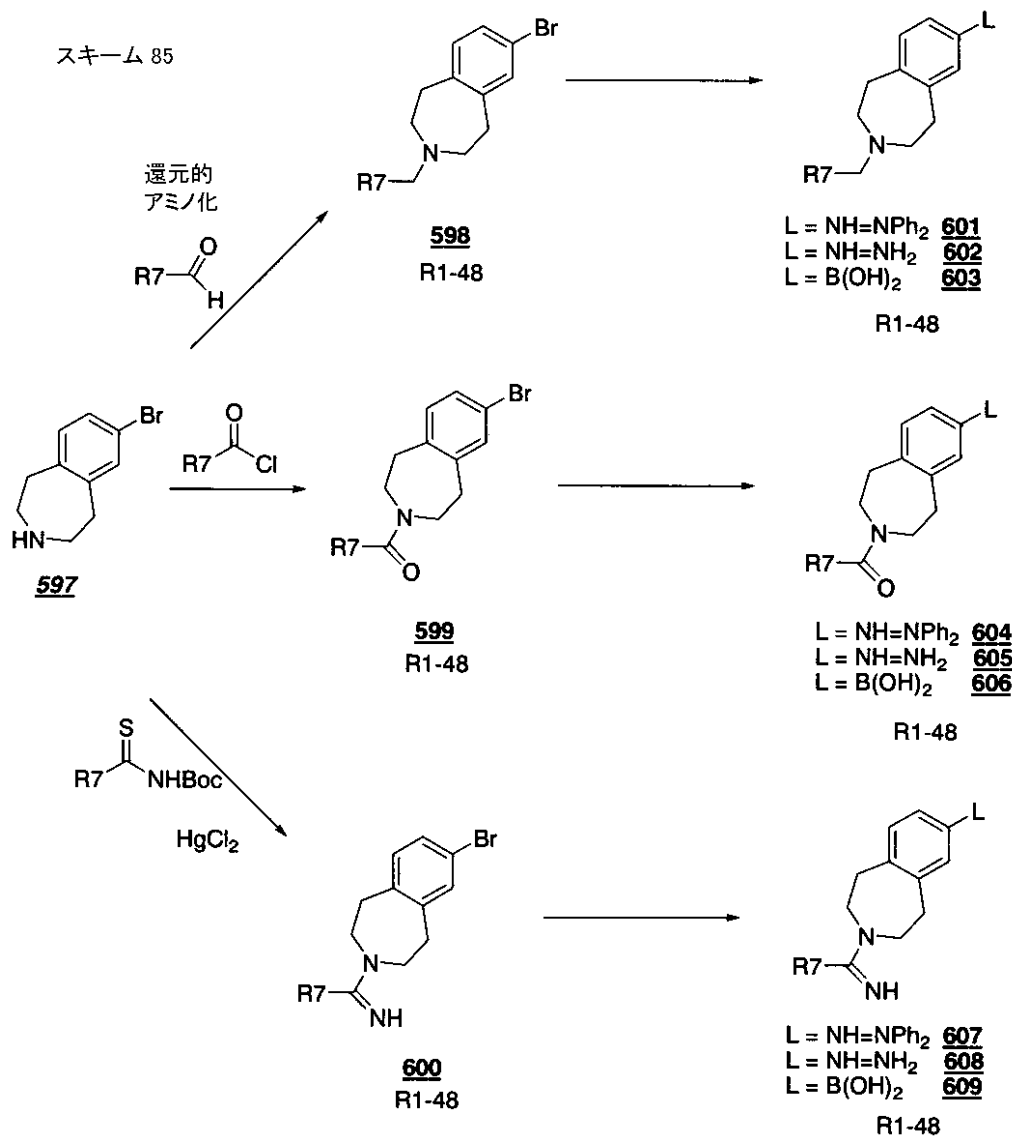
10

V1及びV2がH₂であるA 2 - 1 0 0を含む中間体の合成法をスキ - ム 8 5 に示す。
 前述のスキ - ム 5 7 で示した方法を用いて、5 9 7を中間体5 9 8から6 0 9へと変換する。

【0 6 1 5】

【化 1 5 3】

スキーム 85



【0 6 1 6】

A 2 - 1 0 1、V 1 及び V 2 = O

V1及びV2がOであるA 2 - 1 0 1を含む中間体の合成法をスキ - ム 8 6 に示す。サ
 ンドマイヤ - 反応により、市販品である出発物 2 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸 6 1 0 を
 2 - ヨ - ド - 4 - ニトロ安息香酸 6 1 1 へと変換する。ヨ - ド安息香酸 6 1 1 とアクリロ

50

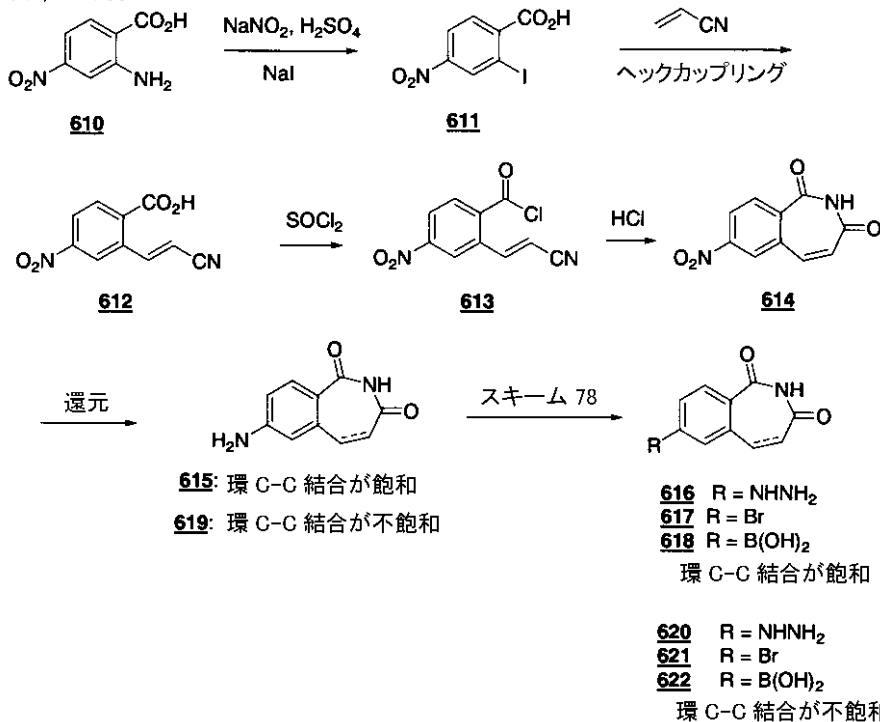
ニトリルとのヘック反応により、不飽和ニトリル 6 1 2 を得る (Bumagin, N. A. et al, J. Organometallic Chem. (1989), 371: 397-401)。中間体 6 1 2 を酸クロライド 6 1 3 へと変換し、酸触媒による環化反応により閉環体 6 1 4 を得る (Puar, M. S. et al, Tetrahedron (1978), 34: 2887-90)。接触水素化による 6 1 4 のニトロ基の還元によりアミン置換ベンゾアゼピンジオン 6 1 5 を得る (Knobloch, K. et al, European J. of Org. Chem., (2001), 17: 3313-3332)。前述のスキ - ム 5 9 で示された方法を用いて、中間体 6 1 5 をヒドラジン 6 1 6、臭化物 6 1 7、又はホウ酸 6 1 8 へと変換する。また、好ましくは塩化錫を用いた中間体 6 1 4 のニトロ基の選択的な還元により、環上の炭素 - 炭素結合が不飽和であるアミン置換ベンゾアゼピンジオン 6 1 9 を得る。前述のスキ - ム 7 8 で示された方法を用いて、中間体 6 1 9 をヒドラジン 6 2 0、臭化物 6 2 1、又はホウ酸 6 2 2 へと変換する。

10

【 0 6 1 7 】

【 化 1 5 4 】

スキーム 86



20

30

【 0 6 1 8 】

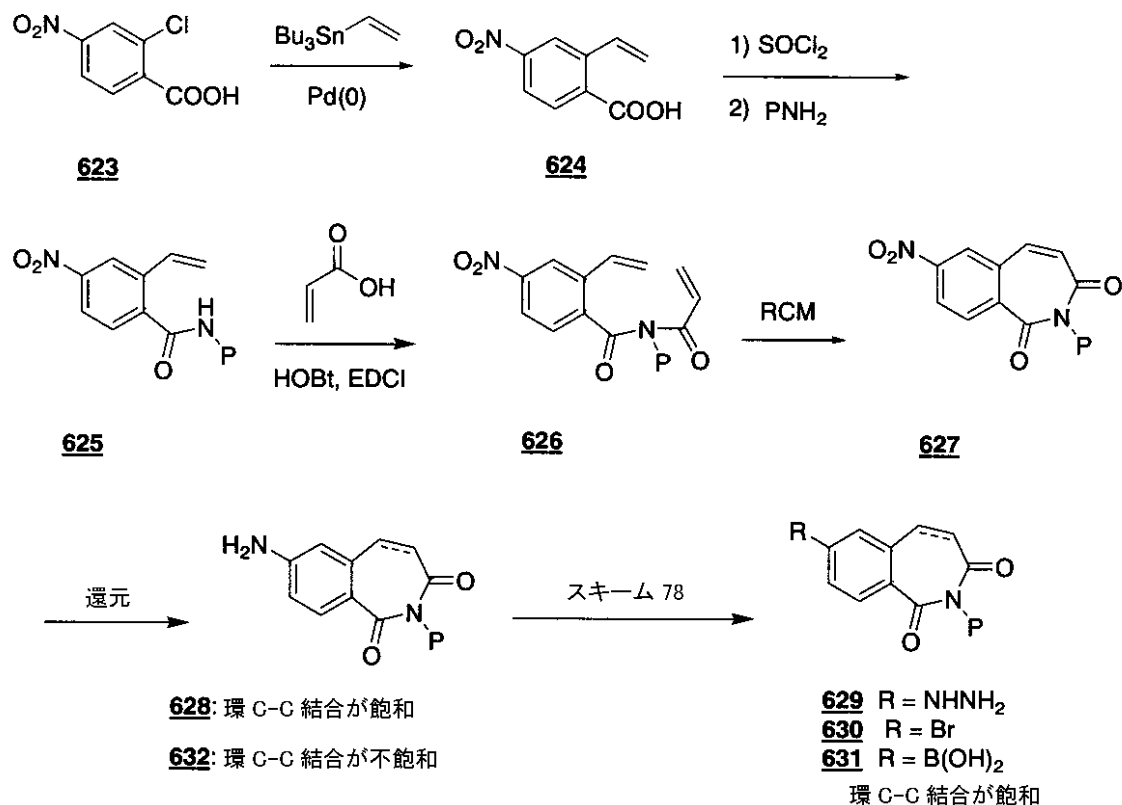
V1及びV2がOであるA2 - 101を含む中間体の別合成法をスキ - ム 8 7 に示す。前述のスキ - ム 7 8 で示された方法を用いて、Pがアミン保護基、好ましくはパラメトキシベンジル (PMB) 基である市販品の出発物 2 - クロロ - 4 - ニトロ安息香酸 6 2 3 をヒドラジン 6 2 9 若しくは 6 3 3、臭化物 6 3 0 若しくは 6 3 4、又は、ホウ酸 6 3 1 若しくは 6 3 5 へと変換する。

【 0 6 1 9 】

40

【化 1 5 5】

スキーム 87



10

20

【0 6 2 0】

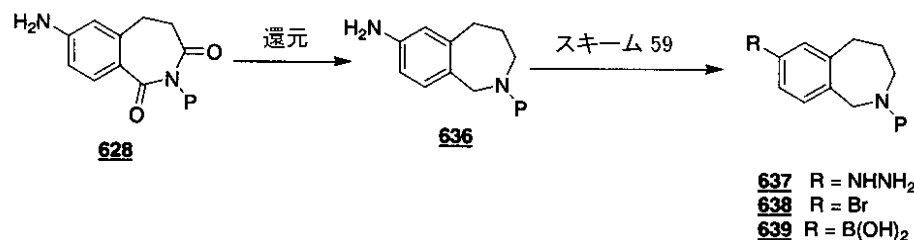
A 2 - 1 0 1、V 1 及び V 2 = H₂

V1及びV2がH₂であるA2-101を含む中間体の合成法をスキーム88に示す。三フッ化ホウ素ジエチルエテル(US 6121283)存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いた628の還元により、テトラヒドロアゼピン636を得る。前述のスキーム59に示された方法を用いて、636をヒドラジン637、臭化物638、又はホウ酸639へと変換する。

【0 6 2 1】

【化 1 5 6】

スキーム 88



40

【0 6 2 2】

A 2 - 1 0 1、V 1 = O、V 2 = H₂

V1がO及びV2がH₂であるA2-101を含む中間体の合成法をスキーム89に示す。スキーム89で示すように、中間体625(スキーム87参照)をヒドラジン643若しくは647、臭化物644若しくは648、又は、ホウ酸645若しくは649へと

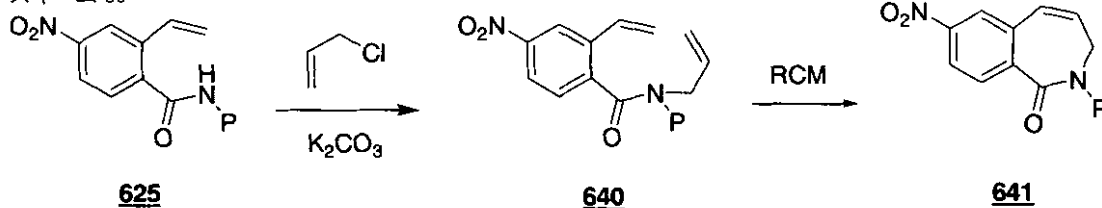
50

変換する。

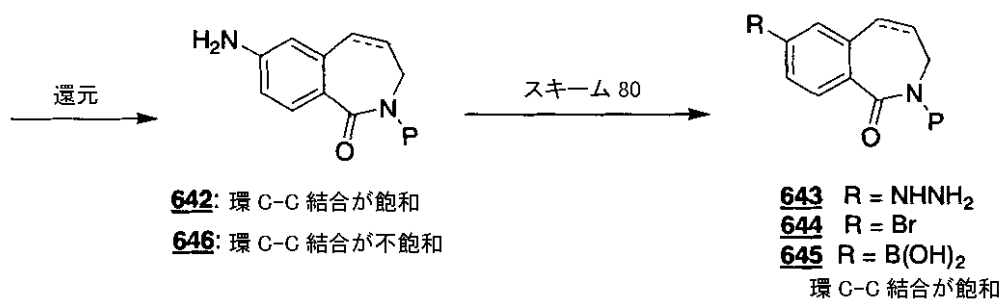
【 0 6 2 3 】

【 化 1 5 7 】

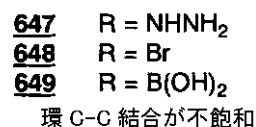
スキーム 89



10



20



【 0 6 2 4 】

A 2 - 1 0 1、V 1 = H₂、V 2 = O

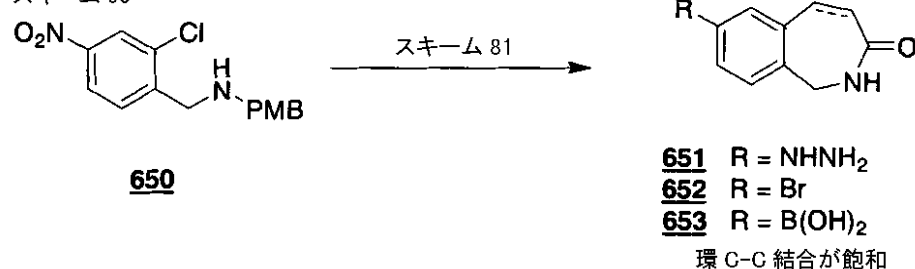
V1がH₂及びV2がOであるA2-101を含む中間体の合成法をスキーム90に示す。前述のスキーム81で示した方法を用いて、使用可能な出発物である2-クロロ-4-ニトロ安息香酸 650 をヒドラジン 651 若しくは 654、臭化物 652 若しくは 655、又は、ホウ酸 653 若しくは 656 へと変換する。

30

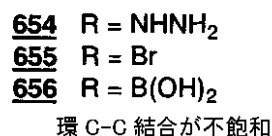
【 0 6 2 5 】

【 化 1 5 8 】

スキーム 90



40



【 0 6 2 6 】

A 2 - 1 0 2、V = O

Schultz, C. らに報告された方法 (J. Med. Chem. (1999), 42: 2909-2919) を用いたスキーム91では、VがOであるA2-102を含む中間体の合成法が示されて

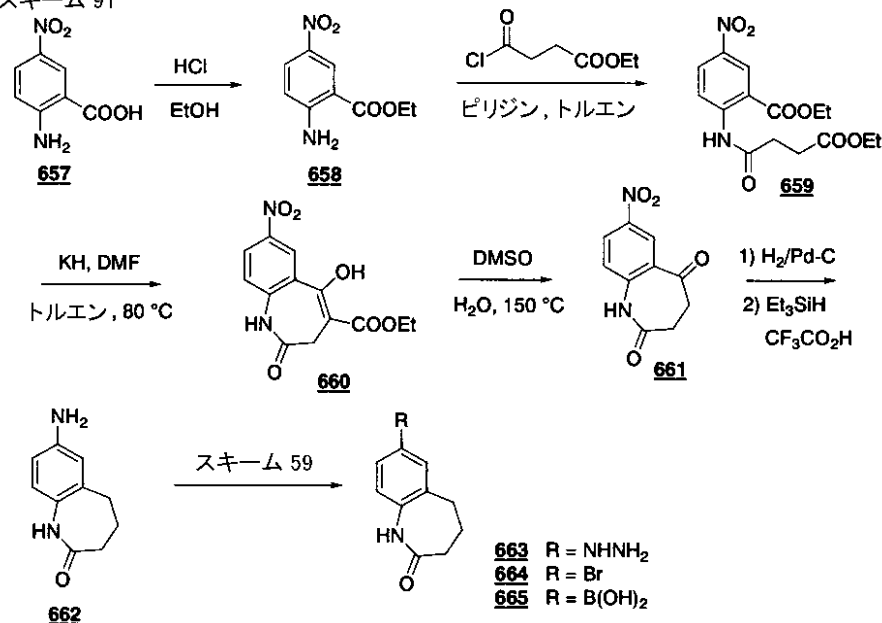
50

いる。市販品である出発物 2 - アミノ - 5 - ニトロ安息香酸 657 をエステル 658 へと変換する。ピリジン存在下、4 - クロロ - オキシブタン酸を用いてエステル 658 を処理し、659 を得る。トルエン及び N, N - ジメチルホルムアミド混合溶媒中、塩基として水素化カリウムを用いた 659 のディッカ - マン環化反応により、ジヒドロベンゾアゼピネオン 660 を得る。ジメチルスルフォキシド中で 660 を加熱し、テトラヒドロベンゾアゼピンジオン 661 を得る。接触水素化による 661 のニトロ基の還元後、トリエチルシランを用いた選択的な還元 (Bleeker, C. et al, Pharmazie, (1999), 54: 645-650) によりラクタム 662 を得る。前述のスキ - ム 59 で示された方法を用いて、ラクタム 662 をヒドラジン 663、臭化物 664、又はホウ酸 665 へと変換する。

【 0 6 2 7 】

【 化 1 5 9 】

スキーム 91



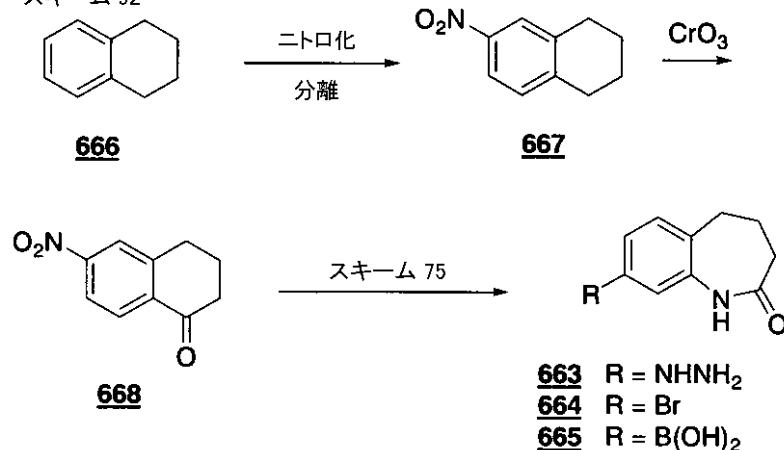
【 0 6 2 8 】

V が O である A 2 - 1 0 2 を含む中間体の別合成法をスキ - ム 92 に示す。テトラリン 666 のニトロ化により 5 - 及び 6 - ニトロテトラリンの混合物が得られ、分割により 6 - ニトロテトラリン 667 を得る。三酸化クロムを用いた 667 の酸化により 6 - ニトロ - 1 - テトラロン 668 を得る。前述のスキ - ム 75 で示した方法を用いて、ニトロテトラロン 668 をヒドラジン 663、臭化物 664、又はホウ酸 665 へと変換する。

【 0 6 2 9 】

【 化 1 6 0 】

スキーム 92



【 0 6 3 0 】

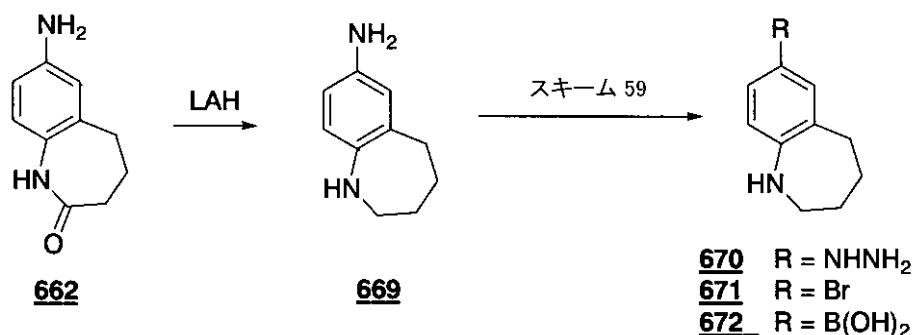
A 2 - 1 0 2、V = H₂

VがH₂であるA 2 - 1 0 1を含む中間体の合成法をスキーム93に示す。水素化アルミニウムリチウムを用いて中間体662(スキーム91参照)を処理し、テトラヒドロベンゾアゼピン669を得る。前述のスキーム75で示した方法を用いて、テトラヒドロベンゾアゼピン669をヒドラジン670、臭化物671、又はホウ酸672へと変換する。

【0631】

【化161】

スキーム93



10

【0632】

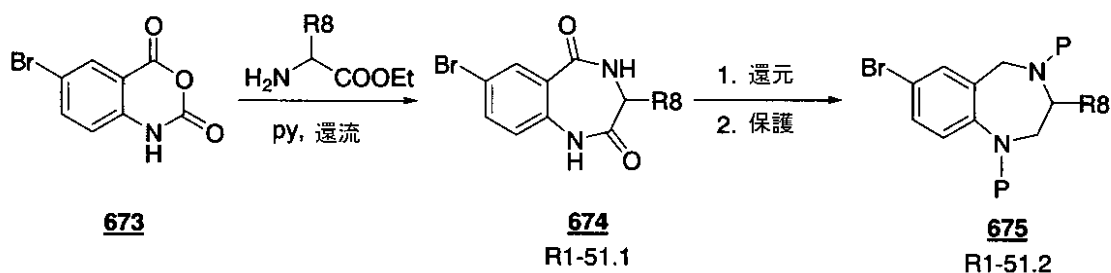
A 2 - 1 0 7、V 1 = O、V 2 = O；A 2 - 1 0 7、V 1 及び V 2 = H₂

A 2 - 1 0 7を含む中間体の合成法をスキーム94に示す。イサトイン酸無水物673とアミノ酸エステルとを反応させ、ベンズジアゼピンジオン674を得る。水素化アルミニウムリチウム又はボラン-ジメチル硫黄を用いた674の環上カルボキシル基の還元により、ジアミン675(P = H)を得る。得られた675を標準的なアミン基の保護基(BOC, FMOC, PMB, SEM)を用いて保護し、PがBOC, FMOC, PMB、SEM又は標準的なアミン保護基を有する675を得る。

【0633】

【化162】

スキーム94



J. Med. Chem., 1999, 42, 5241

30

【0634】

A 2 - 1 0 7、V 1 = H₂、V 2 = O

V1がH₂及びV2がOであるA 2 - 1 0 7を含む中間体の合成法をスキーム95に示す。一塩化ヨウ素を用いたオルト-アミノベンジルアルコ-ル676のヨウ素化により、677を得る。保護されたアミノ酸エステルを用いた677のN-アクリレ-ト化により、アミド678を得る。標準的な酸化反応条件下、好ましくは二酸化モリブデン、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、又はペルヨ-ジナン酸化、678のアルコ-ル基の酸化によりアルデヒド679を得る。塩基、好ましくはピペリジン、を用いて678のアミン保護基、好ましくは9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、を脱離させた後、好ましくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いて形成されたイミンを還元し、

50

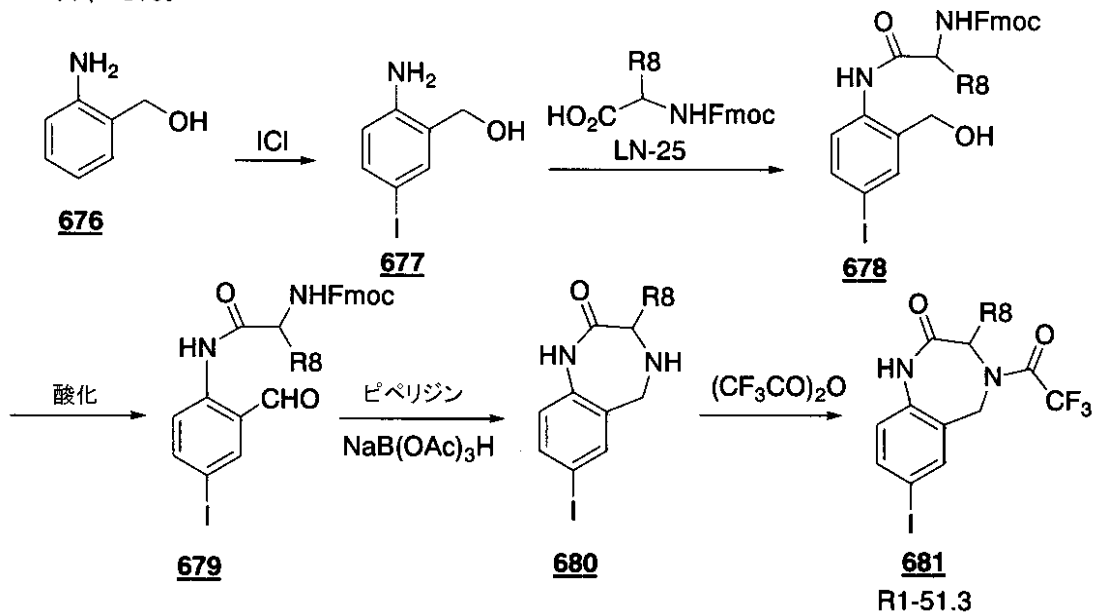
40

ベンズジアゼピノン 680 を得る。好ましくはトリフルオロ酢酸無水物及び塩基、好ましくはトリエチルアミン、を用いてアミノ基の保護をし、所望の中間体 681 を得る。

【0635】

【化163】

スキーム 95



【0636】

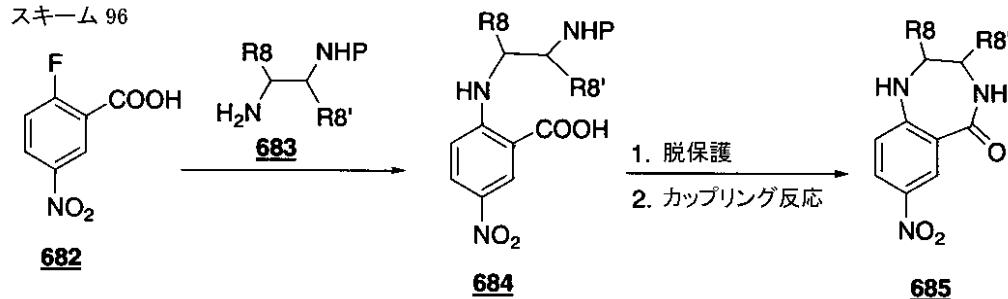
A2 - 107、V1 = O ; V2 = H₂

V1がO及びV2がH₂であるA2 - 107を含む中間体の合成法をスキーム96に示す。Pが標準的なアミン保護基である種々の置換エチレンジアミン 683 と 682 との間の求核置換反応により、684 を得る。アミノ基の脱保護後、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及び塩基を含む標準的な酸活性剤を用いてアミド化を行い、ベンズジアゼピノン 685 を得る。R8がHであるジアミン 683 を用いて、V2がH₂であるA2 - 107構造に対応するベンズジアゼピノン 685 を得る。R8が置換されたジアミンを用いることにより、V2がH、R8であるA2 - 107構造体が得られる。

【0637】

【化164】

スキーム 96



【0638】

A2 - 108 及び A2 - 110、V1 及び V2 = O

V1及びV2がOであるA2 - 108 及び A2 - 110を含む中間体の合成法をスキーム97及び98に示す。97で示されたように好ましい形態として、Uskokovic, M.らの方法(US 3291824)に従い、R8を含むアルファ-ハロ酸ハライド 688 を用いて、使用可能で、適切なアントラニル酸 686 又は 687 のアクリレ-ト化を行い、中間体 689 又は 690 を得る。次に、N, N-ジメチルホルムアミド中の還流により環化させ、691 又は 692 を得る。必要に応じて、R'基を本発明中に開示されたA1部分

10

【化 1 6 5】

20

686

687

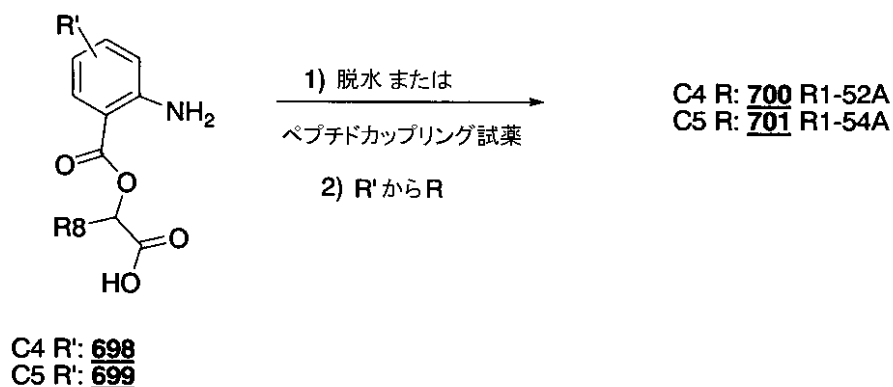
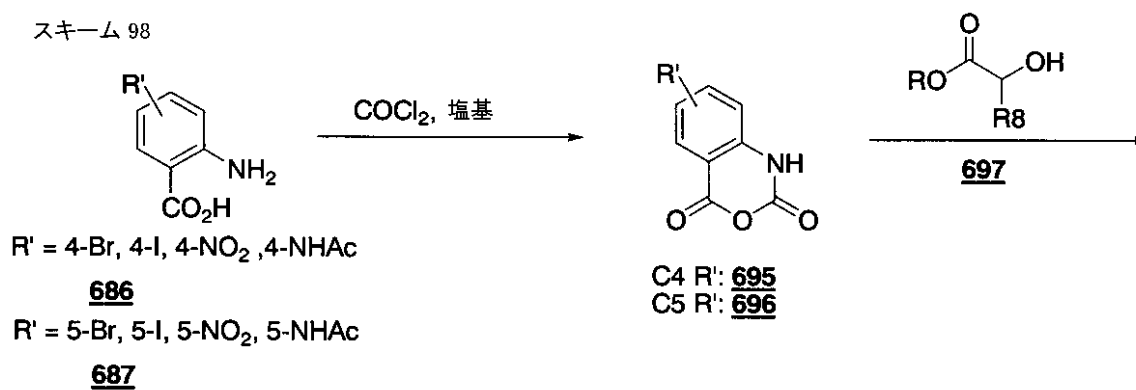


40

【 0 6 4 1 】

【化 1 6 6】

スキーム 98



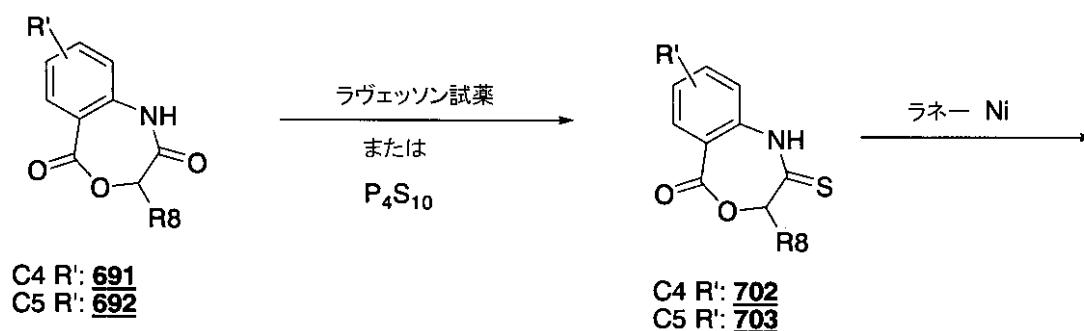
【 0 6 4 2】

V1がO及びV2がH₂、又はV1及びV2がH₂、であるA2-108及びA2-110を含む中間体の合成法をスキーム99に示す。ラヴェッソン試薬又は十硫黄四リンを用いて、691又は692をチオネート化し、702又は703を得る。次に、ラネ-ニッケルを用いた702又は703のジチオネート化により、704又は705を得る。Pettiti, G. R.らの方法に従い(J. Org. Chem. 1960, 25, 875 and J. Org. Chem. 1961, 26, 1685)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル存在下、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化アルミニウムリチウムを用いたラクトンカルボニル基の還元により、環化エステル706又は707を得る。R'からRへの変換は、先に708から711を得るので記載したように行う。

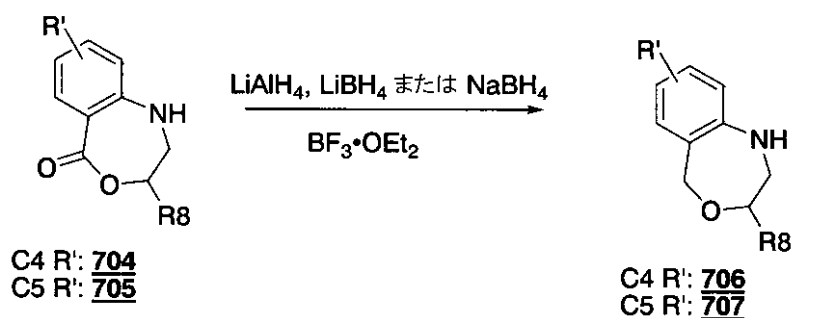
【 0 6 4 3】

【化 1 6 7】

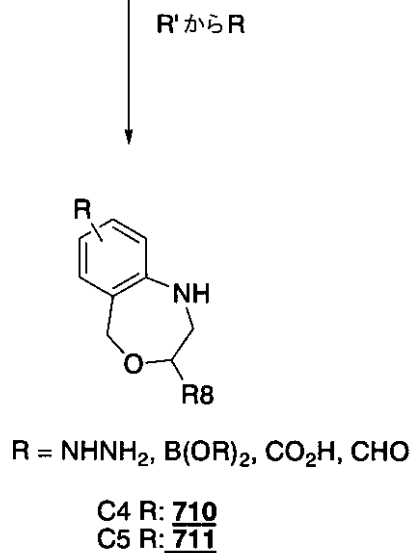
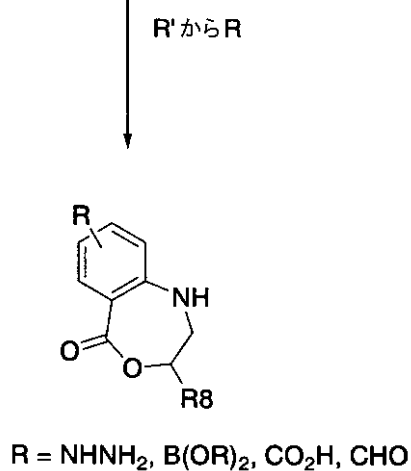
スキーム 99



10



20



30

【0 6 4 4】

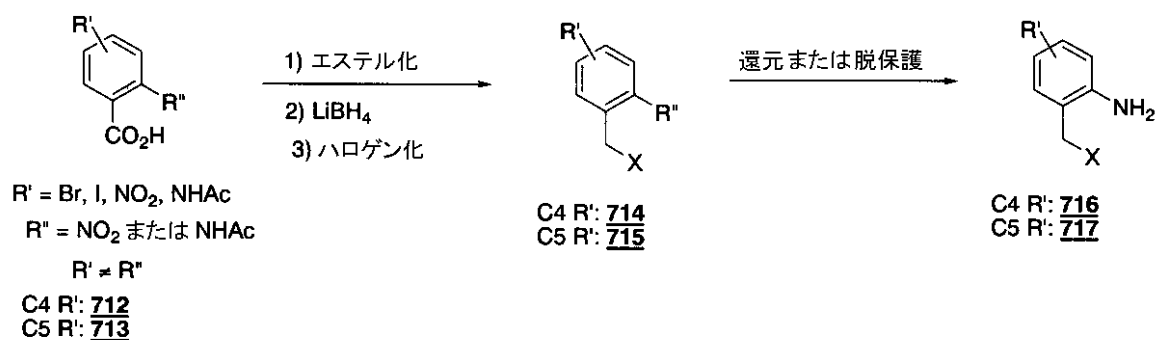
V1が H_2 及びV2がOであるA2-108及びA2-110を含む中間体の合成法をスキーム100に示す。H. C. Brownの方法に従い(J. Org. Chem. 1982, 47, 4702)、712又は713のエステル反応後、水素化ホウ素リチウムを用いた選択的な還元により、第一級アルコールを得る。さらに、ハロゲン化させXがクロロ基またはプロモ基である714又は715を得る。R'の構造によって、還元処理又は脱保護処理を行い、716又は717を得る。その後、718を用いてアクリレト化しアルファ-ヒドロキシアミン719又は720を得る。水素化ナトリウム又は水素カリウムのような強い非求核塩基を用いて719又は720を処理し、721又は722を得る。前述のようにR'をRへと変換し723及び724を得る。

40

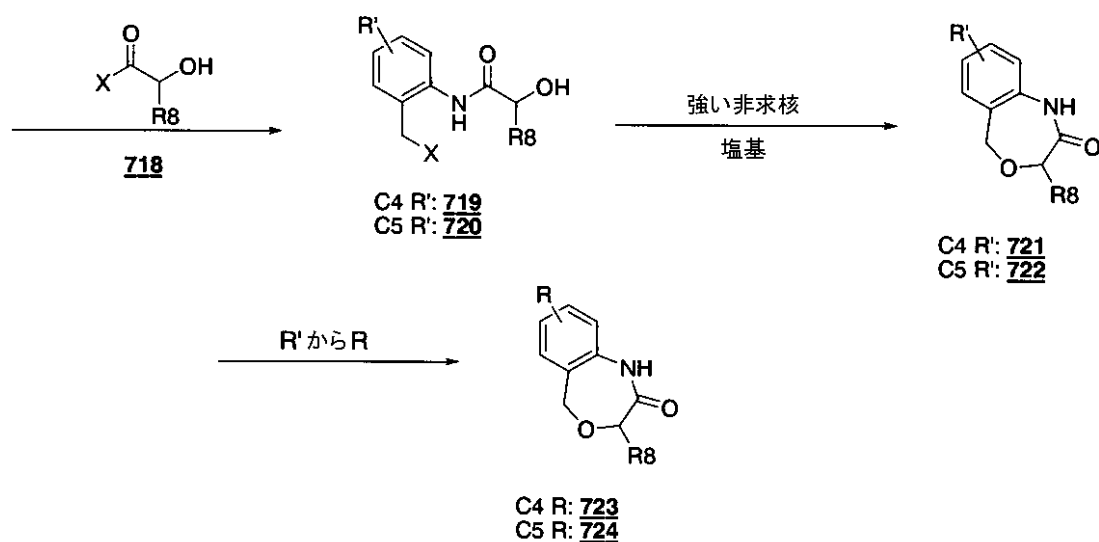
【0 6 4 5】

【化 1 6 8】

スキーム 100



10



20

【0 6 4 6】

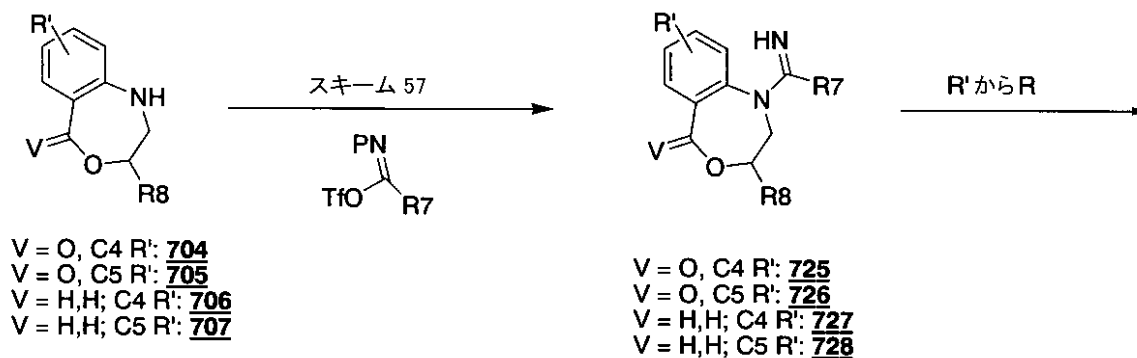
V1がO又はH₂、及びV2がH₂であるA2-108及びA2-110を含む中間体の合成法をスキーム101に示す。前述のスキーム57で示した方法を用いて、704若しくは705(V=O)、又は706若しくは707(V=H、H)を、725若しくは726(V=O)、又は727若しくは728(V=H、H)へと変換する。R'からRへの変換は、先に729から732を得るので記載したように行う。

30

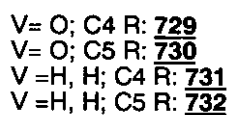
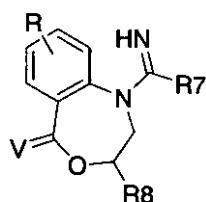
【0 6 4 7】

【化 1 6 9】

スキーム 101



10



20

【0 6 4 8】

A 2 - 1 0 9、V 1 及び V 2 = O ; A 2 - 1 0 9、V 1 及び V 2 = H₂

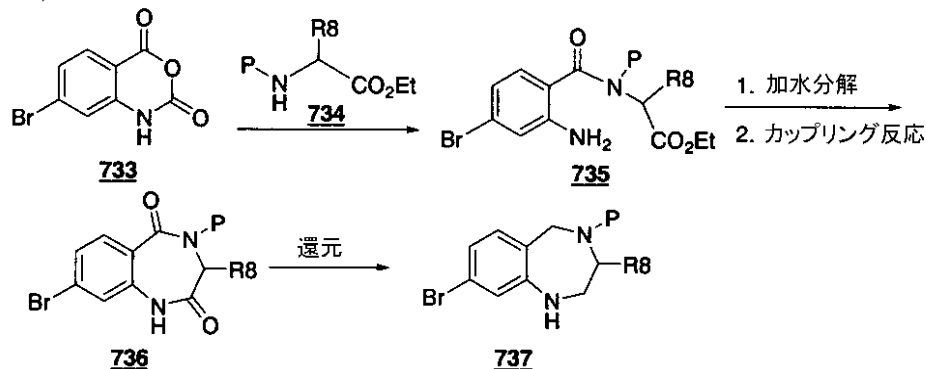
V1及びV2がともにO、又はともにH₂であるA2-109を含む中間体の合成法をスキーム102に示す。使用可能なプロモ置換イソトイン酸無水物733とアミノ酸エステル734とを反応させ、アミド735を得る。735のエステル基の加水分解によりカルボン酸化合物を得る。次に、標準的な酸活性剤、好ましくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、及び塩基、好ましくはトリエチルアミン、を用いた環化反応によりベンズジアゼピンジオン736を得る。水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、又はモノボラン、ジメチル硫黄を用いた736のアミドカルボニル基の還元により、ベンズジアゼピン737を得る。

30

【0 6 4 9】

【化 1 7 0】

スキーム 102



40

【0 6 5 0】

A 2 - 1 0 9、V 1 = O、V 2 = H₂

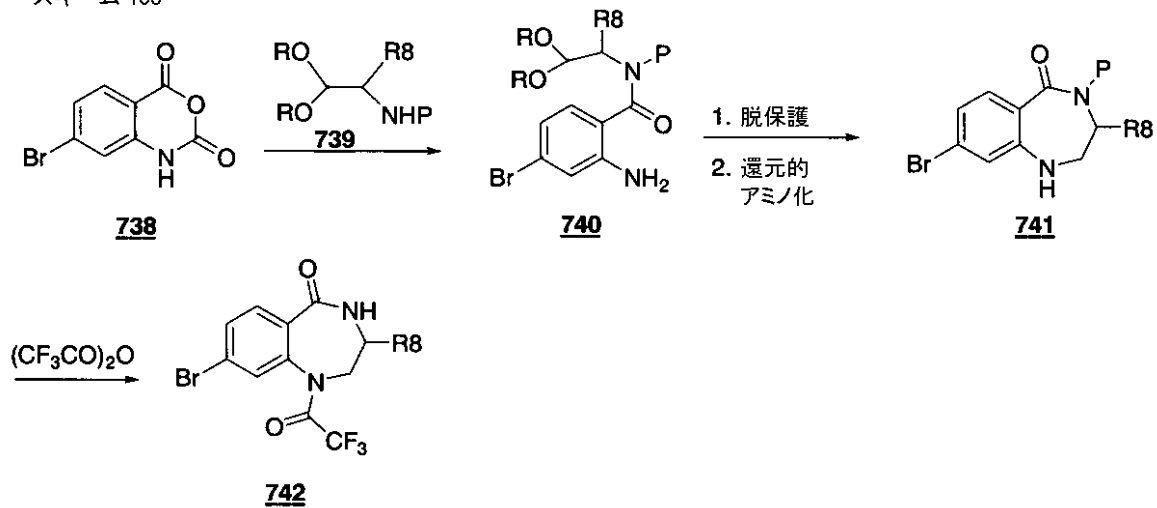
50

V1がO及びV2がH₂であるA2-109を含む中間体の合成法をスキーム103に示す。イサトイン酸無水物738とアセタールで保護されたアミノケトン739とを反応させ、アミド740を得る。酸、好ましくはp-トルエンスルホン酸又は塩化水素、を用いてアセタール基の脱保護を行い、アルデヒドを得る。次に、好ましくはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いた還元的アミノ化によりベンズジアゼピンオン741を得る。トリフルオロ酸無水物及び塩基、好ましくはトリエチルアミン、を用いて環上の窒素原子の保護を行い、中間体742を得る。

【0651】

【化171】

スキーム 103



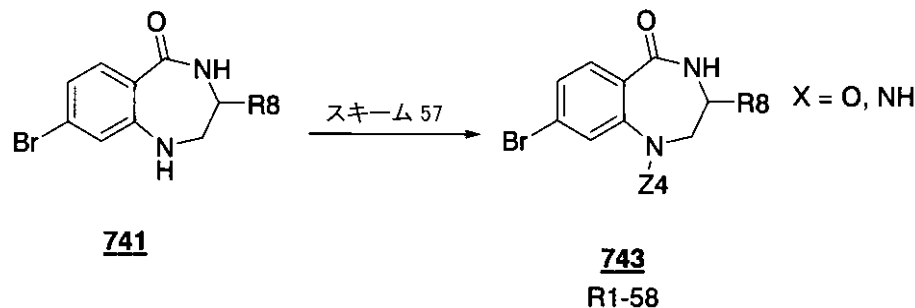
【0652】

また、前述のスキーム57で示された種々の方法を用いて、中間体741からZ4-置換類似体743を得る(スキーム104)。

【0653】

【化172】

スキーム 104



【0654】

A2-109、V1=H₂、V2=O

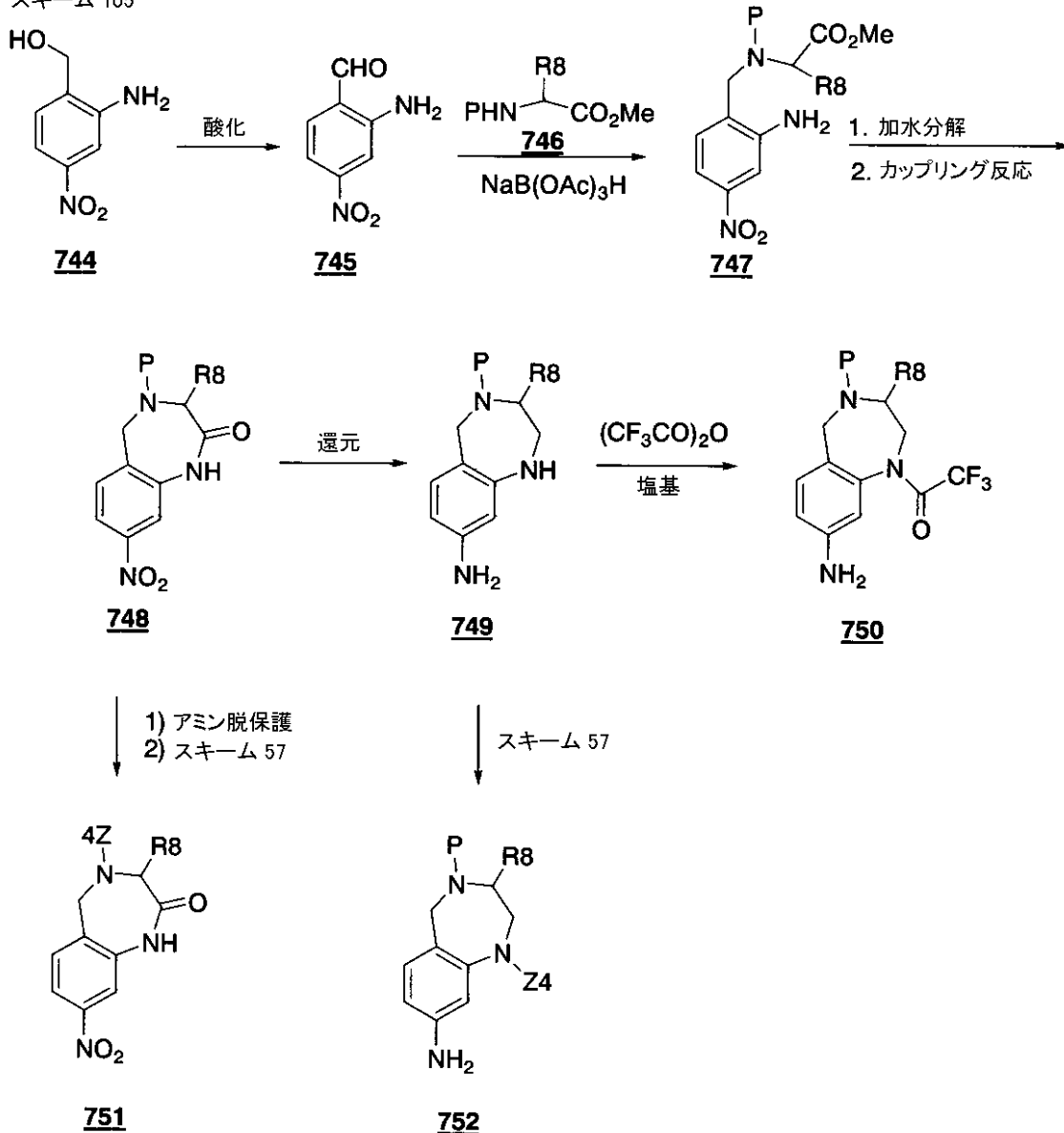
V1がH₂及びV2がOであるA2-109を含む中間体の合成法をスキーム105に示す。標準的な酸化剤、好ましくは二酸化モリブデン、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、又はペルヨジナンを用いた744の酸化によりアルデヒド745を得る。Pが置換アルキル保護基又はHであるアミノ酸エステル746を用いて745の還元的アミノ化を行い、中間体747を得る。747のエステル基の加水分解後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩又は塩基、好ましくはトリエチルアミン、を含む標準的な酸活性剤を用いて環化反応を行い、所望のベンズジアゼピンオン中間体748を得る。水素化アルミニウムリチウムを用いて、ラクタムカルボニル基及びニトロ基の還元を同時に行い、中間体ベンズジアゼピン749を得る。トリフルオロ酢酸及

び塩基、好ましくはトリエチルアミン、を用いた環上の窒素原子の選択的な保護により、750を得る。また、前述のスキーム57で示された方法を用いて、アミノ基の脱保護及びZ4部分の誘導体化により、748をZ4置換ベンズジアゼピンオン751へと変換する。また、前述のスキーム57で示された方法を用いて、749を位置異性体であるZ4置換ベンズジアゼピンオン752へと変換する。

【0655】

【化173】

スキーム 105



【0656】

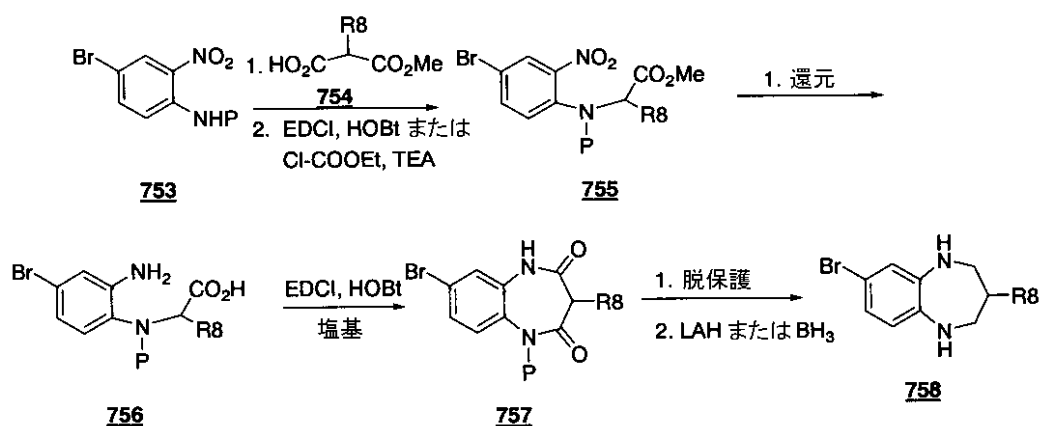
A2-111、V1及びV2 = O；A2-111、V1及びV2 = H₂。
 V1及びV2がO、又はV1及びV2がH₂であるA2-111を含む中間体の合成法をスキーム106に示す。塩基、好ましくはトリエチルアミン、存在下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はクロロギ酸エチルを含む標準的な酸活性剤を用いて、Pが置換アルキルアミン保護基であるニトロアニリン753とマロニルハーフエステル754とを反応させ、アミド755を得る。標準的な反応条件下でのニトロ基の還元後、エステル基の加水分解により酸756を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミン、存在下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いて、756の環化反応を行い、ベンズジアゼピンオン757を得る。アミド基窒素の脱保護

後、水素化アルミニウムリチウム又はボランを用いて環上のカルボニル基を還元し、ベンズジアゼピン 758 を得る。

【0657】

【化174】

スキーム 106



10

【0658】

A2 - 111、V1 = O、V2 = H₂

V1がO及びV2がH₂であるA2 - 111を含む中間体の合成法をスキーム107に示す。塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下、酸活性化剤、特に限定されないが、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はクロロギ酸エチルを用いて、Pが置換アルキルアミン保護基である即利用可能な753とP'が標準的なアルコール保護基である置換ヒドロキシ酸759とを結合させ、アミド760を得る。標準的な反応方法でニトロ基の還元を行い、次にアルコール保護基P'の脱離を行い、761を得る。穏やかなアルコール酸化反応、好ましくは二酸化モリブデン(MO₂)、又は過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、又はペルヨジナンを用いて、アルデヒドを得る。還元的アミノ化環化条件、好ましくはナトリウムトリアセトキシホウ水素化物を用いて、アルデヒドからベンゾジアゼピンオン762を得る。必要な場合は、アミドを脱保護し、塩基好ましくはトリエチルアミンの存在下、トリフルオロ酢酸無水物を用いてアミンを保護し、トリフルオロアセチル保護されたベンズジアゼピンオン763を得る。

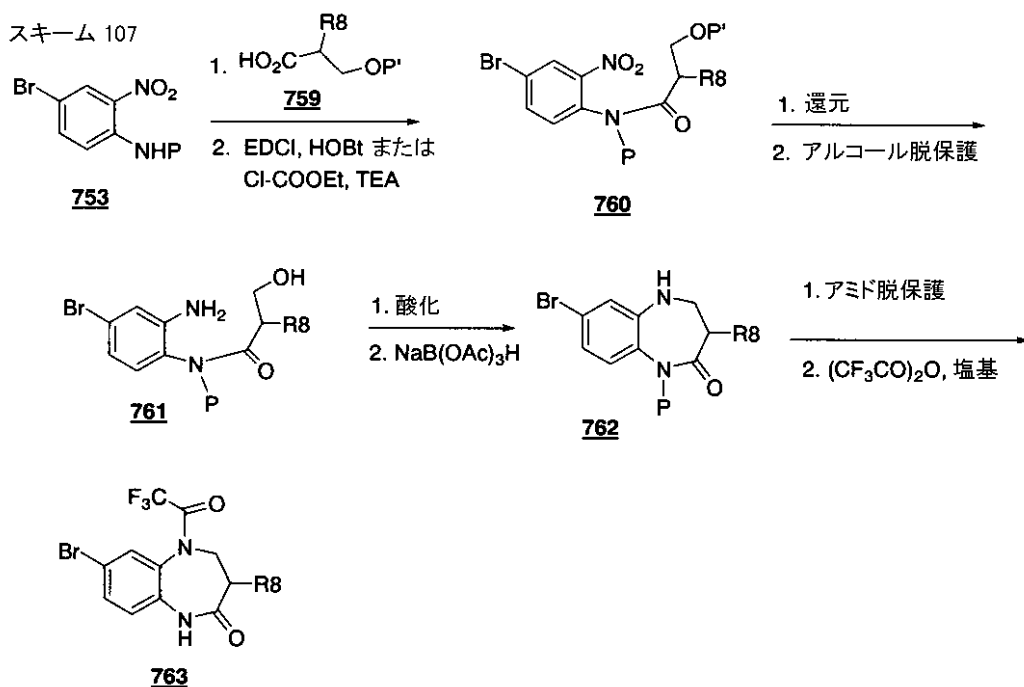
20

30

【0659】

【化 1 7 5】

スキーム 107



10

【0 6 6 0】

20

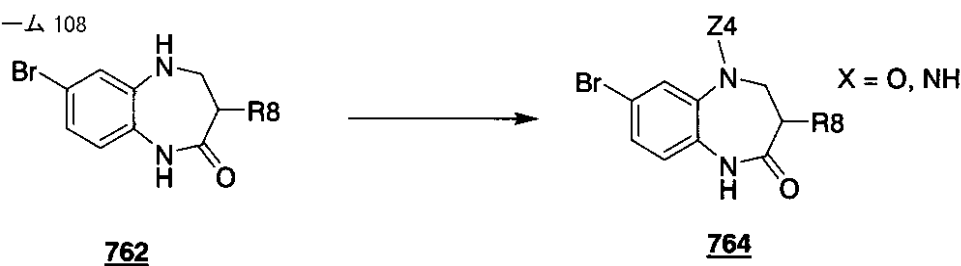
A 2 - 1 1 1、V 1 = O、V 2 = H₂

V 1 が O 及び V 2 が H₂ 及び環上アミノ窒素が Z 4 部分で置換されている A 2 - 1 1 1 を含む中間体の合成法をスキーム 1 0 8 に示す。前述の工程 5 7 で示された方法を用いて、7 6 2 を Z 4 置換類似体 7 6 4 へと変換する。

【0 6 6 1】

【化 1 7 6】

スキーム 108



30

【0 6 6 2】

A 2 - 1 1 1、V 1 = H₂、V = O ;

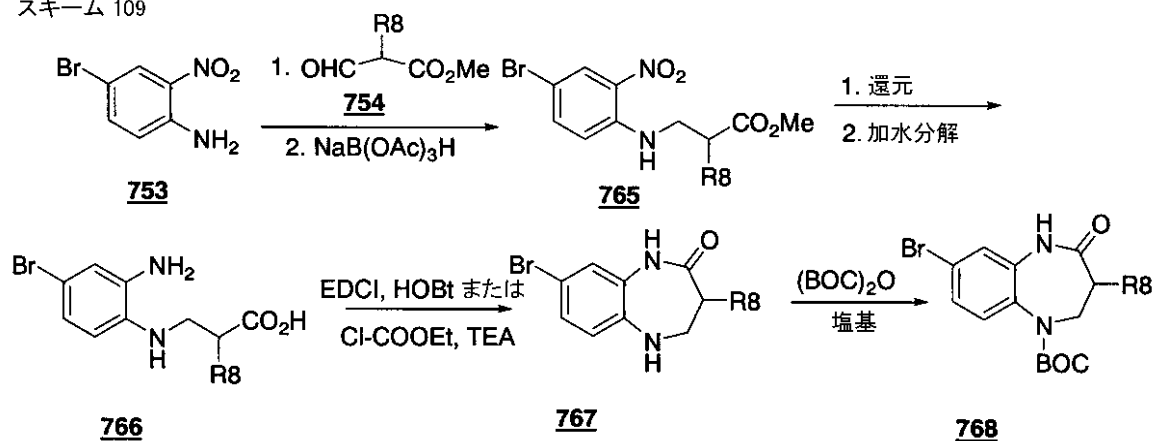
V 1 が H₂ 及び V 2 が O である A 2 - 1 1 1 を含む中間体の合成法をスキーム 1 0 9 に示す。好ましくはナトリウムアセトキシホウ水素化物を用いた標準的還元アミノ化条件で、出発物アミン 7 5 3 と置換マロンアルデヒド 7 5 4 とを反応させニトロエステル 7 6 5 を得る。標準的な反応方法によるニトロ基の還元後、エステルの加水分解により酸 7 6 6 を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下、酸活性剤、好ましくは塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド / 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール又はクロロギ酸エチルを用いて 7 6 6 の環化反応を行い、ベンズジアゼピンオン 7 6 7 を得る。塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下、t - ブトキシカルボニル無水物 (BOC)₂O と 7 6 7 との反応により環状アミノ窒素の保護を行い、所望の保護ベンズジアゼピンオン 7 6 8 を得る。

40

【0 6 6 3】

【化 1 7 7】

スキーム 109



10

【0 6 6 4】

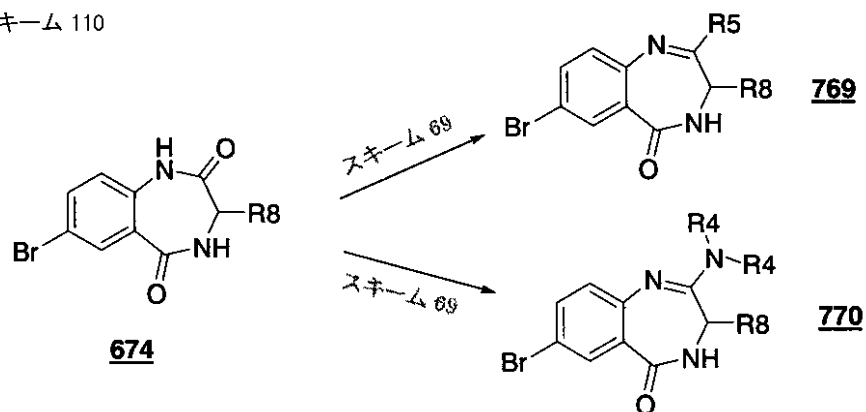
A 2 - 1 1 1、 $V = \text{O}$ ；

V が O であるA 2 - 1 1 2を含む中間体の号合成法をスキーム 1 1 0に示す。前述のスキーム 6 9で示された方法を用いて、6 7 4をアミジン7 6 9又は7 7 0へと変換する。

【0 6 6 5】

【化 1 7 8】

スキーム 110



20

30

【0 6 6 6】

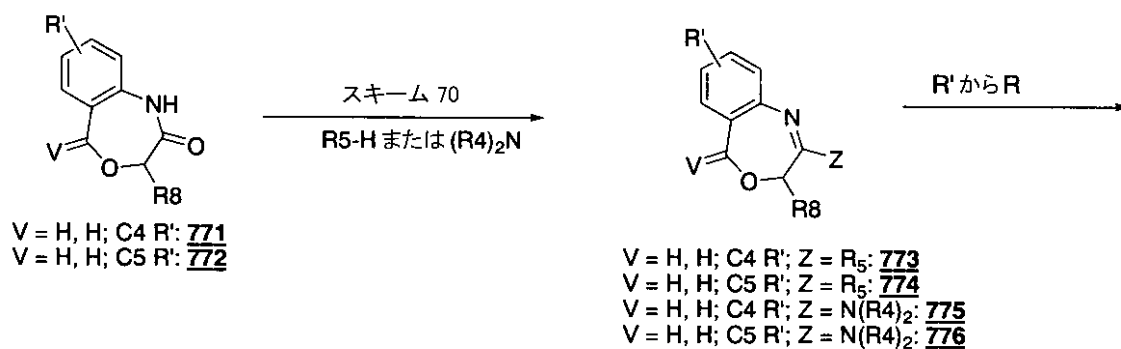
A 2 - 1 1 3及びA 2 - 1 1 5

A 2 - 1 1 3及びA 2 - 1 1 5を含む中間体の合成法をスキーム 1 1 1に示す。前述のスキーム 7 0で示された方法を用いてラクタム7 7 1又は7 7 2を、環外アミン基を有する7 7 6から7 7 3へと変換する。前述の方法を用いて、 R' を R へと変換し7 7 7から7 8 0を得る。

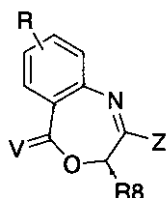
【0 6 6 7】

【化 1 7 9】

スキーム 111



10



20

【0 6 6 8】

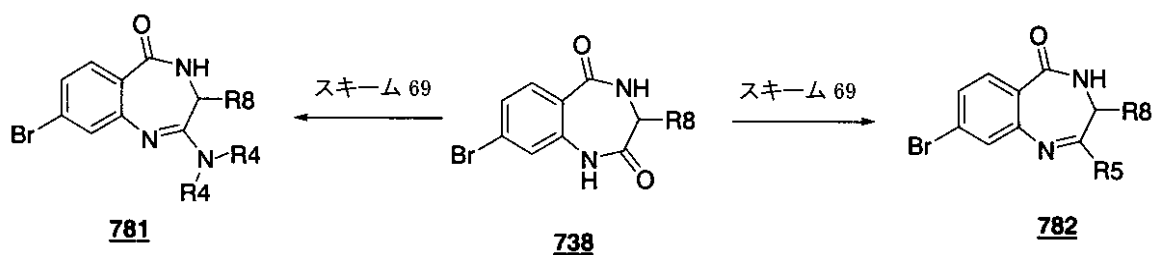
A 2 - 1 1 4、V = O

V が O である A 2 - 1 1 4 を含む中間体の合成法をスキーム 112 に示す。前述のスキーム 69 で示された方法を用いて、738 をアミジン 781 又は 782 へと変換する。

【0 6 6 9】

【化 1 8 0】

スキーム 112



30

【0 6 7 0】

A 2 - 1 1 7、V = O

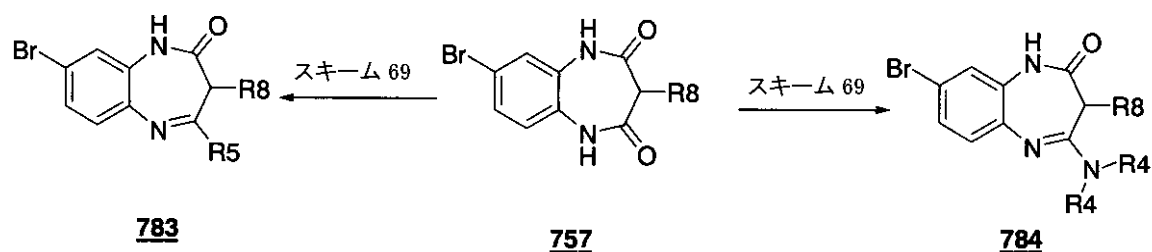
V が O である A 2 - 1 1 7 を含む中間体の合成法をスキーム 113 に示す。前述のスキーム 69 で示された方法を用いて、757 をアミジン 783 又は 784 へと変換する。

40

【0 6 7 1】

【化 1 8 1】

スキーム 113



50

【 0 6 7 2 】

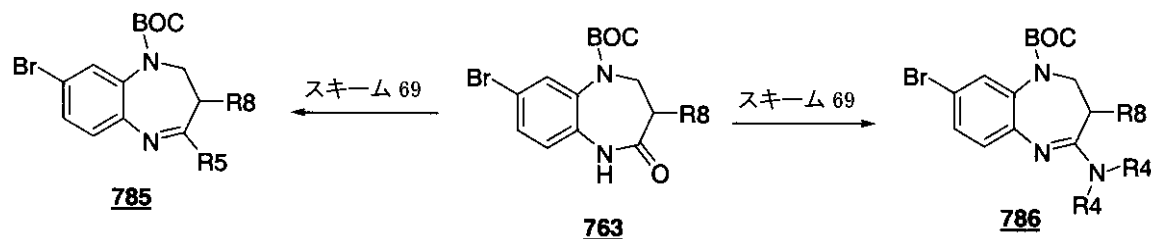
A 2 - 1 1 7、V = H 2 ；

V が O である A 2 - 1 1 7 を含む中間体の合成法をスキーム 114 に示す。前述のスキーム 69 で示された方法を用いて、7 6 3 をアミジン 7 8 5 又は 7 8 6 へ変換する。

【 0 6 7 3 】

【 化 1 8 2 】

スキーム 114



10

【 0 6 7 4 】

I I I . 他 の 中 間 体 の 合 成

R 5 中 間 体 の 合 成

R 5 がピロリドン (R 5 - 1) [CAS 123-75-1]、ピペリジン (R 5 - 2) [CAS 110-98-4]、アゼピン [CAS 11-49-9]、モルフォリン (R 5 - 3) [CAS 110-91-8] 又はチオモルフォリン (R 5 - 4) [CAS 123-90-0] の場合、これらの化合物は市販品として入手できる。R 5 が 2 - 置換ピロリドン (R 5 - 1 2)、2 - 置換ピペリジン (R 5 - 1 3)、HN(CH₂CO N(R₄))₂ (R 5 - 1 4)、HN(CH₂CO₂R₄)₂ (R 5 - 1 5)、又は 4 - 置換オキサゾリン (R 5 - 1 6) の場合、これらの化合物は標準的な方法により市販品から合成でき、かつ当業者によって実行される。

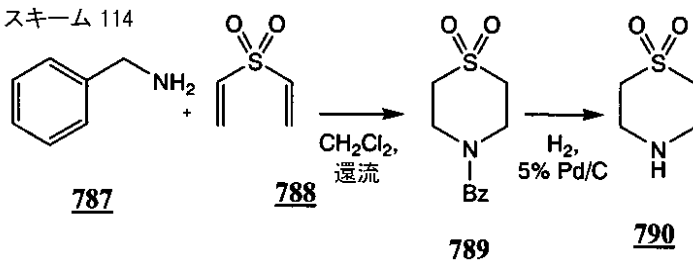
20

R 5 がチオモルフォリンスルホン (R 5 - 5) [7 9 0、CAS 39093-93-1] の場合、スキーム 114 で示された方法により合成される。塩化メチレン還流条件下、ベンジルアミン 7 8 7 とジビニルスルホン 7 8 8 とを反応させ、ベンジル基で保護されたチオモルフォリンスルホン 7 8 9 を得る。さらに、7 8 9 の水素化反応により、7 9 0 を得る。

【 0 6 7 5 】

【 化 1 8 3 】

スキーム 114



30

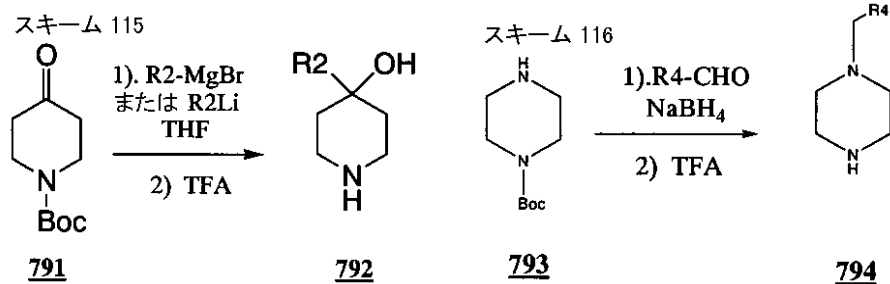
【 0 6 7 6 】

R 5 が 4 - アルキル - 4 - ピペルジノール (R 5 - 6) の場合、スキーム 115 で示された方法により合成される。市販品である N - Boc - 4 - ピペリドンとグリニャール試薬又はアルキルリチウム試薬とを反応させ、N - Boc - 4 - アルキル - 4 - ピペリジン 7 9 1 を得る。さらに、7 9 1 の脱保護により 7 9 2 種を得る。

40

【 0 6 7 7 】

【化 1 8 4】



【0 6 7 8】

R 5 が 4 - N - アルキルピペラジン (R 5 - 7) の場合、スキーム 1 1 6 で示された方法により合成される。還元的アミノ化反応条件下、市販品である N - B o c - ピペラジンと適切なアルデヒドを反応させ、その後脱保護により 7 9 4 種を得る。R 4 = フェニル [CAS 92-54-6] の場合、B l o o m e r らによって報告された方法によって合成される (BioOrg. Med. Chem. Lett., 2001, 11(14), 1925)。

【0 6 7 9】

Z 1 , Z 2 及び Z 4 中間体の合成

U.S. Continuation-In-Part Application: ANTI-INFLAMMATORY MEDICAMENTS; Docket No. 34477CIPで示されたように、Z 1 - 1 から Z 1 - 2 1、Z 2 - 1 から Z 2 - 2 1、Z 4 - 1 から Z 4 - 2 1 に対応する五員複素環中間体 Z 1、Z 2、及び Z 4 を合成する。抗炎症剤 (ANTI-INFLAMMATORY MEDICAMENTS; Docket No. 34477CIP) を引用して本明細書とする。

【0 6 8 0】

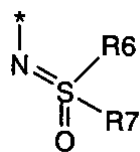
スルホキシムの合成

【0 6 8 1】

C h o , G . Y . らによって報告されている方法 (Cho, G. Y., et al, Organic Letters (2004) 6: 3293-3296.) を用いて、スルホキシム部分が合成される。

【0 6 8 2】

【化 1 8 5】



【0 6 8 3】

一般法

一般法 A : 出発物であるピラゾ - ルアミン (0 . 5 m m o l、1 . 0 当量) を含んだ乾燥テトラヒドロフラン (2 . 0 m L) 懸濁液に、ピリジン (5 . 0 m m o l、1 0 当量) を加えた。得られたスラリーを室温下 1 時間攪拌し、適当なイソシアネート (1 . 0 m m o l、2 . 0 当量) を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチル及び 1 M 塩酸 (1 0 m L) を用いて反応液を希釈し、それぞれの層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x) で抽出し得られた有機溶液を合わせ、水 (1 x)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 x) 及び食塩水 (2 x) で洗浄した。硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、濾過し、溶液を濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィ - を用いて精製し、目的物を得た。

【0 6 8 4】

一般法 B : N , N - ジメチルホルムアミド溶液に出発物であるピラゾ - ルアミン (0 . 5 m m o l、1 . 0 当量)、トリエチルアミン (2 . 0 当量) 及び C D I (2 . 0 当量) を加え、室温下 6 時間攪拌した。適当なアミン (1 . 0 m m o l、2 当量) を加え、溶液を室温下 5 時間攪拌し、得られた反応液を水 (5 0 m L) にそそいだ。混合液を塩化メチレン (3 x 5 0 m L) で抽出し、得られた有機溶液を合わせ、1 N 塩酸溶液、食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

た。硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、濾過し、溶液を濃縮した。その後、分取薄層クロマトグラフィ - を用いて精製し、目的物を得た。

【0685】

一般法C：出発物であるエステル（0.23 mmol、1.0当量）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、窒素雰囲気下0 で水素化アルミニウムリチウム粉末（18 mg、0.5 mmol）を分割して加えた。混合液を室温下2時間攪拌し、水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出した。得られた有機溶液を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濃縮し粗生成物を得た。その後、分取薄層クロマトグラフィ - 又はカラムクロマトグラフィ - を用いて精製し、目的物を得た。

【0686】

一般法D：出発物であるピラゾ - ルアミン（1当量）の酢酸エチル溶液に2,2,2 - トリクロロエチルクロロフォーマート（1.1当量）と飽和炭酸水素ナトリウム（2 - 3当量）を0 で加えた。室温下で3時間攪拌後、層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機溶液を合わせ食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧条件下で溶液を濃縮し粗ピラゾ - ルアミンのTROCカルバメ - ト体を得た。カルバメ - ト（1当量）のジメチルスルホキシド溶液にジイソプロピルエチルアミン（2当量）、適当なアミン（2当量）を加え、混合液を60 で16時間、又は出発物であるカルバメ - トが消費されるまで攪拌した。混合液に水を加え、生成物を酢酸エチル（2回、25 mL）で抽出した。得られた有機溶液を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。その後、カラムクロマトグラフィ - で精製し目的物を得た。

【0687】

一般法E：出発物であるエステル（1当量）の水酸化リチウム水溶液（2 N, 5 mL）とテトラヒドロフラン（10 mL）の混合液を室温下一晩攪拌した。有機層を除いた後、水層をジエチルエ - テルで抽出した。得られた有機溶液を合わせて、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥・濾過し、濃縮して粗生成物を得た。その後、逆層クロマトグラフィ - で精製し目的物を得た。

【0688】

一般法F：出発物であるBoc保護されたアミンの酢酸エチル溶液（5 mL）に3 N塩酸 / 酢酸エチル（6 mL）を加えた。溶液を室温下で3時間攪拌した。固体を濾過して、減圧下で乾燥し、目的物であるアミンを塩酸塩として得た。

【0689】

一般法G：出発物であるトリフルオロアセトアミド保護されたアミンのメタノ - ル溶液（2 mL）に2 N水酸化ナトリウム溶液（2 mL）を加え、混合液を室温下で5時間攪拌した。混合液をさらに2 N水酸化ナトリウム（20 mL）で塩基性化した。得られた混合液をエ - テル（3 x 20 mL）で抽出し、さらに1 - ブタノ - ル（3 x 20 mL）で抽出した。得られた1 - ブタノ - ル溶液を濃縮、乾燥させ脱保護されたアミンを得た。

【0690】

一般法H：アミン（150 mg、0.67 mmol）の酢酸エチル（2 mL）に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液を0 で冷却し、クロロギ酸イソプロペニル（0.1 mL、0.94 mmol）で30秒間処理した。得られた反応液を0 で15分間攪拌し、さらに室温下で1時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン - 酢酸エチル（1 : 1 ; 40 mL）に加え、水（2 x 10 mL）及び食塩水（2 x 10 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、さらに濃縮し、カラムクロマトグラフィ - で精製して目的物（プロピル - 2 - エン - 2 - イル）カルバメ - トを得た。

【0691】

一般法I：出発物である酸化合物（典型例0.2 mmol）のジメチルホルムアミド溶液にPyBop（0.11 g、0.22 mmol）を加え、室温下5分間攪拌した。この混合液に適当なアミン（ニ - ト又は0.5 Mジオキサン溶液1 mL）を加え、5時間攪拌した。その後、3 M塩酸（2 mL）、水（15 mL）を加え、酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出した。得られた有機溶液を合わせ、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過

10

20

30

40

50

し、得られた有機溶液を濃縮した。その後、カラムクロマトグラフィ - で精製しアミドを得た。

【 0 6 9 2 】

一般法 J : 出発物である酸化合物 (典型例 0 . 2 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液に塩化アンモニウム (5 6 m g 、 1 m m o l) 又は適当なアミン、ジイソプロピルエチルアミン (1 1 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (6 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾ - ル (4 8 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を加えた。得られた混合液を室温下一晩攪拌し、水 (1 1 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x) で抽出した。得られた有機溶媒を 1 M 塩酸 (1 x) 、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 x) で洗浄し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。得られた溶液を濃縮し、目的物であるアミドを得た。

10

【 0 6 9 3 】

一般法 K : 出発物である酸化合物 (典型例 0 . 1 1 m m o l) 、適当なアミン (1 . 5 当量、ニ - ト (生の) 又は 0 . 5 M ジオキサソラン溶液) と T B T U (1 . 5 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (5 . 0 当量) を加えた。得られた混合液を室温下一昼夜攪拌し、水 (1 1 m L) で希釈後、酢酸エチル (3 x) で抽出した。得られた有機溶媒を 1 M 塩酸 (1 x) 、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 x) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。得られた溶液を濃縮し、目的物であるアミドを得た。

20

【 0 6 9 4 】

一般法 L : 水素化ナトリウム (2 . 3 g の 6 0 % 分散液、 5 7 m m o l) をヘキサン (3 x 1 5 m L) を用いて洗浄し、活性化させた後、テトラヒドロフラン (2 0 m L) を加え 8 0 で加熱した。この時点で、適当なエステル (1 9 m m o l) 及びアセトニトリル (0 . 9 1 g 、 2 1 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液 (4 0 m L) をシリンジでゆっくりと加えた。 3 0 分攪拌後、激しく反応が進行しすぐに溶液の色が濃い青色へ変化した。その後、さらに 1 0 分間攪拌した。反応液を氷水である 5 % 塩酸 (1 0 0 m L) 及び酢酸エチル (1 0 0 m L) からなる二層混合液に加えた。有機層を分離後、水層を酢酸エチル (1 x 5 0 m L) で抽出した。得られた有機溶媒を合わせ、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。得られた溶液を濃縮し、次のスキ - ムで使用される所望の 3 - オキソ - 3 - 置換プロパンニトリルを得た。

30

【 0 6 9 5 】

一般法 M : 適当なアニリン (1 . 0 5 g 、 6 . 9 5 m m o l) の濃塩酸 (3 m L) 分散液に、硝酸ナトリウム (0 . 5 7 g 、 8 . 3 4 m m o l) の水溶液 (3 m L) を 0 でゆっくり加えた。一時間攪拌後、混合液の温度が 5 を超えないように、塩化錫 (I I) 二水和物 (2 . 9 8 g 、 1 4 m m o l) の濃塩酸溶液 (3 m L) を加えた。二時間攪拌後、適切な 3 - オキソ - 3 - 置換プロパンニトリル (8 m m o l ; 一般法 L 又は市販品) のエタノール溶液 (1 0 m L) を加え、混合液を 6 0 で 1 6 時間攪拌した。混合液を室温まで冷却し、減圧下で溶液を除去した。残渣を固体炭酸水素ナトリウムによって塩基性化し、生成物を酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出した。得られた有機溶媒を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、所望のピラゾールアミンを得た。

40

【 0 6 9 6 】

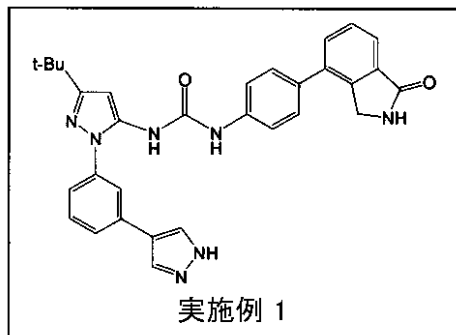
1 - (3 - プロモフェニル) - 3 - t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン塩酸塩 (0 . 2 5 3 g 、 0 . 7 7 m m o l 、 実施例 5 4 から使用可能) と t - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (0 . 2 8 g 、 0 . 9 5 m m o l 、 市販品) と炭酸セシウム (1 . 0 g 、 3 . 1 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) と水 (2 m L) の溶液をアルゴン雰囲気中に 1 5 分間静置した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) を加えて、反応液を 8 0 で一晩加熱した。反応混合液を水 (2 0 m L) に加えて、酢酸エチル (2 x 3 0 m L) で抽出した。得られた溶液を水 (1 0 m L) 及び食塩水 (1 0 m L) で洗浄

50

し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。得られた溶液を濃縮後、カラムクロマトグラフィにより精製し 1 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 3 - t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (163 mg、76% 収率) を得た。MS (ESI) m/z: 282.3 (M+H⁺)

【0697】

【化186】



10

【0698】

1 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 3 - t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (160 mg、0.57 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 溶液を 0℃ まで冷却し、1 M 水酸化ナトリウム (0.85 mL、0.85 mmol) 及びクロロギ酸イソプロペニル (0.080 mL、0.74 mmol) で処理した。反応液を室温で一晩静置した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、食塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。得られた溶液を濃縮後、ジエチルエーテル (5 mL) に溶解させ、溶液を一晩静置した。得られた結晶を回収し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して 4 - (3 - (3 - t - ブチル - 5 - ((プロパ - 1 - エン - 2 - イルオキシ)カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸プロパ - 1 - エン - 2 - イル (193 mg、75% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.73 (brs, 1H)、8.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、7.87 (t, J = 1.7 Hz, 1H)、7.81 (dt, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.41 (brd, J = 7.9 Hz, 1H)、6.34 (s, 1H)、5.02 (s, 2H)、4.66 (brs, 1H)、4.57 (brs, 1H)、2.06 (s, 3H)、1.76 (brs, 3H)、1.30 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: 450.2 (M+H⁺)

20

30

【0699】

実施例 151 で示された方法を用いて、4 - (3 - (3 - t - ブチル - 5 - ((プロパ - 1 - エン - 2 - イルオキシ)カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸プロパ - 1 - エン - 2 - イル (63 mg、0.14 mmol) と 4 - (4 - アミノフェニル)イソインドリン - 1 - オン (31 mg、0.14 mmol) を結合させ、プロパ - 1 - エン - 2 - イル 4 - (3 - (3 - t - ブチル - 5 - (3 - (4 - (1 - オキシイソインドリン - 4 - イル)フェニル)ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (75 mg、87% 収率) を得た。MS (ESI) m/z: 616.2 (M+H⁺)

40

【0700】

一般法 E を用いた 4 - (3 - (3 - t - ブチル - 5 - (3 - (4 - (1 - オキシイソインドリン - 4 - イル)フェニル)ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸プロパ - 1 - エン - 2 - イル (75 mg、0.12 mmol) のけん化により、1 - (1 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 3 - t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (1 - オキシイソインドリン - 4 - イル)フェニル)尿素を白い粉末として得た (9.5 mg、15% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.24 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.30 (brs, 1H)、8.00 (brs, 1H)、7.74 (brs, 1H)、7.69-7.62 (m, 3H)、7.59-7.48 (m, 7H)、7.33 (brd, J = 7.9 Hz, 1H)、6.43 (s, 1H)、4.50 (s, 2H)、1.30 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: 532.3 (M+H⁺)

50

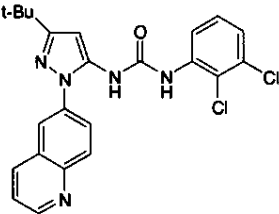
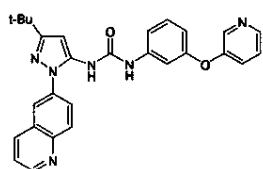
【 0 7 0 1 】

実施例 5 2 5 5 に対する一般的実験

実施例 A 7 と適当なイソシアン酸又はアニリンの溶液が、示された一般法を使って、目的化合物に変換された。

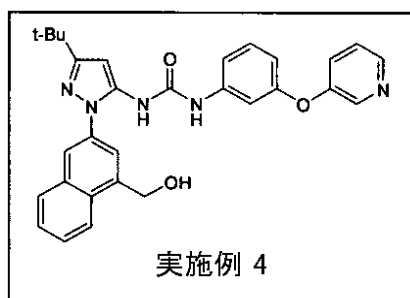
【 0 7 0 2 】

【 表 1 】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (300 MHz/400 MHz, DMSO-d ₆)
 <p>実施例 2</p>	<p>1-[3-<i>t</i>-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1<i>H</i>ピラゾール-5-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>52mg, 収率30% 一般法A</p>	454.2	<p>δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 1.6, and 4.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (bd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 4.0, and 6.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 2.4, and 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 4.4, and 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 1.31 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 3</p>	<p>1-(3-<i>t</i>-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1<i>H</i>ピラゾール-5-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩</p> <p>62mg, 収率55% 一般法D</p>	551.2	<p>δ 9.43 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 1.6, and 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 2.4, and 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 1.31 (s, 9H)</p>

【 0 7 0 3 】

【 化 1 8 7 】



【 0 7 0 4 】

一般法 D を使い、実施例 A 9 (1 3 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) と実施例 A 3 (3 5 m g , 0 . 2 3 4 m m o l) が化合されて、3 (3 *t* ブチル 5 (3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ)フェニル)ウレイド) 1*H* ピラゾール 1 y l) 1 ナフトエ酸を得た (1 2 2 m g , 収率 9 1 %) 。

【 0 7 0 5 】

一般法 C を使い、3 (3 *t* ブチル 5 (3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ)フェニル)ウレイド) 1*H* ピラゾール 1 イル) 1 ナフトエ酸 (5 2 m g , 0 . 2 0 3 m m o l) が還元されて、1 (3 *t* ブチル 1 (4 (ヒドロキシメチル)ナフトレン 2 イル) 1*H* ピラゾール 5 イル) 3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ)フェニル)尿素を得た (2 4 m g , 収率 2 1 %) 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O d ₆) : 1 . 3 0 (s , 9 H) , 5 . 0 3 (s , 2 H) , 6 . 4 1 (s , 1 H) , 6 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 0 7 (d , 1 H) , 7 . 2 4 7

. 30 (m, 2H), 7.43 7.45 (m, 2H), 7.59 7.61 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 8.10 (m, 2H), 8.36 8.39 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 508.3 (M+H⁺).

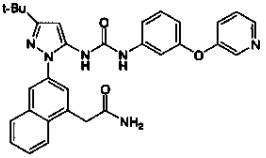
【0706】

実施例 80 99 に対する一般的な実験

次の化合物が適切なアニリンと一般法 A を用いて合成された。

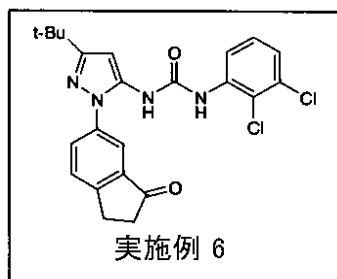
【0707】

【表 2】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
 実施例 5	1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ナフタレン-2-イル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸	535.2	1.30 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 4H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)
	69mg, 収率46%		

【0708】

【化 188】



【0709】

1 インダノン (30 g, 0.23 mol) の濃硫酸溶液 (200 mL) に、硝酸カリウム (34 g, 0.34 mol) の濃硫酸溶液 (100 mL) が 0 で加えられた。できた混合液は 2 時間攪拌され、それから氷水 (3 L) に注ぎ込まれた。混合液は酢酸エチルで抽出された (500 mL × 3 回)。合わせられた有機層は食塩水 (ブライン) で洗われ (500 mL × 3 回)、乾燥され (Na₂SO₄)、ろ過され、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、6 ニトロ インダン 1 オンを得た (25 g, 収率 61%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0710】

6 ニトロインダン 1 オン (10 g, 56 mmol) と 10% パラジウム炭素 (2.0 g) のメタノール中混合物 (200 mL) が 30 psi の水素下、室温で、3 時間攪拌された。ろ過後、ろ液が濃縮されて、6 アミノインダン 1 オンを得た (7.2 g, 収率 87%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H)。

【0711】

6 アミノインダン 1 オン (7.2 g, 11.8 mmol) の濃塩酸中混合物 (20 mL) に、0 で、亜硝酸ナトリウム (0.9 g, 13 mmol) の水溶液が1滴ずつ加えられた。30分後、塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5.9 g, 26.2 mmol) の濃塩酸溶液が1滴ずつ、反応温度が絶対に5を超えない速さで加えられた。加え終わった後、混合液は室温で2時間撹拌された。混合液がジエチルエーテルで抽出され、6 ヒドラジノインダン 1 オンを得た。MS (ESI) m/z : 199 ($M + H^+$)。

【0712】

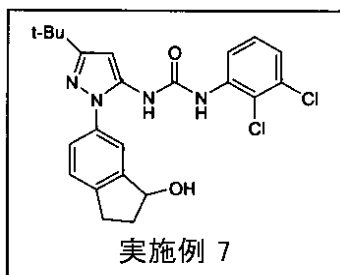
6 ヒドラジノインダン 1 オン (2.1 g, 14.3 mmol) と4,4 ジメチル 3 オキソ ペンタンニトリル (2.15 g, 1.2 eq) のエタノール溶液 (50 mL) に、濃塩酸 (5 mL) が加えられた。できた混合液は一晩還流加熱された。溶媒を除去後、残余物がエーテルで洗われて、6 (5 アミノ 3 t ブチルピラゾール 1 イル) インダン 1 オン (1.1 g, 収率38.5%) を得た。そして、それは、それ以上精製せずに、次の反応に供された。MS (ESI) m/z : 270 ($M + H^+$)。

【0713】

6 (5 アミノ 3 t ブチル ピラゾール 1 yl) インダン 1 オン (1.5 g, 5.6 mmol) のTHF溶液 (30 mL) に1,2 ジクロロ 3 イソシアナト ベンゼン (1.2 g, 6.4 mmol) のTHF溶液 (5.0 mL) が0、窒素下で加えられた。できた混合液は室温で一晩撹拌され、その後、水中に注がれた。混合液はジクロロメタンで抽出された (100 mL \times 3回)。合わせられた有機層は食塩水 (ブライン) で洗われ、乾燥され (Na_2SO_4)、ろ過され、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、1 [5 t ブチル 2 (3 オキソ インダン 5 イル) 2 H ピラゾール 3 イル] 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素を固体として得た (1.1 g, 収率43%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 7.65 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.14 3.05 (m, 2H), 2.78 2.66 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 457 ($M + H^+$)。

【0714】

【化189】

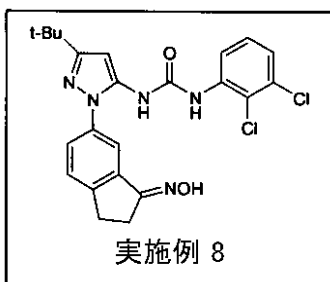


【0715】

実施例 102 (120 mg, 0.26 mmol) のメタノール溶液 (20 mL) が、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4 19 mg, 0.5 mmol) で処理され、室温で2時間撹拌された。溶媒を除去した後、残余物が分取HPLCで精製されて、1 [5 t ブチル 2 (3 ヒドロキシ インダン 5 イル) 2 H ピラゾール 3 イル] 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素 (67 mg, 収率56%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.04 (m, 1H), 7.45 7.21 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 459 ($M + H^+$)。

【 0 7 1 6 】

【 化 1 9 0 】



10

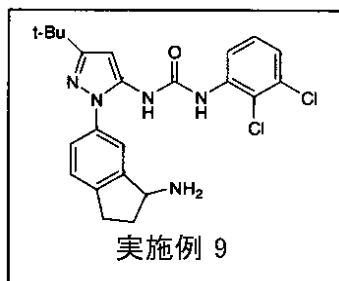
【 0 7 1 7 】

実施例 102 (120 mg, 0.26 mmol) と炭酸カリウム (0.1 g, 0.7 mmol) のエタノール中混合液 (20 mL) に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ($\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 500 mg) が加えられた。できた混合液は 3 時間還流加熱され、その後、濃縮され、残余物が逆相クロマトグラフィで精製されて、1 [5 t ブチル 2 (3 ヒドロキシミノ インダン 5 イル) 2 H ピラゾール 3 イル] 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素 (75 mg, 収率 61%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52–7.43 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.20–3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 473 ($\text{M} + \text{H}^+$).

20

【 0 7 1 8 】

【 化 1 9 1 】



30

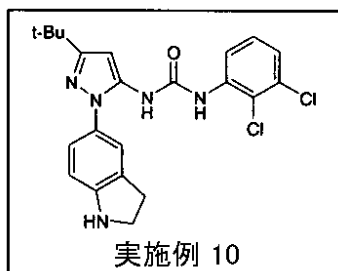
【 0 7 1 9 】

実施例 104 (45 mg, 0.09 mmol) とラネー (Raney, 登録商標) ニッケル (0.1 g) のエタノール溶液 (20 mL) が 30 psi の水素雰囲気下で、3 時間攪拌された。ろ過及び溶媒の除去の後、残余物が逆相クロマトグラフィにより精製されて、1 [2 (3 アミノ インダン 5 イル) 5 t ブチル 2 H ピラゾール 3 イル] 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素を得た (20 mg, 収率 48%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 458 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40

【 0 7 2 0 】

【化 1 9 2】



【0 7 2 1】

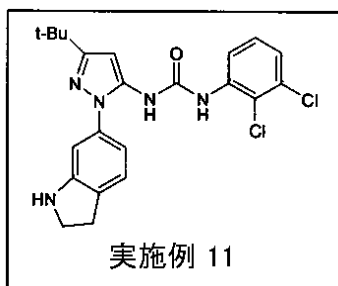
10

一般法 A を使い、実施例 A 1 0 (0 . 2 0 0 g , 0 . 5 1 4 m m o l) と 2 , 3 ジクロロフェニルイソシアン酸 (0 . 1 4 5 g , 0 . 7 7 2 m m o l) が化合され、一般法 G に従って脱保護されて、1 (3 t ブチル 1 (インドリン 5 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (2 , 3 ジクロロフェニル) 尿素を白色固体として得た (2 2 9 m g , 収率 9 3 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 0 4 (t , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , $J = 8 . 4$, and $2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 1 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 6 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 6 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 6 7 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 3 9 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) , アミンと尿素のプロトンは見られない ; MS (ESI) m / z : 4 4 4 . 0 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

20

【0 7 2 2】

【化 1 9 3】



30

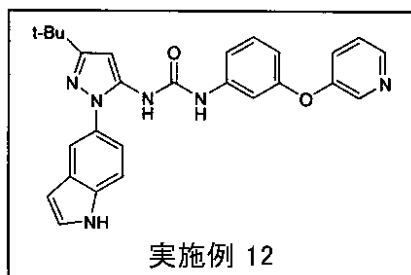
【0 7 2 3】

一般法 A を使い、実施例 A 1 1 (0 . 4 0 0 g , 1 . 1 4 m m o l) と 2 , 3 ジクロロフェニルイソシアン酸 (0 . 4 2 6 g , 2 . 2 8 m m o l) が化合され、一般法 G に従い脱保護されて、1 (3 t ブチル 1 (インドリン 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (2 , 3 ジクロロフェニル) 尿素をオフホワイトの固体として得た (2 3 0 m g , 収率 4 2 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 0 1 (d d , $J = 7 . 2$, and $4 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 4 7 . 5 8 (m , 3 H) , 7 . 2 5 7 . 2 3 (m , 2 H) , 6 . 5 1 (s , 1 H) , 3 . 9 1 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 3 8 (t , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) ; MS (ESI) m / z : 4 4 4 . 0 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

40

【0 7 2 4】

【化 1 9 4】



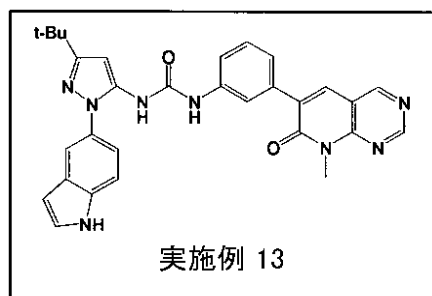
10

実施例 1 1 5 に対するのと同じ手順を使い、実施例 A 1 2 (0 . 0 7 g , 0 . 2 m m o l) と 1 N B o c インドール 5 ボロン酸 (0 . 0 5 g , 0 . 2 m m o l , A n i c h e m 社から購入可能) が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (1 H インドール 5 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ) フェニル) 尿素 (7 m g , 収率 7 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 9 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 4 2 (b r s , 2 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (t , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (t , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d d , J = 2 . 0 , a n d 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (d d , J = 0 . 8 , a n d 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 7 (d d , J = 2 . 0 , a n d 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 3 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 3 (s , 1 H) , 1 . 2 7 (s , 9 H) ; L C M S (E I) m / z : 4 6 7 . 3 (M + H ⁺) .

20

【 0 7 2 5】

【化 1 9 5】



30

【 0 7 2 6】

商業的に入手可能な、N B o c 5 インドールボロン酸 (0 . 3 0 g , 1 . 1 m m o l) がジクロロメタン (2 0 m L) とピリジン (1 m L) にモレキュラーシーブ (活性化 , 4 A) とともに溶かされ、一晚室温で撹拌された。商業的に入手可能な、エチル 3 t ブチル 1 H ピラゾール 5 カルボン酸、酢酸銅 (I I) とモレキュラーシーブ (4 A , 粉末) がボロン酸溶液に加えられ、そして、全体が室温で開放系で 2 日間撹拌された。反応混合物がセライト (C e l i t e , 登録商標) のパッドを通してろ過され、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、エチル 5 (3 t ブチル 5 (エトキシカルボニル) 1 H ピラゾール 1 イル) 1 H インドール 1 カルボン酸 (0 . 1 8 g , 収率 3 8 %) を得た。L C M S (E I) m / z : 4 1 2 . 3 (M + H ⁺) .

40

【 0 7 2 7】

一般法 E を使い、先の反応からの物質が鹼化されて、次の段階でそのまま使用される、1 (1 (t ブトキシカルボニル) 1 H インドール 5 イル) 3 t ブチル 1 H ピラゾール 5 カルボン酸を得た。

【 0 7 2 8】

1 (1 (t ブトキシカルボニル) 1 H インドール 5 イル) 3 t ブ

50

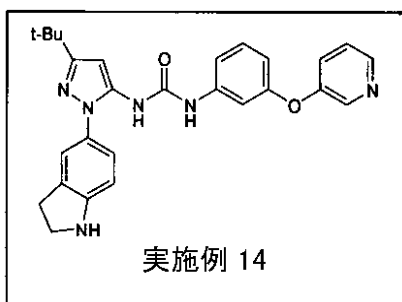
チル 1H ピラゾール 5 カルボン酸 (0.09 g, 0.23 mmol) の、トルエン溶液 (2 mL) に、トリエチルアミン (0.026 mL, 0.26 mmol) と実施例 A4 (0.065 g, 0.26 mmol) が加えられた。反応混合液が室温で撹拌され、DPAA (71 mg, 0.26 mmol) が加えられた。反応混合液が 100 で 2 時間加熱され、冷却され、濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィで精製されて、t ブチル 5 (3 t ブチル 5 (3 (3 (8 メチル 7 オキシ 7, 8 ジヒドロピリド [2, 3 d] ピリミジン 6 イル) フェニル) ウレイド) 1H ピラゾール 1 イル) 1H インドール 1 カルボン酸を得た。

【0729】

一般法 F を使い、t ブチル 5 (3 t ブチル 5 (3 (3 (8 メチル 7 オキシ 7, 8 ジヒドロピリド [2, 3 d] ピリミジン 6 イル) フェニル) ウレイド) 1H ピラゾール 1 イル) 1H インドール 1 カルボン酸が変換されて、1 (3 t ブチル 1 (1H インドール 5 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (8 メチル 7 オキシ 7, 8 ジヒドロピリド [2, 3 d] ピリミジン 6 イル) フェニル) 尿素を淡黄色固体として得た (17 mg, 収率 13%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.20 (bs, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 1.2, and 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.4, and 8.8 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LC MS (EI) m/z: 594.2 (M+H⁺)。 10 20

【0730】

【化196】

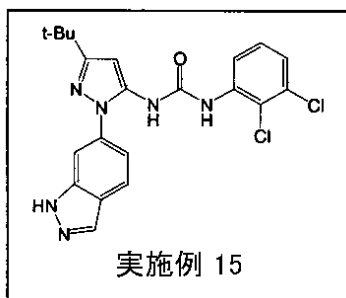


【0731】

実施例 115 に対するのと同じ手順を使い、実施例 A13 と実施例 A12 が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (インドリン 5 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ) フェニル) 尿素を塩酸塩として得た (20 mg, 収率 11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (br m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.42 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.13 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (br m, 1H), 6.72 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.72 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); LC MS (EI) m/z: 469.2 (M+H⁺)。 40

【0732】

【化 197】



【0733】

6 ニトロ 1H インダゾール (25 g, 0.153 mmol, 商業的に入手可能) と 10% パラジウム炭素 (2.0 g) のメタノール中混合物が、水素下 (1 気圧) で一晩撹拌された。ろ過後、ろ液が濃縮されて、1H インダゾール 6 イルアミン (18.5 g, 収率 94%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.20 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.49 6.44 (m, 2H), 5.17 (brs, 2H). MS (ESI) m/z: 134 (M + H⁺).

【0734】

1H インダゾール 6 イルアミン (20 g, 153 mmol) の濃塩酸溶液 (50 mL) に、亜硝酸ナトリウム (19 g, 158 mmol) の水溶液 (50 mL) が 0 で加えられ、できた混合液は 1 時間撹拌された。0 に予め冷却された塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O 90 g, 306 mmol) の濃塩酸溶液 (70 mL) が、それから加えられ、そして、混合液が 2 時間、室温で撹拌された。沈殿がろ過され、そして、ジエチルエーテルで洗われて、(1H インダゾール 6 イル) ヒドラジン塩酸塩を黄色固体として得た。そして、それは、さらに精製せずに使用された。

【0735】

(1H インダゾール 6 イル) ヒドラジン塩酸塩と 4,4 ジメチル 3 オキソペンタンニトリル (17 g, 1.05 eq) のエタノール (200 mL) 中混合物が一晩還流加熱された。反応液が濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィで濃縮されて、3 t ブチル 1 (1H インダゾール 6 イル) 1H ピラゾール 5 アミンを得た (21 g, 収率 58%, 2 段階)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 256 (M + H⁺).

【0736】

ジオキサンに溶かした 3 t ブチル 1 (1H インダゾール 6 イル) 1H ピラゾール 5 アミン (15 g, 49 mmol) の溶液 (100 mL) に、室温で、10% 水酸化ナトリウム (50 mL) が加えられ、混合液が 0.5 時間撹拌された。無水 BOC (12 g, 1.2 eq) がそれから混合液に加えられ、溶液が 3 時間撹拌された。混合液がジクロロメタンで抽出された (100 mL × 3 回)。合わせられた有機抽出物が濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、6 (5 アミノ 3 t ブチルピラゾール 1 イル) インダゾール 1 カルボン酸 t ブチルエステル (13.1 g, 収率 75%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.38 (brs, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 356 (M + H⁺).

【0737】

一般法 A を使い、先の反応からの物質 (0.150 g, 0.422 mmol, 1.00) と 2,3 ジクロロフェニルイソシアン酸 (0.0557 mL, 0.422 mmol,

10

20

30

40

50

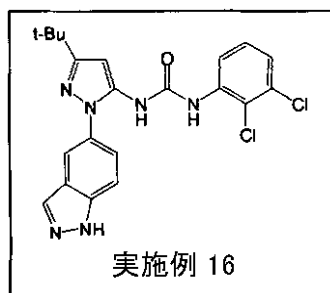
1.00 eq) が化合されて、t ブチル 6 (3 t ブチル 5 (3 (2, 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1 H ピラゾール 1 イル) 1 H インダゾール 1 カルボン酸 (0.130 g, 収率 57%) の産物を得た。 ^1H NMR (DMSO d_6): 9.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 8.50 (m, 1H), 8.23 8.22 (m, 1H), 8.10 8.02 (m, 2H), 7.65 7.62 (m, 1H), 7.34 7.29 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 543.0 ($M+H^+$), 545.0 ($M+2+H^+$).

【0738】

t ブチル 6 (3 t ブチル 5 (3 (2, 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1 H ピラゾール 1 イル) 1 H インダゾール 1 カルボン酸 (0.13 g, 0.239 mmol, 1.00 eq) の飽和塩酸/エタノール溶液 (5.00 mL) が 65 で 2 時間、反応液が透明で均一になるまで撹拌された。室温まで冷却され、蒸発濃縮された。シロップ状の残余物がアセトニトリル/水に溶かされ、冷凍され、凍結乾燥されて、1 (3 t ブチル 1 (1 H インダゾール 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素 (97.1 mg, 収率 85%) を塩酸塩として得た。 ^1H NMR (DMSO d_6): 9.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 8.16 (m, 1H), 8.13 8.12 (m, 1H), 8.10 8.07 (m, 1H), 7.92 7.82 (m, 1H), 7.65 7.59 (m, 1H), 7.24 7.25 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 443.0 ($M+H^+$), 445.0 ($M+2+H^+$).

【0739】

【化198】



【0740】

5 ニトロ 1 H インダゾール (25 g, 0.153 mmol, 商業的に入手可能) と 10% パラジウム炭素 (2.0 g) のメタノール中混合物が水素下 (1 気圧) で一晩撹拌された。ろ過後、ろ過液は濃縮されて、20 g (97%) の 1 H インダゾール 5 アミンを黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): 12.50 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 (brs, 1H), 3.15 (d, $J=4.8$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z : 134 ($M+H^+$).

【0741】

1 H インダゾール 5 イルアミン (20 g, 153 mmol) の濃塩酸溶液 (50 mL) に、亜硝酸ナトリウム (19 g, 158 mmol) の水溶液 (50 mL) が 0 で加えられ、できた溶液が 1 時間撹拌された。塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 90 g, 306 mmol) の濃塩酸溶液 (70 mL) が、0 に予め冷却され、それから加えられた。反応溶液が 2 時間室温で撹拌された。沈殿がろ過され、エーテルで洗われて、(1 H インダゾール 5 イル) ヒドラジン塩酸塩を黄色固体として得た。そして、それは、それ以上精製することなく、次の反応で使用された。

【0742】

10

20

30

40

50

(1H インダゾール 5 イル) ヒドラジン塩酸塩と4,4 ジメチル 3 オキソペンタンニトリル(19 g, 1.05 eq)のエタノール(200 mL)中混合物が一晩還流加熱された。反応液が濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィにより精製されて、3 t ブチル 1 (1H インダゾール 5 イル) 1H ピラゾール 5 アミン(23 g, 2段階の60%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): 8.24(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.75(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45(dd, J = 9.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.7(s, 1H), 1.31(s, 9H). MS(ESI) m/z: 256(M + H⁺).

【0743】

3 t ブチル 1 (1H インダゾール 5 イル) 1H ピラゾール 5 アミン(14 g, 48 mmol)のジオキサン溶液(100 mL)に、10%水酸化ナトリウム(50 mL)が室温に加えられ、混合液が0.5時間撹拌された。無水Boc(12 g, 1.2 eq)が混合液に加えられ、溶液が3時間撹拌された。混合液がジクロロメタンで抽出された(100 mL × 3回)。合わせられた有機抽出物は濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、t ブチル 5 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) 1H インダゾール 1 カルボン酸を得た(7.8 g, 46%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): 8.44(s, 1H), 8.10(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.82(d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 5.24(brs, 2H), 1.65(s, 9H), 1.21(s, 9H). MS(ESI) m/z: 356(M + H⁺).

【0744】

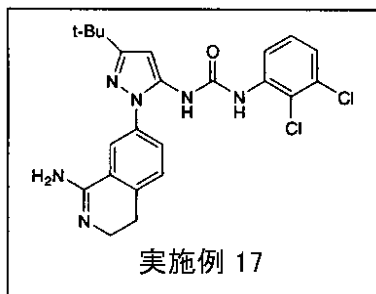
一般法Aを使い、t ブチル 5 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) 1H インダゾール 1 カルボン酸(0.150 g, 0.422 mmol, 1.00 eq)と2,3 ジクロロフェニルイソシアン酸(0.0557 mL, 0.422 mmol, 1.00 eq)が化合されて、t ブチル 5 (3 t ブチル 5 (3 (2,3 ジクロロフェニル)ウレイド) 1H ピラゾール 1 yl) 1H インダゾール 1 カルボン酸(115.5 mg, 収率50%)を得た。¹H NMR(DMSO d₆): 9.25(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.53(brs, 1H), 8.22 8.19(m, 1H), 8.06 8.01(m, 2H), 7.79 7.76(m, 1H), 7.33 7.29(m, 2H), 6.43(s, 1H), 1.67(s, 9H), 1.30(s, 9H); MS(ESI) m/z: 543.0(M + H⁺), 545.0(M + 2 + H⁺).

【0745】

t ブチル 5 (3 t ブチル 5 (3 (2,3 ジクロロフェニル)ウレイド) 1H ピラゾール 1 イル) 1H インダゾール 1 カルボン酸(0.1155 g, 0.213 mmol, 1.00 eq)が飽和塩酸/エタノールに溶かされた。溶液が80 で1時間加熱された。室温まで冷却した後、反応液は濃縮乾固され、80:20のアセトニトリル/水で処理された。できた懸濁液は十分に冷却された。固体がろ過によって集められ、80:20のアセトニトリル/水、アセトニトリルでリンスされ、フィルター上で乾燥されて、1 (3 t ブチル 1 (1H インダゾール 5 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (2,3 ジクロロフェニル)尿素(55.5 mg, 収率54.4%)を塩酸塩として得た。¹H NMR(DMSO d₆): 9.18(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08 8.06(m, 1H), 7.89 7.88(m, 1H), 7.70 7.67(m, 1H), 7.47 7.44(m, 1H), 7.33 7.28(m, 2H), 6.40(s, 1H), 1.29(s, 9H); MS(ESI) m/z: 502.0(M + H⁺), 504.0(M + 2 + H⁺).

【0746】

【化 199】



【0747】

実施例 A 14 (1.00 g, 3.12 mmol)、トリエチルアミン (0.43 mL, 0.315 g, 3.12 mmol) とラヴェッソン (ローソン) 試薬 (1.26 g, 3.12 mmol) のジオキサン中懸濁液 (30 mL) が還流加熱された。1 時間後、混合液が室温に冷却された。水 (50 mL) が加えられ、混合液が酢酸エチルで抽出され (100 mL × 3 回)、乾燥され (MgSO₄)、ろ過された。ろ過液はシリカゲルのパッドを通してろ過され、シリカゲルは十分にメタノールでリンスされた。溶媒が減圧下で蒸発濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィで精製されて、7-(3-tert-butyl-5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-thione を黄色固体として得た (310 mg, 収率 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.6 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0 及び 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.16 (brs, 2H), 3.42 3.38 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 301.2 (M+H⁺)。 10

【0748】

7-(3-tert-butyl-5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-thione (0.150 g, 0.499 mmol) の THF 中懸濁液 (3 mL) が、2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸 (0.141 g, 0.749 mmol)、ピリジン (0.061 mL, 0.059 g, 0.749 mmol) と THF (3 mL) の溶液に加えられた。出発物質を含むフラスコが再び THF (4 mL) でリンスされ、溶液が反応フラスコに加えられた。できた黄色い懸濁液は、ヒートガンで短時間加熱され、反応混合液が透明になった。18 時間後、溶液が濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィによって精製されて、1-[3-tert-butyl-1-(1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-(2,3-dichlorophenyl)urea を黄色固体として得た (203 mg, 収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆): 9.60 (brs, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.26 (dd, J = 8.4 及び 2.0 Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0 及び 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6 及び 1.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.62 3.58 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 488.0 (M+H⁺)。 30

【0749】

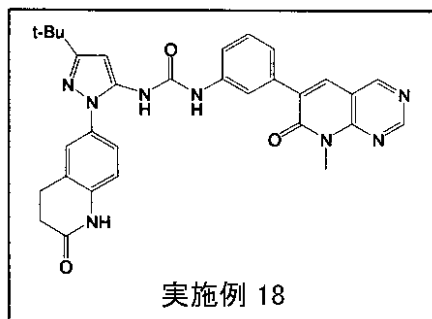
1-[3-tert-butyl-1-(1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-(2,3-dichlorophenyl)urea (0.170 g, 0.348 mmol) が、0.5 M アンモニア/ジオキサン (30 mL) に溶かされた。塩化水銀 (0.142 g, 0.522 mmol) が加えられ、80 で攪拌された。18 時間後、水 (2 mL) が加えられた。混合液は 30 分間攪拌され、セライト (Celite, 登録商標) のパッドを通してろ過された。溶媒が真空下で除去 50

され、残余物が逆相クロマトグラフィで精製されて、1 [1 (1 アミノ 3, 4 ジヒドロイソキノリン 7 イル) 3 t ブチル 1 H ピラゾール 5 イル] 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素 (25 mg, 収率 15%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 7.96 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0$ 及び 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 7.21 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 471.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0750】

【化200】

10



【0751】

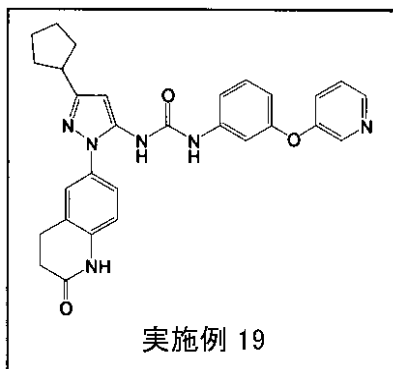
20

一般法 D を使い、実施例 A 15 (0.075 g, 0.16 mmol) と実施例 A 4 (0.04 g, 0.16 mmol) が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (2 オキシ 1, 2, 3, 4 テトラヒドロキノリン 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (8 メチル 7 オキシ 7, 8 ジヒドロピリド [2, 3 d] ピリミジン 6 イル) フェニル) 尿素を固体として得た (0.065 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.46 7.27 (m, 5H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 563.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

30

【0752】

【化201】



40

【0753】

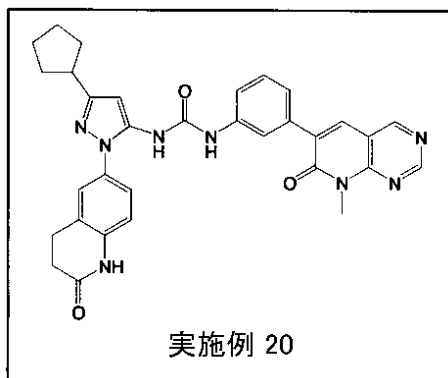
一般法 D を使い、実施例 A 16 (0.15 g, 0.32 mmol) と実施例 A 3 (70 mg, 0.38 mmol) が化合されて、1 (3 シクロペンチル 1 (2 オキシ 1, 2, 3, 4 テトラヒドロキノリン 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ) フェニル) 尿素をオフホワイトの塩酸塩固体として得た (60 mg, 収率 28%, 2 段階)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.3 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.52 (

50

s, 1H), 8.51 (bs, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 2.4 及び 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.6 及び 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.0 及び 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 6H); LC MS (EI) m/z: 509.2 (M + H⁺).

【0754】

【化202】



10

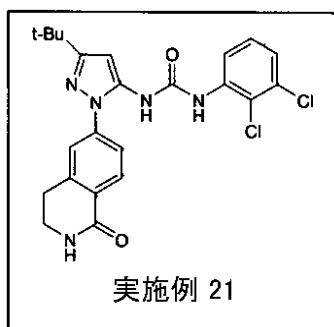
【0755】

一般法Dを使い、実施例A16と実施例A4が化合されて、1-(3-シクロペンチル-1-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(11mg, 収率6%, 2段階)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.3 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (bt, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.68 (m, 6H); LC MS (EI) m/z: 575.2 (M + H⁺).

30

【0756】

【化203】



40

【0757】

一般法Aを使い、実施例A17(0.070g, 0.096mmol)と2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸(0.069g, 0.37mmol)が化合されて、1-(3-tert-ブチル-1-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を淡黄色固体として得た(90mg, 収率77%)。¹H NMR (400MHz, acetone-d₆): 9.01 (brs, 1H), 8.54 (brs, 1H), 8.30

50

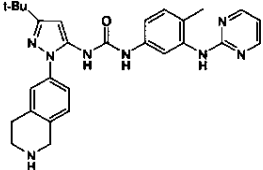
(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.55 (dt, $J = 6.4$ 及び 1.6 Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 472.0 ($M + H^+$).

【0758】

実施例 A 18 から出発し、一般法 A ないし D を使い、次の化合物が合成され、そして、一般法 F を使い、脱保護された。収量は実施例 A 18 から開始して 2 (一般法 A) 又は 3 (一般法 D) 段階を経て報告される。

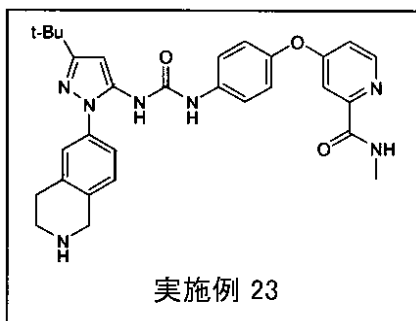
【0759】

【表 3】

実施例	名称	MS (EI) ($M + H^+$)	1H NMR (400 MHz, CD_3OD)
 実施例 22	1-(3- <i>t</i> -ブチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-尿素 53mg, 収率84%	497.2	δ 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.0$, and 2.0 Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)

【0760】

【化 204】



【0761】

一般法 D を使い、実施例 A 18 (0.08 g, 0.15 mmol) と実施例 A 5 (0.04 g, 0.16 mmol) が化合され、そして、一般法 F を使い、産物が脱保護されて、1 (3-*t*-ブチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1*H*-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素を塩酸塩として得た (54 mg, 収率 52%, 3 段階)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 9.78 (s, 1H), 9.55 (brs, 2H), 8.87 (brs, 2H), 8.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 7.43 (m, 5H), 7.39 7.34 (m, 2H), 7.16 7.14 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.39 3.37 (m, 2H), 3.12 3.09 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 540.3 ($M + H^+$).

【0762】

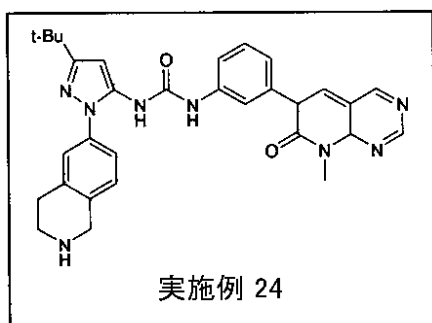
10

20

30

40

【化 205】



10

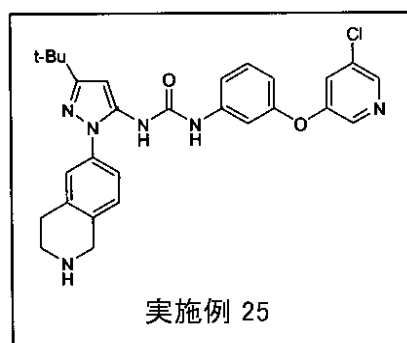
【0763】

一般法Dを使い、実施例A18(0.08g, 0.15mmol)と実施例A4(0.037g, 0.15mmol)が化合され、そして、一般法Fを使い、産物が脱保護されて、1-(3-tert-butyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-(3-(8-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrid[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)ureaを塩酸塩として得た(32mg, 収率29%, 3段階)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.46(s, 1H), 9.29(brs, 2H), 9.16(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.18-7.16(m, 1H), 6.36(s, 1H), 4.31(brs, 2H), 3.71(s, 3H), 3.41-3.37(m, 2H), 3.09(t, J=6.0Hz, 2H), 1.28(s, 9H); MS(ESI) m/z: 549.3(M+H⁺).

20

【0764】

【化 206】



30

【0765】

一般法Dを使い、実施例A18(0.1g, 0.22mmol)と実施例A6(0.037g, 0.15mmol)が化合され、そして、一般法Fを使い、産物が脱保護されて、1-(1-(3-(2-amino-2-oxoethyl)phenyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(4-(2-(methylcarbamoyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)ureaを塩酸塩として得た(27mg, 51%, 2段階)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.77(s, 1H), 9.49(brs, 2H), 8.83(s, 1H), 8.43(d, J=1.6Hz, 1H), 8.33(d, J=2.0Hz, 1H), 7.63-7.62(m, 1H), 7.43-7.41(m, 2H), 7.34-7.29(m, 3H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.72(dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 4.29(brs, 2H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.08(t, 2H).

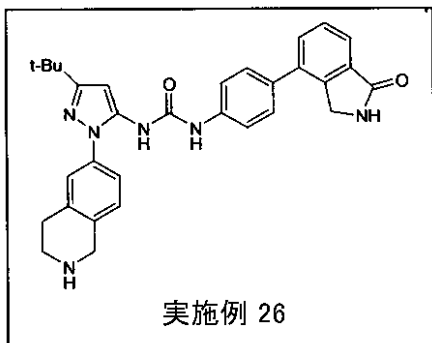
40

50

$J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H), 1.26 (s, 9 H) ; $\text{MS (ESI)} \quad m/z : 517.3 \text{ (M + H}^+ \text{)}$.

【0766】

【化207】



10

【0767】

実施例 A 19 (58.5 g, 0.19 mmol)、実施例 A 18 (70 mg, 0.019 mmol) と N-メチルピロリジン (8.9 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (0.4 mL) が 55 で 24 時間加熱された。クールドな反応混合液がシリカゲルでクロマトグラフされて、t-ブチル 6-(3-tert-ブチル-5-(3-(4-(1-オキシイソインドリン-4-yl)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-yl)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-カルボン酸 (76 mg) を得た。 $\text{MS (ESI)} \quad m/z : 621.3 \text{ (M + H}^+ \text{)}$.

20

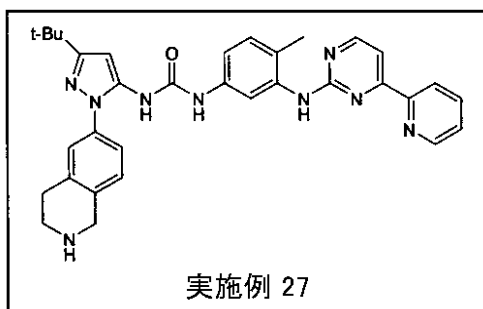
【0768】

一般法 F を使い、t-ブチル 6-(3-tert-ブチル-5-(3-(4-(1-オキシイソインドリン-4-yl)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-yl)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-カルボン酸 (74 mg, 0.12 mmol) が脱保護されて、1-(3-tert-ブチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-yl)-1H-ピラゾール-5-yl)-3-(4-(1-オキシイソインドリン-4-yl)フェニル)尿素塩酸塩を得た (45 mg, 収率 43%, 2 段階)。 $^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{)}$: 9.59 (s, 1 H) , 9.36 (br s, 2 H) , 8.75 (s, 1 H) , 8.67 (s, 1 H) , 7.64 (m, 2 H) , $7.59 \text{--}7.51 \text{ (m, 5 H)}$, 7.45 (m, 2 H) , $7.36 \text{ (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1 H)}$, 6.37 (s, 1 H) , 4.50 (s, 2 H) , 4.31 (br s, 2 H) , 3.39 (m, 2 H) , $3.10 \text{ (t, } J = 6.1 \text{ Hz, 2 H)}$, 1.29 (s, 9 H) ; $\text{MS (ESI)} \quad m/z : 519.2 \text{ (M + H}^+ \text{)}$.

30

【0769】

【化208】



40

【0770】

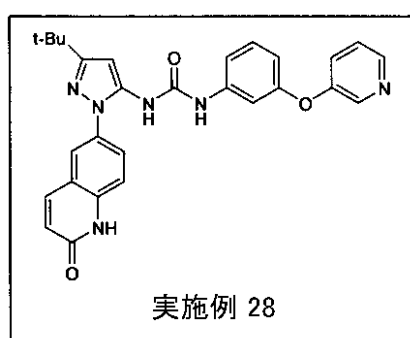
実施例 151 に対するのと同じ手順を使い、実施例 A 20 (136 mg, 0.30 mmol) と 6-メチル-N1-(4-(ピリジン-3-yl)ピリミジン-2-yl)ベンゼン-1,3-ジアミン (80 mg, 0.29 mmol, 文献記載の手順に従い合成)

50

が化合されて、1-(3-tert-butyl-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)尿素二塩酸塩を得た(109 mg, 収率56%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 9.56(s, 1H), 9.50(br s, 2H), 9.43(d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.10(s, 1H), 8.99(br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.92(dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 8.60(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94(dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.57(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.08(m, 2H), 6.35(s, 1H), 4.29(m, 2H), 3.37(m, 2H), 3.09(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.28(s, 9H); MS(ESI) m/z: 574.2 (M + H⁺) .

【0771】

【化209】

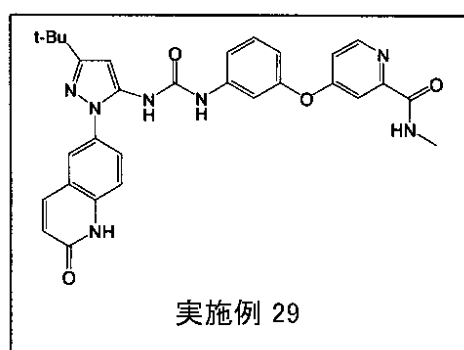


【0772】

一般法Dを使い、実施例A21(50 mg, 0.18 mmol)と実施例A3(34 mg, 0.18 mmol)が化合されて、1-(3-tert-butyl-1-(2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素をオフホワイトの固体として得た(34 mg, 収率45%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 9.01(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.37(m, 2H), 7.98(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 2.4, and 8.8 Hz, 1H), 7.43(m, 3H), 7.29(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24(t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08(dd, J = 1.6 及び 8.4 Hz, 1H), 6.70(dd, J = 2.4 及び 8.4 Hz, 1H), 6.58(dd, J = 2.0, and 10.0 Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z: 495.2 (M + H⁺) .

【0773】

【化210】



【0774】

10

20

30

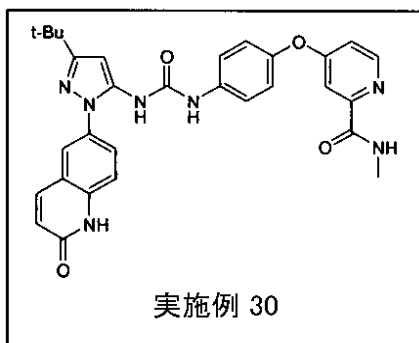
40

50

一般法 D を使い、実施例 A 2 1 (0 . 0 9 0 g , 0 . 2 0 m m o l , 1 . 0 e q) 、実施例 A 5 (0 . 0 5 3 g , 0 . 2 2 m m o l , 1 . 1 0 e q) と N , N ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 4 m L , 0 . 2 5 m m o l , 1 . 2 5 e q) が化合され、1 (3 t ブチル 1 (2 オキソ 1 , 2 ジヒドロキノリン 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (2 (メチルカルバモイル) ピリジン 4 イルオキシ) フェニル) 尿素を得た (1 1 . 2 m g , 収率 1 0 % , 2 段階) 。 ^1H NMR (acetone d_6) : 9 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 4 9 8 . 4 8 (m , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (b r s , 1 H) , 7 . 9 6 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 8 7 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 7 6 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 6 5 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 5 9 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 4 7 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 3 1 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 3 1 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 1 4 7 . 1 2 (m , 1 H) , 6 . 8 5 6 . 8 2 (m , 1 H) , 6 . 5 5 (s , 1 H) , 6 / 5 2 (s , 1 H) , 2 . 9 4 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) ; MS (ESI) m / z : 5 5 2 . 2 (M + H⁺) .

【 0 7 7 5 】

【 化 2 1 1 】

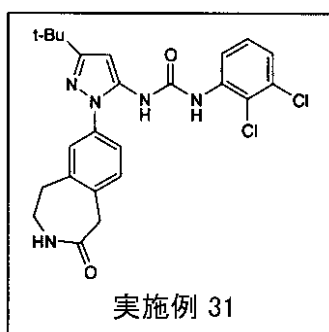


【 0 7 7 6 】

一般法 D を使い、実施例 A 2 1 (0 . 0 8 1 g , 0 . 1 9 m m o l) と実施例 A 5 (0 . 0 5 g , 0 . 2 1 m m o l) が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (2 オキソ 1 , 2 ジヒドロキノリン 6 イル) 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (4 (2 (メチルカルバモイル) ピリジン 4 イルオキシ) フェニル) 尿素を塩酸塩白色固体として得た (0 . 0 4 g , 6 0 % , 2 段階) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO d_6) : 9 . 4 8 (s , 1 H) , 8 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 4 7 7 . 4 3 (m , 3 H) , 7 . 1 8 7 . 1 3 (m , 3 H) , 6 . 5 9 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 2 . 7 9 (d , J = 4 . 8 H z , 3 H) , 1 . 2 9 (s , 9 H) ; MS (ESI) m / z : 5 5 2 . 2 (M + H⁺) .

【 0 7 7 7 】

【 化 2 1 2 】



10

20

30

40

50

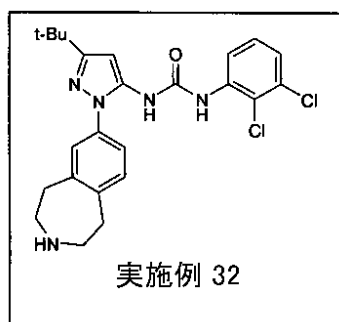
【0778】

一般法 A を使い、実施例 A 43 (23 mg, 0.077 mmol) と 2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸 (17 mg, 0.092 mmol) が化合されて、1-(3-*t*-ブチル 1-(2-オキソ 2,3,4,5-テトラヒドロ 1*H*-ベンゾ[*d*]アゼピン 7-イル) 1*H*-ピラゾール 5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を淡黄色粉末として得た (23 mg, 収率 61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 9.20 (s, 0.84 H), 9.04 (s, 0.26 H), 8.76 (s, 0.84 H), 8.75 (s, 0.26 H), 8.06 (m, 1 H), 7.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.84 H), 7.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.26 H), 7.31 (m, 4 H), 6.38 (s, 0.26 H), 6.37 (s, 0.84 H), 3.88 (s, 0.48 H), 3.82 (s, 1.72 H), 3.48 (dd, *J* = 5.6, and 11.6 Hz, 1.72 H), 3.41 (m, 0.48 H), 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 1.27 (s, 7.56 H), 1.26 (s, 2.16 H); MS (EI) *m/z* : 487.0 (M + H⁺).

10

【0779】

【化 213】



20

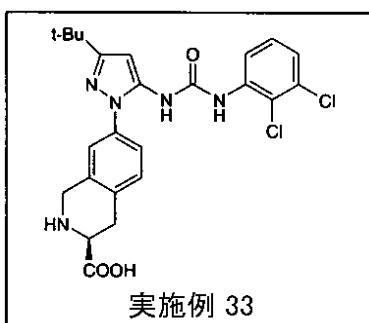
【0780】

一般法 A を使い、実施例 A 23 (65 mg, 0.17 mmol) と 2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸 (32 mg, 0.17 mmol) が化合され、そして、一般法 F を使い産物が脱保護されて、1-(3-*t*-ブチル 1-(2,3,4,5-テトラヒドロ 1*H*-ベンゾ[*d*]アゼピン 7-イル) 1*H*-ピラゾール 5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を得た (50 mg, 収率 58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 9.28 (s, 1 H), 8.89 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.03 (dd, *J* = 4.0 及び 5.6 Hz, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 6.37 (s, 1 H), 3.20 (m, 4 H), 3.14 (m, 4 H), 1.26 (s, 9 H); LC MS (EI) *m/z* : 472.0 (M + H⁺).

30

【0781】

【化 214】



40

【0782】

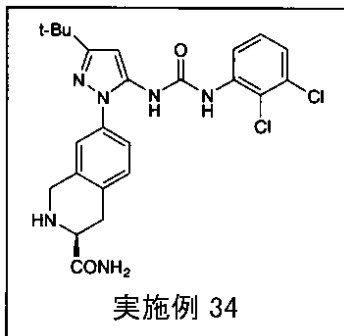
一般法 A を使い、実施例 A 24 (0.215 g, 0.501 mmol) と 2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸 (0.104 g, 0.552 mmol) が化合され、そして、

50

一般法 E 及び F を使って産物が脱保護され、(3S) 7-(3-tert-ブチル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸を無色固体として得た (128 mg, 収率 60%)。¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 8.60 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.12 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.0 及び 10.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 502.0 (M + H⁺) .

【0783】

【化215】



【0784】

(3S) 2-tert-ブチル-3-メチル-7-(3-tert-ブチル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3-(1H)-ジカルボン酸 (実施例 177 から, 0.100 g, 0.163 mmol) の 7N アンモニア/メタノール (3 mL) 溶液が室温で一晩撹拌された。溶媒が減圧下で除かれ、残余物がジクロロメタン (2 mL) に溶解された。無水 Boc (0.036 g, 0.163 mmol) が加えられ、溶液が室温で 30 分間撹拌された。溶媒が蒸発濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィにより精製されて、(3S) tert-ブチル-7-(3-tert-ブチル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-カルバモイル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-カルボン酸を白色固体として得た (85 mg, 収率 87%)。¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 8.66 (br s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4 及び 2.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.42 7.37 (m, 2H), 7.35 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.0 及び 1.6 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 4.97 4.45 (m, 3H), 3.36 3.09 (m, 2H), 1.47 1.45 (m, 9H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 601.2 (M + H⁺) .

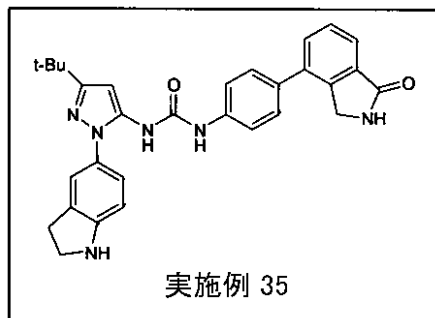
【0785】

(3S) tert-ブチル-7-(3-tert-ブチル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-カルバモイル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1H)-カルボン酸 (0.085 g, 0.14 mmol) が、ジオキササン中 4N 塩酸 (5 mL) に溶かされ、溶液が室温で 30 分間撹拌された。溶媒が減圧下で除去された後に、残余物が水/アセトニトリル (1:1) に溶かされ、凍結乾燥されて、1-(3-tert-ブチル-1-((3S)-3-カルバモイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を白色固体として得た (65 mg, 収率 85%)。¹H NMR (CD₃OD) は回転異性体の混在を示した。MS (ESI) m/z: 501.2 (M +

H⁺) .

【0786】

【化216】



10

【0787】

一般法Hを使い、実施例A10(116mg, 0.30mmol)が、プロパ 1 エン 2 イル 3 t ブチル 1 (1 (2, 2, 2 トリフルオロアセチル)インドリン 5 イル) 1H ピラゾール 5 イルカルバミン酸に変化された(119mg, 収率91%)。MS(ESI) m/z: 437.3 (M+H⁺) .

【0788】

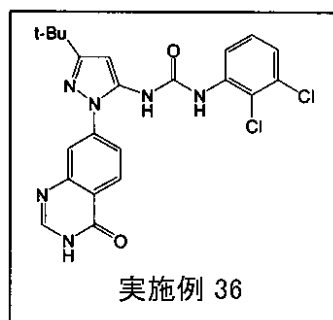
実施例151に対するのと同じ手順を使い、この物質(117mg, 0.27mmol)と4 (4 アミノフェニル)イソインドリン 1 オン(61mg, 0.27mmol)が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (1 (2, 2, 2 トリフルオロアセチル)インドリン 5 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (4 (1 オキシイソインドリン 4 イル)フェニル)尿素を得た(152mg, 収率94%)。MS(ESI) m/z: 603.3 (M+H⁺)。この物質(149mg, 0.25mmol)に、アンモニア/メタノール(7.0M, 3.0mL, 21mmol)が加えられ、できた混合液は室温で一晩攪拌された。エーテル(9mL)が加えられ、反応液がろ過され、沈殿が3:1のジエチルエーテル/メタノール(10mL)とジエチルエーテル(10mL)で洗われた。黄褐(タン)色の固体が真空中で乾燥されて、1 (3 t ブチル 1 (インドリン 5 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (4 (1 オキシイソインドリン 4 イル)フェニル)尿素(100mg, 収率79%)を得た。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.21(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.54-7.50(m, 4H), 7.08(br s, 1H), 6.97(dd, J=8.2及び2.1Hz, 1H), 6.58(d, J=8.2Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 5.81(s, 1H), 4.51(s, 2H), 3.50(td, J=8.5及び1.5Hz, 2H), 2.99(t, J=8.5Hz, 2H), 1.26(s, 9H); MS(ESI) m/z: 507.2 (M+H⁺) .

20

30

【0789】

【化217】



40

【0790】

ホルムアミド(7.91g, 176mmol)と4 ニトロアントラニル酸(4.00

50

g, 22.0 mmol) の混合物が 160 に加熱され、7 時間撹拌され、それから、室温に冷却され、一晚撹拌された。混合液は水 (30 mL) で希釈され、一晚撹拌された。茶色い固体がろ過により集められ、乾燥されて 7 ニトロキナゾリン 4 オール (3.62 g, 収率 86%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.38, 8.33 (m, 2H), 8.27, 8.23 (m, 2H)。

【0791】

7 ニトロキナゾリン 4 オール (3.62 g, 18.9 mmol) の 10% パラジウム炭素 (0.25 g) を含む DMF (15 mL) 溶液が水素下 (1 気圧) で 18 時間撹拌され、それから、高い温度で少し濃縮され、温めて、触媒を除去するためにセライト (Celite, 登録商標) を通してろ過され、それから、濃縮されて茶色の固体を得た。固体は酢酸エチル (50 mL) で碎かれ、ろ過され、乾燥され、DMF (25 mL) に再度溶かされ、10% パラジウム炭素 (0.25 g) で処理され、そして、一晚水素雰囲気下で撹拌された。混合液はろ過されて触媒が除かれ、ろ過液は減圧下で蒸発濃縮されて、酢酸エチル (50 mL) で碎かれ、ろ過されて、7 アミノキナゾリン 4 オール (2.27 g, 収率 74%) を得る茶色い固体を得た。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 162.3。

【0792】

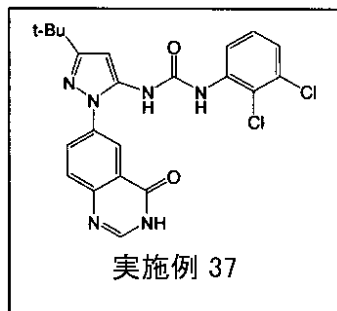
撹拌された 7 アミノキナゾリン 4 オール (2.00 g, 12.4 mmol) の濃塩酸中懸濁液 (20.0 mL) に、0 で、亜硝酸ナトリウム (0.98 g, 14.3 mmol, 1.15 eq) が水溶液 (15.0 mL) として 1 滴ずつ加えられた。できた混合液は 0 で 1 時間撹拌され、その後、塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O, 12.0 g, 53.4 mmol, 4.30 eq) の濃塩酸溶液 (15.0 mL) で処理された。反応液は 0 で 1 時間撹拌され、その後、室温で 2 時間撹拌された。反応液はエタノール (130 mL) で希釈され、4, 4 ジメチル 3 オキソペンタンニトリル (2.02 g, 16.1 mmol, 1.30 eq) が加えられ、一晚還流加熱され、それから、室温に冷却され、濃縮された。残余物が酢酸エチル (100 mL) で希釈され、氷/水バス中に置かれ、撹拌され、溶液が固体水酸化ナトリウムで塩基性化 (pH 8) された。混合液はセライト (Celite, 登録商標) を通してろ過によって集められ、水 (50 mL)、それから酢酸エチル (100 mL) で洗われた。有機相は食塩水 (ブライン) で洗われ、乾燥され (MgSO₄)、濃縮されて、黄褐 (タン) 色の固体を得た。そしてそれは乾燥され、エーテル (100 mL) 中で撹拌され、静置された。固体はろ過によって集められ、乾燥されて、7 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) キナゾリン 4 (3H) オンを得た (1.69 g, 収率 48%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.17, 8.11 (m, 2H), 7.90, 7.83 (m, 2H), 5.47 (m, 3H), 1.23 (s, 9H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 284.2。

【0793】

一般法 A を使い、7 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) キナゾリン 4 (3H) オン (120 mg, 0.424 mmol) と 2, 3 ジクロロフェニルイソシアン酸 (79 mg, 0.487 mmol) が化合されて、1 (3 t ブチル 1 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素を白色固体として得た (102 mg, 収率 51%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.41 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.25, 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08, 8.02 (m, 1H), 7.82, 7.75 (m, 2H), 7.32, 7.30 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 1.30 (s, 9H)。MS (ESI) m/e (M+H⁺) 471.0。

【0794】

【化 2 1 8】



10

【0795】

ホルムアミド (14 g, 0.3 mol) と 2-アミノ-5-ニトロ安息香酸 (9.1 g, 0.05 mol) の混合物が 155 で 7 時間加熱され、室温に冷却され、一晚撹拌された。混合液が水 (30 mL) で希釈され、ろ過された。できた茶色い固体が 2-プロパノール (300 mL) に溶かされ、還流加熱され、室温まで冷却され、ろ過され、乾燥されて、6-ニトロキナゾリン-4-(3H)-オンを得た (5.85 g, 収率 61%)。

MS (ESI) m/e (M + H⁺) 192.0.

【0796】

6-ニトロキナゾリン-4-(3H)-オン (4.15 g, 21.7 mmol) と 10% パラジウム炭素 (0.3 g) のメタノール (25 mL) 及び THF (50 mL) 中混合物が水素下 (1 気圧)、40 で 18 時間撹拌された。混合液は DMF (50 mL) で希釈され、一晚、水素下で撹拌され、その後、アルゴン雰囲気下に置かれた。パラジウム炭素 (0.4 g) が加えられた後、混合液は水素雰囲気下に置かれ、50 に加温され、4 時間撹拌された。反応混合液はセライト (Celite, 登録商標) を通してろ過され、温 DMF (75 mL) で洗われ、そして、合わせられたろ過液が蒸発濃縮されて、6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オンを黄色い固体として得た (3.10 g, 収率 88%)。

MS (ESI) m/e (M + H⁺) 162.3.

【0797】

6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン (3.07 g, 19.0 mmol, 1.0 eq) の濃塩酸中懸濁液 (30.0 mL) に、0 で、亜硝酸ナトリウム (1.15 g, 21.9 mmol, 1.15 eq) が水溶液 (20.0 mL) として、1 滴ずつ加えられた。できた混合液は 0 で 1 時間撹拌され、その後、塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O, 18.5 g, 81.9 mmol, 4.30 eq) の濃塩酸溶液 (20.0 mL) で処理された。反応液は 0 で 1 時間撹拌され、それから室温で 2 時間撹拌された。反応液はエタノール (200 mL) で希釈され、4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (3.10 g, 24.8 mmol, 1.30 eq) で処理され、一晚還流加熱され、それから、氷/水バス中で撹拌され、そして固体水酸化ナトリウムで塩基性化 (pH 8) された。混合液はセライト (Celite, 登録商標) を通してろ過され、水 (50 mL) で洗われ、次いで酢酸エチル (100 mL) で洗われた。有機相は食塩水 (ブライン) で洗われ、乾燥され (Na₂SO₄)、濃縮されて、黄色い固体を得た。そして、その固体を、ジエチルエーテル (100 mL) で碎いて、6-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-4-(3H)-オンを得た (1.2 g, 収率 22%)。

MS (ESI) m/e (M + H⁺) 284.2.

【0798】

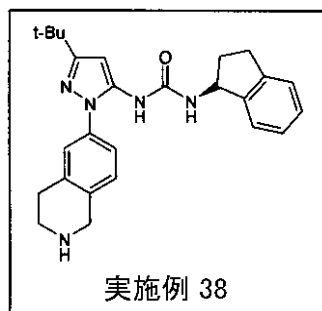
一般法 A を使い、先の反応からの物質 (120 mg, 0.424 mmol) と 2,3-ジクロロフェニルイソシアン酸 (96 mg, 0.508 mmol) が化合されて、1-(3-tert-ブチル-1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を黄褐 (タン) 色の固体として得た (107 mg, 収率 53%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.30 (s, 9H), 6.42 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.8

50

0 7.83 (m, 1H), 7.98 8.03 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.20 8.21 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.40 (brs, 1H). MS (ESI) m/e (M + H⁺) 471.0.

【0799】

【化219】



10

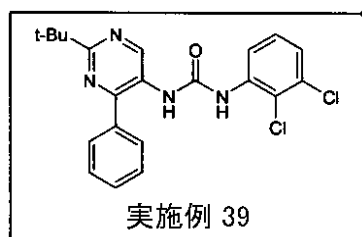
【0800】

一般法Dを使い、実施例A18 (0.20 g, 0.54 mmol) と (S) アミノインダン (0.035 g, 0.26 mmol) が化合されて、1-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素塩酸塩を得た (82 mg, 収率53%, 2段階)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.51 (brs, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.07 (m, 1H), 6.47 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.07 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (EI) m/z : 430.2 (M + H⁺).

20

【0801】

【化220】



30

【0802】

メタノール (80 mL) に溶かされたピバルアミジン塩酸塩 (5.00 g, 37 mmol) がナトリウムメトキシド (2.0 g, 37 mmol) で処理され、室温で15分間撹拌された。これに、ジメチル2-(メトキシメチレン)マロン酸 (6.4 g, 37 mmol) が加えられ、溶液が室温で一晩撹拌された。溶液は1時間還流加熱され、それから室温に冷却され、濃縮された。油状物質が水 (125 mL) に溶かされ、酢酸でpHが~3 (湿リトマス) に調整された。沈殿した固体がろ過によって集められ、水で洗われ、乾燥されて、メチル2-tert-ブチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸を得た (3.50 g, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.29 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 8.47 (s, 1H).

40

【0803】

氷冷 (0-5) 塩化ホスホリル (35 mL) に、トリエチルアミン (0.4 mL) が1滴ずつ加えられ、続いてメチル2-tert-ブチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸 (3.45 g, 16.4 mmol) が加えられた。混合液はそれから40に温められ、アルゴン下で1時間撹拌され、その後、濃縮され、クロロホルム (100 mL) で

50

希釈され、注意深く氷（～300g）に注ぎ込まれ、室温で氷がすべて溶けるまで撹拌された。有機層が分離され、炭酸水素ナトリウム（100mL）、水（100mL）で洗われ、乾燥され（ Na_2SO_4 ）、濃縮され、乾燥されて、メチル2-*t*-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボン酸を得た（3.28g，収率87%）。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：1.35（s，9H），3.90（s，3H），9.14（s，1H）。

【0804】

飽和炭酸水素ナトリウム：トルエン：エタノール（1：2：1）の混合物（12mL）に、先の反応からの物質（3.25g，14.2mmol）、ボロン酸フェニル（3.5g，28.4mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，328mg）が溶かされた。混合液は75℃で、アルゴン下、一晚撹拌され、その後、酢酸エチル（60mL）と水（60mL）で希釈され、混合液はセライト（Celite，登録商標）を通してろ過され、有機層が分けられた。有機層は5%クエン酸（50mL）、食塩水（ブライン50mL）で洗われ、乾燥され（ Na_2SO_4 ）、濃縮されて、油状物質となり、カラムクロマトグラフィによって精製されて、メチル2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸（1.26g，収率33%）を得た。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：1.29（s，9H），3.61（s，3H），7.40-7.42（m，3H），7.51-7.53（m，2H），8.66（s，1H）。

【0805】

一般法Eを使い、先の反応からの物質（1.26g，4.70mmol）が鹸化されて、2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸を白色固体として得た（1.10g，収率92%）。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：1.40（s，9H），7.50-7.52（m，3H），7.67-7.69（m，2H），9.02（s，1H）。

【0806】

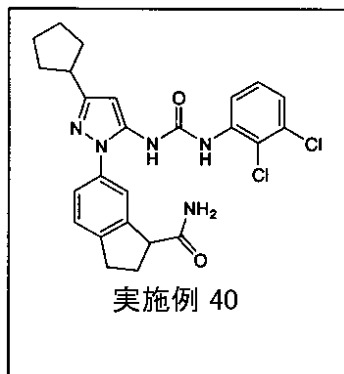
2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸（1.10g，4.29mmol）が*t*-ブチルアルコール（11mL）中でDPPA（1.18g，4.29mmol）及びトリエチルアミン（0.434g，4.29mmol）と化合させられた。混合液は還流加熱され、一晚撹拌され、その後、室温に冷却され、酢酸エチル（75mL）と水（75mL）で希釈された。有機相が分けられ、食塩水（ブライン）で洗われ、乾燥され（ Na_2SO_4 ）、濃縮された。できた固体は酢酸エチル（5mL）で処理され、5分間ソニケートされ、それから、ろ過されて固形物が除かれ、蒸発濃縮されてボリュウムを減じ、溶液がカラムクロマトグラフィによって精製されて、2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-イルカルバミン酸を白色あわ状物として得た（1.2g，収率85%）。LC-MS（EI） m/z ：328.3（ $M+H^+$ ）。

【0807】

この物質（1.02g，3.0mmol）は、ジクロロメタン（10mL）に溶かされ、3N塩酸/酢酸エチル（10mL）で処理され、室温で撹拌され、続いてさらに3N塩酸/酢酸エチル（5mL）で処理され、それから濃縮されて、2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-アミン塩酸塩を黄色い固体として得た（0.724g，収率88%）。LC-MS（EI） m/z ：228.2（ $M+H^+$ ）。一般法Aを使い、この物質（120mg，0.455mmol）と1，2-ジクロロ-3-イソシアナトベンゼン（94mg，0.500mmol）が化合されて、1-（2-*t*-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-イル）-3-（2，3-ジクロロフェニル）尿素を得た（45mg，収率24%）。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）：1.39（s，9H），7.29-7.34（m，2H），7.53-7.59（m，3H），7.77-7.79（m，2H），8.06-8.08（m，1H），8.20（s，1H），8.98-9.02（m，2H）；LC-MS（EI） m/z ：417.0（ $M+H^+$ ）。

【0808】

【化 2 2 1】



10

【0809】

エタノール：水：ジオキサンの1：1：1混合物（6 mL）中に、エチル 6-（3-シクロペンチル 5-（3-（2,3-ジクロロフェニル）ウレイド） 1H-ピラゾール 1-イル） 2,3-ジヒドロ 1H-インデン 1-カルボン酸（520 mg, 0.986 mmol）と水酸化リチウム（71 mg, 2.96 mmol）が入れられた。溶液は40℃に温められ、一晚撹拌された。LCは完全な反応を示す。溶液は室温まで冷却され、5%クエン酸（20 mL）と酢酸エチル（20 mL）で希釈された。有機層が分けられ、食塩水（ブライン）で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒が減圧下で蒸発濃縮されて、6-（3-シクロペンチル 5-（3-（2,3-ジクロロフェニル）ウレイド） 1H-ピラゾール 1-イル） 2,3-ジヒドロ 1H-インデン 1-カルボン酸をあわ状物として得た。474 mg（96%）。そのまま使用された。DMF（5 mL）中に6-（3-シクロペンチル 5-（3-（2,3-ジクロロフェニル）ウレイド） 1H-ピラゾール 1-イル） 2,3-ジヒドロ 1H-インデン 1-カルボン酸（474 mg, 0.949 mmol）、HOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 196 mg, 1.09 mmol）及びEDAC（1-エチル 3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩 219 mg, 1.42 mmol）が加えられた。混合物は室温で1時間撹拌され、その後、0.5 N アンモニアジオキサン溶液（7.59 mL, 3.80 mmol）で処理された。混合物は室温で一晚撹拌された。LCは完全な反応を示す。混合液は5%クエン酸（20 mL）と酢酸エチル（20 mL）で希釈された。有機層が分けられ、飽和重炭酸ナトリウム（20 mL）、食塩水（ブライン 20 mL）で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒は減圧下で蒸発濃縮されてあわ状物を得、室温で2時間、高度真空中で乾燥された。あわ状物はそれから、バイオタージクロマトグラフィによって精製された（S1 25カラム, 65-95% 酢酸エチル/ヘキサン）。フラクション10-19が合わせられ、減圧下で蒸発濃縮されて、1-（1-（3-カルバモイル 2,3-ジヒドロ 1H-インデン 5-イル） 3-シクロペンチル 1H-ピラゾール 5-イル） 3-（2,3-ジクロロフェニル）尿素を白色固体として得た。その固体は65℃で3時間、高度真空中で乾燥された。210 mg（44%）。¹H NMR（DMSO-d₆）：1.59 1.73（m, 6H）、1.95 1.99（m, 2H）、2.23 2.33（m, 2H）、2.8 3.06（m, 3H）、3.90 4.04（m, 1H）、6.31（s, 1H）、6.98（s, 1H）、7.26 7.42（m, 5H）、7.63（br s, 1H）、8.07 8.09（m, 1H）、8.77（s, 1H）、9.21（s, 1H）。LC MS（EI） m/z：500.0（M+H⁺）。

20

30

40

【0810】

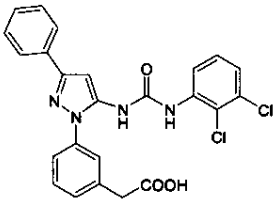
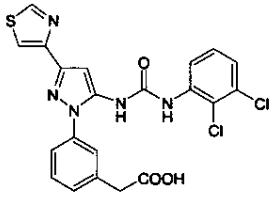
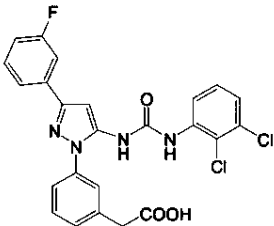
実施例に対する一般的な実験

特定の間産物と、適切なイソシアン酸（一般法A）又は適切なアニリン（一般法D）が化合されて、一般法Eを用いて鹼化されて示される化合物を得るピラゾール尿素エステルを得た。

【0811】

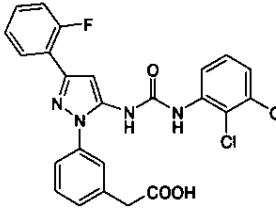
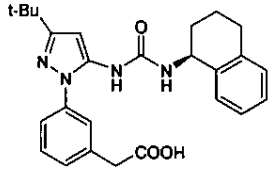
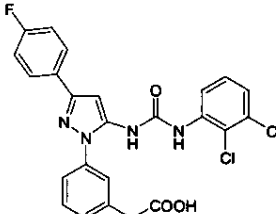
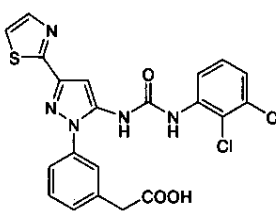
50

【表 4】

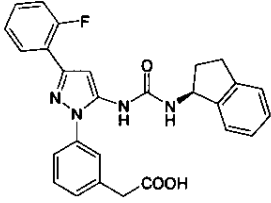
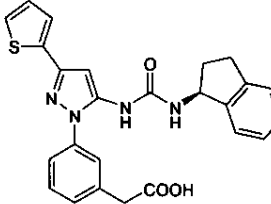
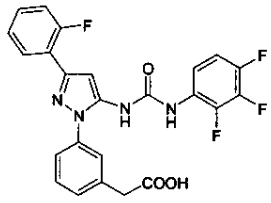
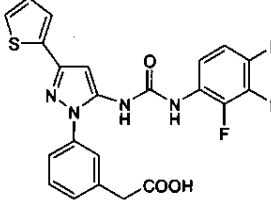
実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
 実施例 41	2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-フェニル-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A27から 1. 4g, 収率64%, 2段階 一般法A	481.0	9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 3.69 (s, 2H).
 実施例 42	2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チアゾール-4-イル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A28から 0. 6g, 55%, 2段階 一般法A	488.0	9.41 (s, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 3H) 6.92 (s, 1H), 3.72 (s, 2H).
 実施例 43	2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(3-フルオロフェニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A29から 0. 3g, 収率68%, 2段階 一般法A	499.0	9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.18 (td, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H),

【 0 8 1 2 】

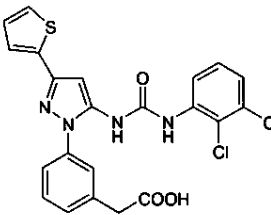
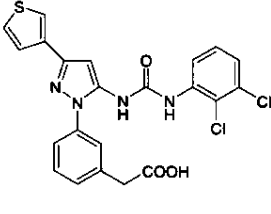
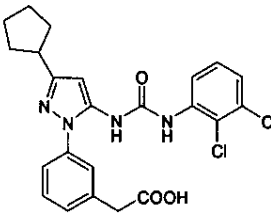
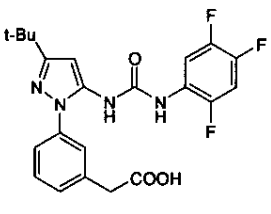

【表 5】

 <p>実施例 44</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A30から 0.17g, 収率39%, 2段階 一般法A</p>	<p>499.0</p>	<p>9.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 6.4$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.99 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 45</p>	<p>エチル 2-(3-(3-tert-ブチル-5-(3-((S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A1から 0.55g, 収率67%, 3段階 一般法D</p>	<p>447.3</p>	<p>8.02 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.27 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 46</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>0.15g, 収率79%, 2段階 一般法A</p>	<p>501.0</p>	<p>9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.72 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 47</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>55mg, 収率11%, 2段階 一般法A</p>	<p>490.0</p>	<p>9.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.74 (s, 2H)</p>

【表 6】

 <p>実施例 48</p>	<p>2-(3-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A30から 0.184g, 収率67%, 3段階 一般法D</p>	<p>471.3</p>	<p>9.27 (brs, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.40-7.12 (m, 10H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)</p>
 <p>実施例 49</p>	<p>2-(3-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A31から 0.1091g, 収率8%, 3段階 一般法D</p>	<p>459.0</p>	<p>8.27 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, 1H, J = 7.6 Hz), 3.70 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H)</p>
 <p>実施例 50</p>	<p>2-(3-(3-(2-フルオロフェニル)-5-(3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A30から 0.40g, 収率62%, 3段階 一般法D</p>	<p>485.0</p>	<p>9.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 2.0, and 8.0 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H), 6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 51</p>	<p>2-(3-(3-(チオフェン-2-イル)-5-(3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A31から 0.36g, 収率14%, 3段階 一般法D</p>	<p>473.0</p>	<p>7.58 (brs, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, and 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2, and 3.6 Hz, 1H), 7.31 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 3.2, and 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H)</p>

【表 7】

 <p>実施例 52</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A31から 73.8mg, 収率96%, 3段階 一般法D</p>	489.0	<p>(CDCl₃): 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.55 (s, 2H).</p>
 <p>実施例 53</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A25から 0.25g, 収率94%, 2段階 一般法A</p>	487.0	<p>9.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 5.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 4H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 3.71 (s, 2H).</p>
 <p>実施例 54</p>	<p>2-(3-(3-(シクロペンチル)-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A14から 0.214g, 収率61%, 2段階 一般法A</p>	475.0	<p>9.24 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 6H);</p>
 <p>実施例 55</p>	<p>2-(3-(3-(t-ブチル)-5-(3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A1から 0.47g, 収率54%, 3段階 一般法D</p>	447.2	<p>δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).</p>
 <p>実施例 56</p>	<p>2-(3-(3-フェニル-5-(3-(ピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A27から 一般法D</p>	506.0	<p>δ 8.38-8.35 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 12H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.56 (s, 2H).</p>

【 0 8 1 5 】

実施例に対する一般的な実験

10

20

30

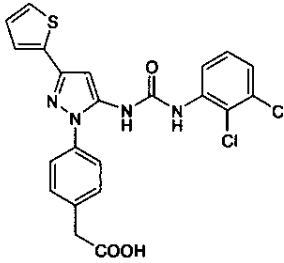
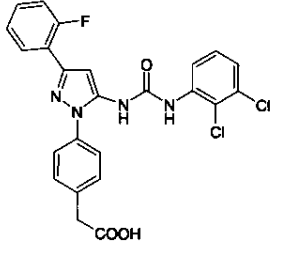
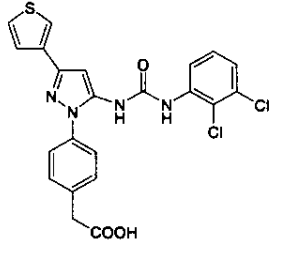
40

50

特定の間産物と、適切なイソシアン酸（一般法 A）又は適切なアニリン（一般的法方法 D）が化合されて、一般法 E を使って鹼化されて示される化合物を得るピラゾール尿素エステルを得た。

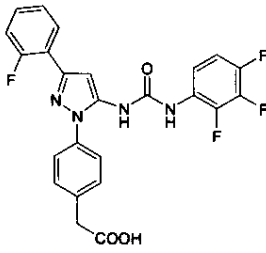
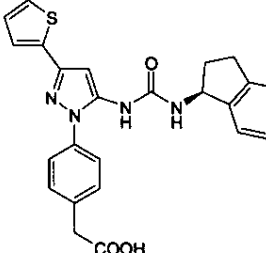
【 0 8 1 6 】

【 表 8 】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
 実施例 57	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A35から 0. 18g, 収率47%, 2段階 一般法A	487.0	9.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.69 (s, 2H)
 実施例 58	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 0. 19g, 収率55%, 2段階 一般法A	499.0	9.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.99 (td, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H)
 実施例 59	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 0. 20g, 収率50%, 2段階 一般法A	487.0	9.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.80 (s, 2H)

【 0 8 1 7 】

【表 9】

 <p>実施例 60</p>	<p>2-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-5-(3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>0. 20g, 収率53%, 2段階 一般法A</p>	<p>485.2</p>	<p>9.17 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 6.92-6.91 (m, 1H), 3.71 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 61</p>	<p>2-(4-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>51. 6mg, 収率83%, 3段階 一般法D</p>	<p>459.0</p>	<p>8.28 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H)</p>

10

20

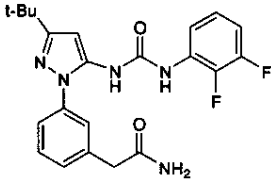
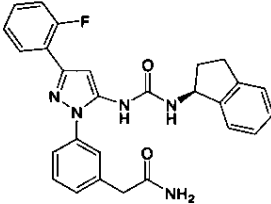
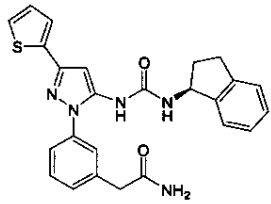
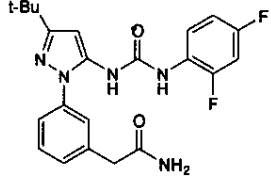
【0818】

実施例に対する一般的な実験

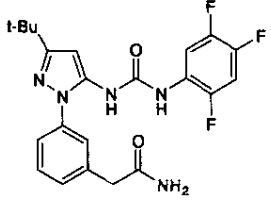
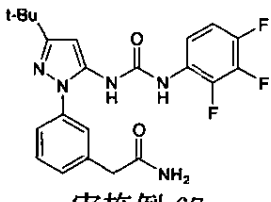
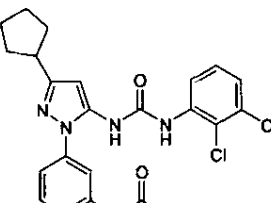
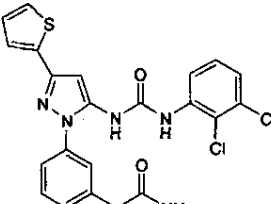
特定の実施例と適切なアミンが、示された方法を用いて結合されて目的アミドを生じた。他に、特定の実施例と適切なイソシアン酸が結合されて目的アミドを得た。

【0819】

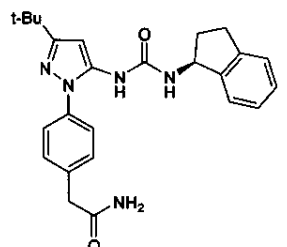
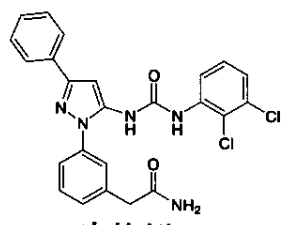
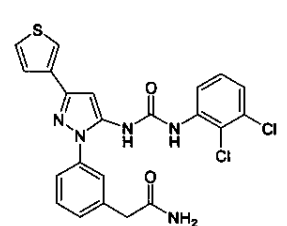
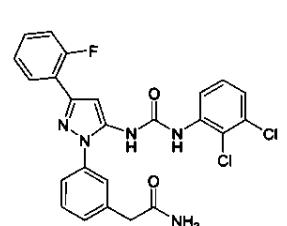
【表 10】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
 実施例 62	1-(1-[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-3- <i>t</i> -ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素 実施例A2から 60mg, 収率28% 一般法A	428	7.86 (m, 1 H), 7.55-7.37 (m, 4 H), 7.08 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 1.32 (s, 9 H)
 実施例 63	1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素 実施例90 56.4mg, 収率24% 一般法J	470.2	8.29 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.53-7.19 (m, 11H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H)
 実施例 64	1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素 実施例91 27.2mg, 収率38% 一般法J	458.0	8.26 (s, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, 1H, J = 7.6 Hz), 3.48 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H)
 実施例 65	1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3- <i>t</i> -ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)尿素 実施例95から 0.105g, 収率84% 一般法I	428.3	8.88 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 1.27 (s, 9H);

【表 1 1】

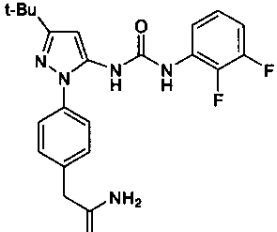
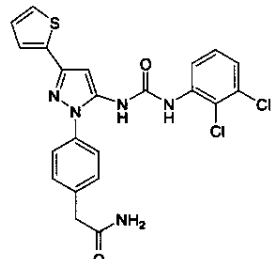
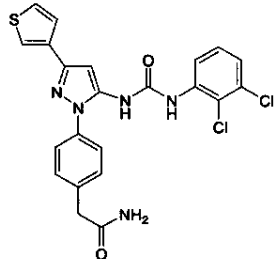
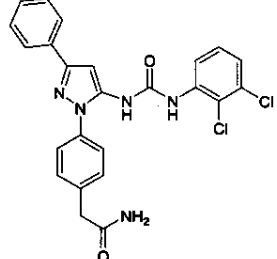
 <p>実施例 66</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)尿素</p> <p>実施例A2から 0.048g, 収率18% 一般法D</p>	<p>446.2</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).</p>
 <p>実施例 67</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)尿素</p> <p>実施例89から 0.045g, 収率46% 一般法I</p>	<p>446.2</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 4H), 6.94 (brs, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 68</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-シクロフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例94から 56.0mg, 41% 一般法J</p>	<p>472.2</p>	<p>9.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 4H), 6.93 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H)</p>
 <p>実施例 69</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素:</p> <p>実施例92から 0.052g, 収率69% 一般法I</p>	<p>486.0</p>	<p>9.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.447 (m, 6H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 4.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.72 (s, 2H)</p>

【表 1 2】

 <p>実施例 70</p>	<p>(S)-1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-tert-ブチル-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素</p> <p>0.04g, 収率49% 一般法I</p>	<p>432.2</p>	<p>8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 4H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.09 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 71</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-フェニル-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例88から 61mg, 収率61% 一般法J</p>	<p>480.0</p>	<p>9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.49-7.32 (m, 7H), 6.94 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 72</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(チオフェン-3-イル)-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例93から 61mg, 収率77% 一般法I</p>	<p>486.0</p>	<p>9.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.94 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.49 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 73</p>	<p>1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例354から 42mg, 収率58% 一般法I</p>	<p>498.0</p>	<p>9.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.4$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.99 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H)</p>

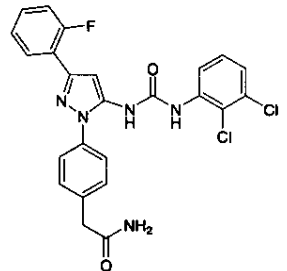
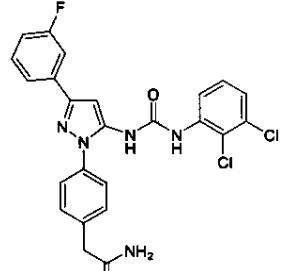
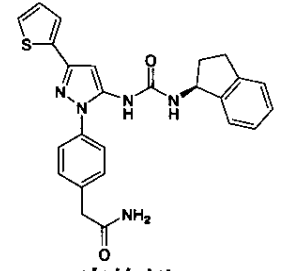
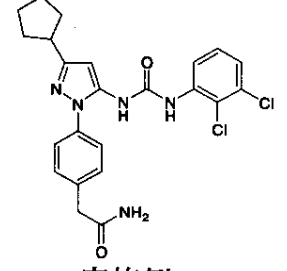
【 0 8 2 2 】

【表 13】

 <p>実施例 74</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-<i>t</i>-ブチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素</p> <p>実施例101から 0.04g, 収率49% 一般法I</p>	<p>428.2</p>	<p>9.14 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 75</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例97から 41mg, 収率55% 一般法I</p>	<p>486.0</p>	<p>9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.53-7.46 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 5.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.48 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 76</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-(チオフェン-3-イル)-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素:</p> <p>実施例100から 53mg, 収率71% 一般法I</p>	<p>486.0</p>	<p>9.41 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.32 (m, 2H), 6.95 (brs, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.47 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 77</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-3-フェニル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例96から 61mg, 収率61% 一般法J</p>	<p>480.0</p>	<p>9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.49-7.32 (m, 7H), 6.94 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H).</p>

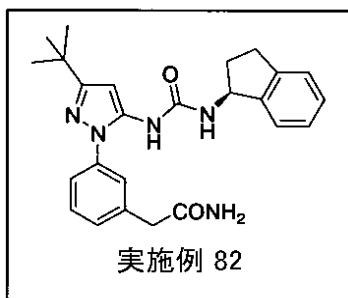
【 0 8 2 3 】

【表 14】

 <p>実施例 78</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキシエチル)フェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例99から 59mg, 収率82% 一般法I</p>	<p>498.0</p>	<p>9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.99 (td, $J = 8.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43-7.27 (m, 5H), 6.96 (brs, 1H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 79</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキシエチル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)-1Hピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素:</p> <p>実施例98から 48mg, 収率64% 一般法I</p>	<p>498.0</p>	<p>9.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.17 (td, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 3.48 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 80</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキシエチル)フェニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素</p> <p>実施例102から 31.0mg, 収率18% 一般法J</p>	<p>458.0</p>	<p>8.27 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.49-7.43 (m, 6H), 7.26-7.19 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H)</p>
 <p>実施例 81</p>	<p>1-(1-(4-(2-アミノ-2-オキシエチル)フェニル)-3-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)尿素</p> <p>実施例103から 39mg, 収率48% 一般法K</p>	<p>472.2</p>	<p>9.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 6H)</p>

【0824】

【化 2 2 2】

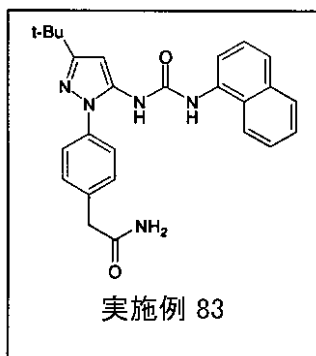


【 0 8 2 5】

一般法 J を用いて、実施例 87 (81 mg, 0.2 mmol) と 0.5 M アンモニアジ
オキサン溶液 (1 mL) が化合されて、1-((3-(2-アミノ-2-オキソエチ
ル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((S)-2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)尿素を白色固体として得た (25 mg, 31
%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44–7.19 (m, 8H), 6.91–6.89 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.09 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.92–2.73 (m, 2H), 2.44–2.36 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 432.2 (M + H⁺) .

【 0 8 2 6】

【化 2 2 3】

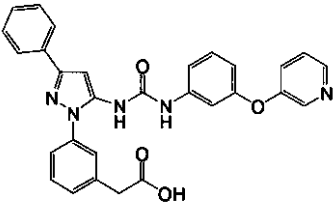
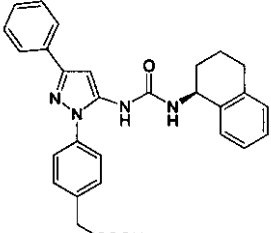
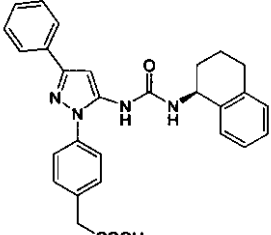


【 0 8 2 7】

{4-[(3-tert-ブチル-5-(3-ナフタレン-1-イルウレイド)ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸エチルエステル (150 mg, 0.32 mmol, 実施例 104 の反応中間産物) のメタノール溶液 (2 mL) に、アンモニア/メタノール (10 mL) が室温で加えられた。混合液がその温度で一晩攪拌された。溶媒を除去後、クルードな産物が分取 HPLC で精製されて、2-{4-[(3-tert-ブチル-5-(3-ナフタレン-1-イルウレイド)ピラゾール-1-イル)フェニル]アセトアミド}を得た (48 mg, 収率 31%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.87 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53–7.42 (m, 7H), 6.57 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 442 (M + H⁺) .

【 0 8 2 8】

【表 15】

 実施例 84	2-(3-(3-フェニル-5-(3-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 0.055g, 収率87%	506.0	δ 8.38-8.35 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 12H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.56 (s, 2H)
 実施例 85	(S)-2-(4-(3-フェニル-5-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	467.2	
 実施例 86	(S)-2-(4-(3-フェニル-5-(3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	467.2	

10

20

【0829】

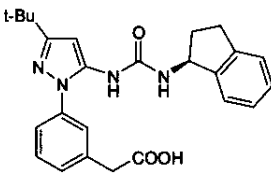
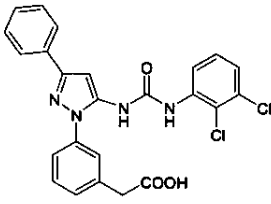
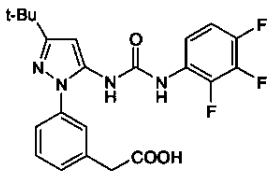
実施例のための一般的な実験

特定の間体と、適切なイソシアン酸（一般法 A）又は適切なアニリン（一般法 D）が化合されて、一般法 E を使って酸化されて示される化合物を得るピラゾール尿素エステルを得た。

30

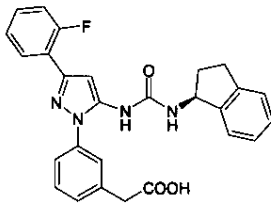
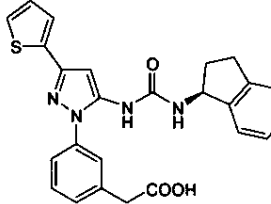
【0830】

【表 16】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
 実施例 87	2-(3-(3- <i>t</i> -ブチル-5-(3-((<i>S</i>)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)ウレイド)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A1から 0.42g, 収率60%, 3段階 一般法D	433.2	δ 8.09 (s, 1H), 7.46-7.18 (m, 8H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.09 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).
 実施例 88	2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-フェニル-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A27から 1.4g, 収率64%, 2段階 一般法A	481.0	δ 9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 3.69 (s, 2H).
 実施例 89	2-(3-(3- <i>t</i> -ブチル-5-(3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ウレイド)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A1から 0.65g, 収率95%, 3段階 一般法D	447.2	δ 9.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

【0831】

【表 17】

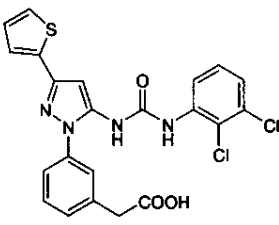
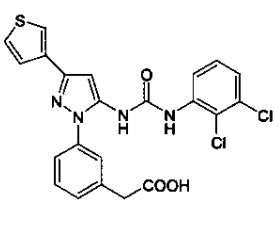
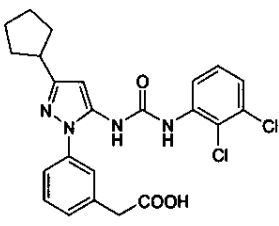
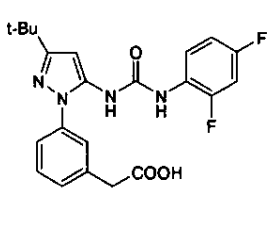
 <p>実施例 90</p>	<p>2-(3-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例505から 0.184g, 収率67%, 3段階 一般法D</p>	<p>471.3</p>	<p>9.27 (brs, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.40-7.12 (m, 10 H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)</p>
 <p>実施例 91</p>	<p>2-(3-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A30から 0.1091g, 収率8%, 3段階 一般法D</p>	<p>459.0</p>	<p>8.27 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, 1H, J = 7.6 Hz), 3.70 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H)</p>

10

20

【 0 8 3 2 】

【表 18】

 <p>実施例 92</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A30から 73.8mg, 収率96%, 3段階 一般法D</p>	<p>489.0</p>	<p>(CDCl₃): 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.25-7.23 (m 2H), 7.13-7.01 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.55 (s, 2H).</p>
 <p>実施例 93</p>	<p>2-(3-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A34から 0.25g, 収率94%, 2段階 一般法A</p>	<p>487.0</p>	<p>9.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.87 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 5.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 4H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 3.71 (s, 2H).</p>
 <p>実施例 94</p>	<p>2-(3-(3-(シクロペンチル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A32から 0.214g, 収率61%, 2段階 一般法A</p>	<p>475.0</p>	<p>9.24 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 6H);</p>
 <p>実施例 95</p>	<p>2-(3-(3-(t-ブチル-5-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A1から 0.46g, 収率66%, 3段階 一般法D</p>	<p>429.0</p>	<p>δ 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.27 (s, 9H);</p>

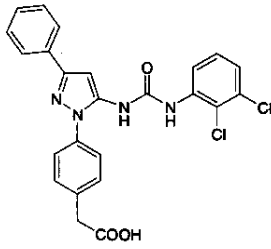
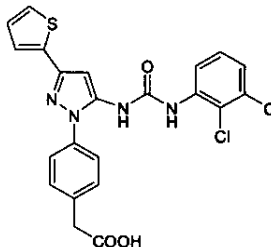
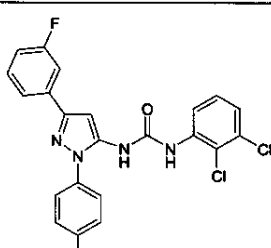
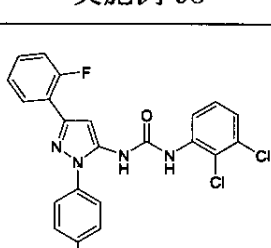
【0833】

実施例のための一般的な実験

特定の間体と、適切なイソシアン酸（一般法A）又は適切なアニリン（一般法D）が化合されて、一般法Eを使って酸化されて示される化合物を得るピラゾール尿素エステルを得た。

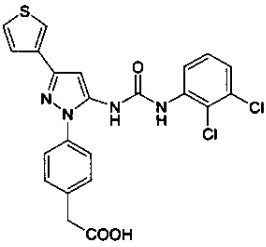
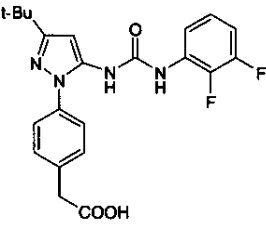
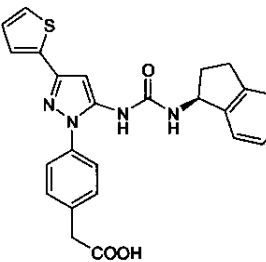
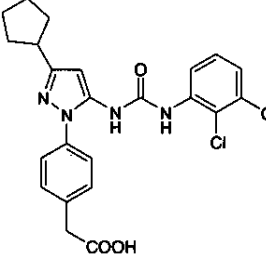
【0834】

【表 19】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
 実施例 96	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 61mg, 収率61%, 2段階 一般法A	481.0	9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 3.69 (s, 2H)
 実施例 97	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A35から 0.18g, 収率47%, 2段階 一般法A	487.0	9.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 5H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.69 (s, 2H)
 実施例 98	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A38から 0.15g, 収率55%, 2段階 一般法A	499.0	9.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.17 (td, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.70 (s, 2H)
 実施例 99	2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 実施例A41から 0.19g, 収率55%, 2段階 一般法A	499.0	9.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.99 (td, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H)

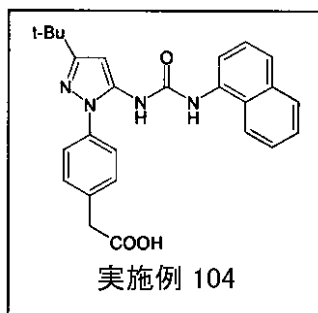
【 0 8 3 5 】

【表 20】

 <p>実施例 100</p>	<p>2-(4-(5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-3-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A34から 0. 20g, 収率50%, 2段階 一般法A</p>	<p>487.0</p>	<p>9.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 3.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 5.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.80 (s, 2H)</p>
 <p>実施例 101</p>	<p>2-(4-(3-tert-ブチル-5-(3-(2,3-ジフルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A42から 0. 231g, 収率48%, 3段階 一般法D</p>	<p>429.2</p>	<p>(Acetone-d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)</p>
 <p>実施例 102</p>	<p>2-(4-(5-(3-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ウレイド)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A35から 51. 6mg, 収率8 3%, 3段階 一般法D</p>	<p>459.0</p>	<p>8.28 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H)</p>
 <p>実施例 103</p>	<p>2-(4-(3-シクロフェニル-5-(3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸</p> <p>実施例A40から 0. 1113g, 72%, 2段階 一般法A</p>	<p>473</p>	<p>9.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 6H);</p>

【 0 8 3 6 】

【化 2 2 4】



10

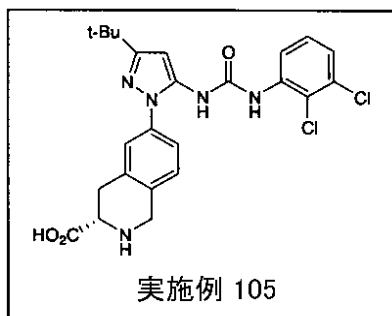
【 0 8 3 7】

一般法 A を用いて、実施例 A 4 2 (5 g , 0 . 0 1 4 m o l) と 1 - イソイアノナフタレン (2 . 5 3 g , 0 . 0 1 5 m o l) が化合されて、{ 4 - [3 - t - ブチル - 5 - (3 - ナフタレン - 1 - イルウレイド) ピラゾール - 1 - イル] フェニル } 酢酸エチルエステルを白色固体として得た (0 . 6 g , 収率 2 5 %) 。 MS (ESI) m/z : 471 ($M + H^+$) 。 この化合物は一般法 E を用いて鹼化されて、{ 4 - [3 - t - ブチル - 5 - (3 - ナフタレン - 1 - イルウレイド) ピラゾール - 1 - イル] フェニル } 酢酸を白色固体として得た (0 . 4 g , 収率 9 9 %) 。 1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) : 9 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 0 0 - 7 . 4 0 (m , 11 H) , 6 . 3 8 (s , 1 H) , 3 . 6 4 (s , 1 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) ; MS (ESI) m/z : 443 ($M + H^+$) 。

20

【 0 8 3 8】

【化 2 2 5】



30

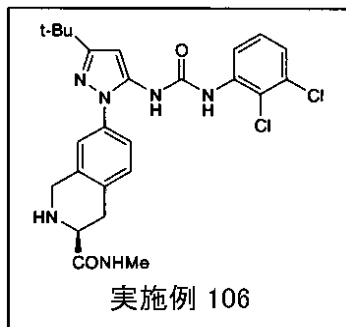
【 0 8 3 9】

一般法 G を用い、次に一般法 E を用いて、実施例 A 2 2 (0 . 0 8 0 g , 0 . 1 3 m m o l) から、(3) - メチル 6 - (3 - t - ブチル - 5 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸が脱保護され、凍結乾燥され、(3 S) - 6 - (3 - t - ブチル - 5 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸をオフホワイトの固体として得た (4 2 m g , 収率 6 0 %) 。 1H NMR (400 MHz , CD_3OD) : 7 . 9 8 (t , $J = 4 . 8$ Hz , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (d , $J = 7 . 6$ Hz , 1 H) , 7 . 4 2 (d , $J = 8 . 4$ Hz , 1 H) , 7 . 2 4 (d , $J = 4 . 8$ Hz , 1 H) , 7 . 2 4 (d , $J = 4 . 8$ Hz , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 4 . 5 5 (d , $J = 16 . 4$ Hz , 1 H) , 4 . 4 8 (d , $J = 16 . 4$ Hz , 1 H) , 4 . 4 1 (dd , $J = 10 . 8$, and 4 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 5 6 (dd , $J = 17 . 6$, and 4 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 3 5 (s , 9 H) , 1 個のアリファティックなプロトンがメタノールのピークの下に埋もれている ; MS (EI) m/z : 504 . 0 ($M + H^+$) 。

40

【 0 8 4 0】

【化 2 2 6】



10

【0 8 4 1】

実施例 A 2 2 (0.153 g, 0.250 mmol) からの (3S) メチル 7 (3 t ブチル 5 (3 (2, 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1H ピラゾール 1 イル) 2 (2, 2, 2 トリフルオロ アセチル) 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソ キノリン 3 カルボン酸、メチルアミン塩酸 (1.000 g, 14.8 mmol) 及びトリエチルアミン (2.05 mL, 1.49 g, 14.7 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液が 60 で 24 時間撹拌された。水が加えられ (50 mL)、混合液がジクロロメタン (CH_2Cl_2) で抽出され (50 mL \times 3 回)、乾燥され (MgSO_4)、濃縮された。残留物が再びジクロロメタン (5 mL) に溶解された。無水 BOC (0.055 g, 0.250 mmol) が加えられ、溶液が室温で 30 分間撹拌された。溶液は蒸発濃縮され、残留物がカラムクロマトグラフィによって精製され、(3S) t ブチル 7 (3 t ブチル 5 (3 (2, 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1H ピラゾール 1 イル 3 (メチル カルバモイル) 3, 4 ジヒドロイソキノリン 2 (1H) カルボン酸 (52 mg, 収率 34%) の白色固体を得た。 ^1H NMR (400 MHz, acetone d_6) の結果は回転異性体の混在を示した。MS (EI) m/z: 615.2 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

20

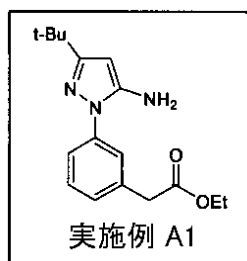
【0 8 4 2】

一般法 F を用い、先の反応からの材料 (0.050 g, 0.14 mmol) が脱保護され、凍結乾燥され、1 (3 t ブチル 1 ((3S) 3 (メチルカルバモイル) 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノリン 7 イル) 1H ピラゾール 5 イル) 3 (2, 3 ジクロロフェニル) 尿素 (42 mg, 収率 94%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) は回転異性体の混在を示した。MS (EI) m/z: 515.0 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

30

【0 8 4 3】

【化 2 2 7】



40

【0 8 4 4】

1 (3 ニトロフェニル) エタノン (82.5 g, 0.5 mol)、p トルエンスルホン酸 (3 g) 及びイオウ (32 g, 1.0 mol) をモルホリン (100 mL) 中に混合し、3 時間還流加熱した。溶媒を除去後、残余物をジオキサン (100 mL) に溶解した。混合液は濃塩酸 (100 mL) で処理され、その後、5 時間還流加熱された。溶媒を除去後、残余物が酢酸エチルで抽出された (150 mL \times 3 回)。合わせられた有機抽出物は食塩水で洗われ、乾燥され (Na_2SO_4)、ろ過され、濃縮された。残余物がエ

50

タノール (250 mL) 及び塩化チオニル (SOCl_2 , 50 mL) に溶解され、2 時間還流加熱された。溶媒除去後、残余物が酢酸エチルで抽出された (150 mL \times 3 回)。合わせられた有機抽出物は食塩水で洗われ、乾燥され (Na_2SO_4)、ろ過され、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製され、エチル (3-ニトロフェニル) 酢酸 (40 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0845】

エチル (3-ニトロフェニル) 酢酸 (21 g, 0.1 mol) 及び 10% パラジウム炭素 (2 g) のメタノール混合液 (300 mL) が室温、水素下 (40 psi) で 2 時間撹拌された。反応混合液はろ過され、ろ液は濃縮され、エチル (3-アミノフェニル) 酢酸 (17 g) を得た。 MS (ESI) m/z : 180 ($M + H^+$)。

【0846】

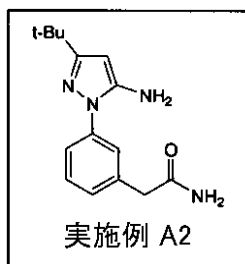
(3-アミノフェニル) 酢酸 (17 g, 94 mmol) の濃塩酸 (50 mL) 懸濁液に亜硝酸ナトリウム (NaNO_2 6.8 g, 0.1 mol) 水溶液が 1 滴ずつ 0 で加えられた。混合液が 1 時間撹拌され、その後、塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 45 g, 0.2 mol) の濃塩酸溶液が 1 滴ずつ、反応混合液が絶対に 5 を超えない速さで加えられた。できた溶液は 2 時間撹拌された。沈殿が吸引によって集められ、ジエチルエーテルで洗われ、エチル (3-ヒドラジノフェニル) 酢酸 (15 g) を得た。 MS (ESI) m/z : 195 ($M + H^+$)。

【0847】

エチル (3-ヒドラジノフェニル) 酢酸 (15 g, 65 mmol) 及び 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (12.5 g, 0.1 mol) の濃塩酸 (25 mL) を含むエタノール溶液 (100 mL) が一晩還流加熱された。溶媒の除去後、残余物がジエチルエーテルで洗われ、エチル 2-(3-(5-アミノ-3-ヒドロキシ-1-ヒドロキシ-1-イル)フェニル) 酢酸 (18 g) を得た。 MS (ESI) m/z : 302 ($M + H^+$)。

【0848】

【化228】

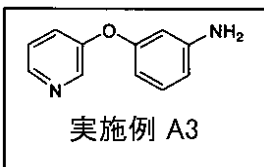


【0849】

実施例 A5 (6.0 g, 20 mmol) 及びホルムアミド (1.8 g, 40 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) に、ナトリウムメトキシド (2.1 g, 40 mmol) が室温で加えられた。混合液は 1 時間還流加熱され、濃縮され、残余物はカラムクロマトグラフィで精製され、2-[3-(5-アミノ-3-ヒドロキシ-1-ヒドロキシ-1-イル)フェニル] 酢酸 (2.0 g, 収率 40%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.44-7.31 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.87 (brs, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.17 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 273 ($M + H^+$)。

【0850】

【化 2 2 9】



【0 8 5 1】

3 ヒドロキシピリミジン (5.01 g, 52.7 mmol) の DMSO 溶液 (60 mL) に、水素化ナトリウム (1.39 g, 57.9 mmol, 2.31 g の 60% でオイル中に懸濁された) が加えられ、30 分間室温で撹拌された。スラリーに、1 フルオロ

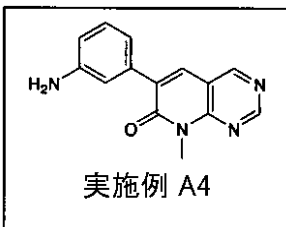
3 ニトロベンゼン (9.66 g, 68.5 mmol) が加えられ、混合物が 80 に 72 時間加熱された。混合物は飽和塩化アンモニウム溶液 (200 mL) に注がれ、酢酸エチルで抽出された (125 mL × 3 回)。合わせられた有機抽出物は水 (75 mL)、食塩水で洗われ、乾燥され (Na₂SO₄)、濃縮され、カラムクロマトグラフィによって精製され純粋な 3 (3 ニトロフェノキシ) ピリジン をシロップとして与える (4.43 g, 収率 39%) クルードな残余物を得た。¹H NMR (400 MHz, Acetone d₆): 8.49 8.47 (m, 2H), 8.07 8.05 (m, 1H), 7.85 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 7.53 (m, 2H), 7.51 7.47 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 217.0 (M + H⁺).

【0 8 5 2】

3 (3 ニトロフェノキシ) ピリジン (4.43 g, 20.5 mmol) の酢酸エチル溶液 (50 mL) に、酸化プラチナ (PtO₂, 0.4 g) が加えられ、混合液は室温で一晩、水素 (1 気圧) 下で撹拌された。混合液はセライト (Celite, 登録商標) でろ過され、酢酸エチル (20 mL × 2 回) で洗われたセライト (Celite, 登録商標) 及び合わせられたろ過液は濃縮されて純粋な 3 (ピリジン 3 イルオキシ) ベンゼンアミンをシロップとして得た (3.77 g, 収率 99%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): 8.34 8.32 (m, 2H), 7.40 7.39 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 6.35 (m, 1H), 6.02 6.14 (m, 2H), 5.28 (br s, 2H); MS (ESI) m/z: 187.0 (M + H⁺).

【0 8 5 3】

【化 2 3 0】



【0 8 5 4】

2 エトキシメチルマロン酸ジエチルエステル (59.0 g, 273 mmol) のエタノール溶液 (300 mL) に、2 メチル イソチオ尿素 (41.5 g, 150 mmol) が氷水バス中で加えられた。ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (2 M, 300 mL) が、反応温度が 5 以下を維持するように一滴ずつ加えられた。

【0 8 5 5】

混合液は室温まで温められ、3 時間撹拌された。一晩静置した後、減圧下で溶媒が除去され残余物が水 (800 mL) に 0 で溶解された。溶液は濃塩酸で pH 3 まで酸性化され、沈殿物がろ過によって集められ、風乾され、4 ヒドロキシ 2 メチルスルファニル ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステルを白色固体として得た (50.8 g, 収

10

20

30

40

50

率 87.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 8.48 (s, 1H), 4.20 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H)。

【0856】

4 ヒドロキシ 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステル (50 g, 0.234 mmol), 塩化ホスホリル (POCl_3 110 mL, 1.17 mmol) 及びジエチルアニリン (70 mL, 0.28 mmol) が5時間還流された。溶媒が真空下で除去され、残余物が氷冷水に溶解され、注意深く炭酸水素ナトリウム水溶液で中和された。酢酸エチルで抽出 (400 mL \times 3回) の後、有機抽出物は合わせられ、乾燥され、濃縮され、4 クロロ 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステルが黄色の固体として得られた (42 g, 収率 77%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.92 (s, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10

【0857】

4 クロロ 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステル (42 g, 0.181 mol) のエタノール溶液に、メチルアミン (12.3 g, 0.398 mmol) のエタノール溶液 (100 mL) が0 で加えられ、混合液が3時間撹拌された。混合液は濃縮されて溶媒のほとんどが除去され、そして、水 (200 mL) とジクロロメタン (500 mL) に分配された。有機層は食塩水で洗われ、乾燥され、濃縮されて、4 (メチルアミノ) 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステルが白色固体として得られた (36.0 g, 収率 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.59 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20

【0858】

4 (メチルアミノ) 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルボン酸エチルエステル (30 g, 0.132 mmol) の THF 溶液 (300 mL) に、水素化リチウムアルミニウム粉末 (7.5 g, 198 mmol) が室温で加えられた。1時間後、反応は水 (10 mL) と 10% 水酸化ナトリウム (7 mL) で注意深く停止させられた。混合液は1時間撹拌され、その後、ろ過された。ろ過液は濃縮されてクルードな 4 (メチルアミノ) 2 (メチルチオ)ピリミジン 5 イル)メタノールが得られ (22.0 g, 収率 90%)、そして、それはそれ以上精製せずに次の実験で用いられた。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): 7.79 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H)。

30

【0859】

(4 (メチルアミノ) 2 (メチルチオ)ピリミジン 5 イル)メタノール (22.0 g, 0.119 mmol) 及び二酸化マンガン (MnO_2 44 g, 714 mmol) のクロロホルム (CHCl_3) 混合液 (300 mL) が室温で3時間撹拌された。反応液はろ過され、ろ過液は濃縮されて 4 (メチルアミノ) 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルバルデヒドを淡色固体として得た (20 g, 収率 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): 9.71 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 2.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.48 (s, 3H)。

40

【0860】

4 (メチルアミノ) 2 (メチルスルファニル)ピリミジン 5 カルバルデヒド (10.0 g, 55 mmol) 及び (3 ニトロフェニル)アセトニトリル (10.5 g, 65 mmol) の DMF 溶液 (150 mL) に、炭酸カリウム (K_2CO_3 38 g, 275 mmol) が室温で加えられた。混合液は100 で18時間撹拌された。冷却後、反応液は DMF (50 mL) で希釈されろ過された。ろ過液は濃縮され、それ以上精製せ

50

ずに次の実験で用いられるクルードな 8-メチル-2-(メチルスルファニル)-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イリデンアミンを得た(9.0 g, 収率 50%)。

【0861】

8-メチル-2-(メチルスルファニル)-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イリデンアミン(9.0 g, クルード産物)の無水酢酸溶液(100 mL)が20分間還流された。混合液は濃縮されて茶色の固体が得られた。その固体はそれから濃塩酸(50 mL)に溶解され、30分間加熱された。反応混合液は冷却され、ろ過されて茶色の固体が得られたが、それは逆相クロマトグラフィで精製されて8-メチル-2-(メチルスルファニル)-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンが白色固体として得られた(1.1 g, 収率 21%, 2段階)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.95(s, 1H), 8.60(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75(t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68(t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.62(s, 3H)。

【0862】

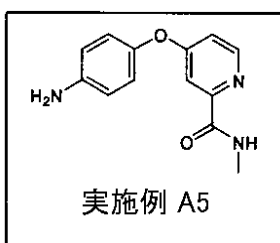
8-メチル-2-(メチルスルファニル)-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(1.0 g, 3 mmol)のエタノール溶液(10 mL)にラネー(Raney, 登録商標)ニッケル(5 g)が加えられ、混合液が3時間還流された。冷却後、反応液はろ過され、ろ過液は濃縮されて8-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(0.35 g, 収率 41%)を得たが、それはそれ以上精製せずに次の反応で用いられた。

【0863】

8-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(0.35 g, 1.2 mmol)のエタノール溶液(10 mL)に、パラジウム(0.2 g)が加えられた。混合液は水素雰囲気下(30 psi)で1.5時間攪拌された。触媒をろ過により除去した後、溶媒が真空中で蒸発濃縮されて6-(3-アミノフェニル)-8-メチル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンを白色固体として得た(150 mg, 収率 50%)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.08(d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.80(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85(s, 3H)。

【0864】

【化231】



【0865】

攪拌しながら、無水DMF(25 mL)に、ゆっくりと塩化チオニル(125 mL)が、反応温度が40-50を維持するような速さで加えられた。ピリジン-2-カルボン酸(25 g, 0.2 mol)が30分以上かけて分けて加えられ、得られた混合液は黄色固体が沈殿する間16時間還流加熱された。室温に冷却後、混合液はトルエンで希釈され、濃縮された。このプロセスは3回繰り返された。生じた乾燥した残余物はトルエンで洗われ、減圧下で乾燥されて4-クロロ-ピリジン-2-塩化カルボニル(27.6 g, 79%)を得たが、精製せずに次の段階で使われた。

【0866】

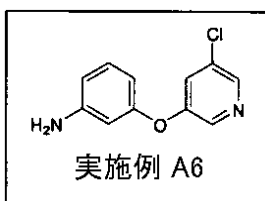
4 クロロ ピリジン 2 塩化カルボニル (27.6 g, 0.16 mol) の無水 THF 溶液 (100 mL) に、0 で、メチルアミンのエタノール溶液が 1 滴ずつ加えられた。できた混合液は 3 で 4 時間撹拌された。反応混合液は減圧下で濃縮されて固形物が得られ、それは酢酸エチルに懸濁され、ろ過された。ろ過液は食塩水 (ブライン) で洗われ (100 mL × 2 回)、乾燥され、濃縮されて、4 クロロ N メチルピコリンアミドを黄色固体として得た (16.4 g, 収率 60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 7.65 (m, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 171 (M + H⁺) .

【0867】

4 アミノフェノール (9.6 g, 88 mmol) の無水 DMF 溶液 (100 mL) が水素化ナトリウム (5.28 g の 60% 懸濁液, 132 mmol) で処理され、赤茶色の混合液が室温で 2 時間撹拌された。内容物は 4 クロロ N メチルピコリンアミド (15 g, 88 mmol) 及び炭酸カリウム (K₂CO₃ 6.5 g, 44 mmol) で処理され、80 で 8 時間加熱された。混合液は室温まで冷却され、酢酸エチルと食塩水 (ブライン) に分配された。水相は酢酸エチルで抽出された。合わせられた有機層は食塩水 (ブライン) で洗われ (50 mL × 2 回)、乾燥され (Na₂SO₄)、濃縮されて、4 (4 アミノ フェノキシ) ピリジン 2 カルボン酸メチルアミドを得た (15 g, 収率 71%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 7.03 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7 Hz, 4H), 5.15 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 244 (M + H⁺) .

【0868】

【化232】



【0869】

5 クロロ 3 ヒドロキシピリジン (0.45 g, 3.5 mmol) 及び水素化ナトリウム (0.15 g の 60% 懸濁液, 3.83 mmol) の DMSO 溶液 (10 mL) が室温で 30 分間撹拌され、その後 1 フルオロ 3 ニトロベンゼン (0.69 g, 4.9 mmol) で処理された。混合液は 120 で 24 時間加熱され、室温まで冷却され、飽和塩化アンモニウム (50 mL) で反応停止させられ、酢酸エチルで抽出された (25 mL × 3 回)。合わせられた有機抽出物は食塩水 (ブライン) で洗われ、乾燥され (Na₂SO₄)、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて 3 クロロ 5 (3 ニトロフェノキシ) ピリジン (0.2 g, 収率 23%) を黄色固体として得るクルードな残余物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 7.03 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7 Hz, 4H), 5.15 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 244 (M + H⁺) .

【0870】

3 クロロ 5 (3 ニトロフェノキシ) ピリジン (0.2 g, 0.8 mmol) の酢酸エチル溶液 (10 mL) に酸化プラチナ (PtO₂, 0.02 g) が加えられ、混合液が 4 時間水素下 (1 気圧) で撹拌された。その後、セライト (Celite, 登録商標) パッドでろ過され、酢酸エチルで洗われた (5 mL × 2 回)。合わせられた有機抽出物

10

20

30

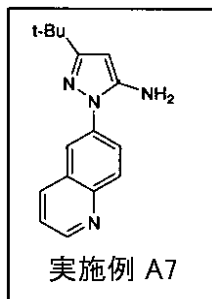
40

50

は濃縮されて、それ以上精製せずに使われる 3-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)ベンゼンアミンを得た (0.165 g, 収率 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.54–7.53 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42–6.39 (m, 1H), 6.25–6.19 (m, 2H), 5.33 (brs, 2H); MS (ESI) m/z : 221.0 ($M + H^+$) .

【0871】

【化233】



【0872】

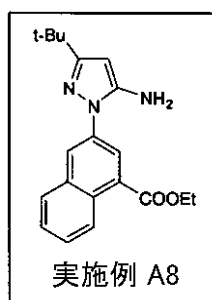
キノリン-6-イルアミン (5 g, 35 mmol) の濃塩酸溶液 (12 mL) に、亜硝酸ナトリウム (NaNO_2 , 2.42 g, 35 mmol) の水溶液 (4 mL) が 0 で 1 滴ずつ加えられた。できた溶液は 1 時間攪拌され、その後、塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 15.8 g, 70 mmol) の濃塩酸溶液 (15 mL) を用いて 0 で滴下処理された。反応混合液は 2 時間室温で攪拌された。沈殿は集められ、エタノール及びジエチルエーテルで洗われて、1-(キノリン-6-イル)塩酸ヒドラジンが黄色粉末として得た (4.3 g, 収率 77%) が、それ以上精製せず次の反応のために使われた。

【0873】

1-(キノリン-6-イル)塩酸ヒドラジン (4.0 g, 20.5 mmol) 及び 4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (3.6 g, 30 mmol) のエタノール (50 mL) 及び濃塩酸 (5 mL) 混合液は一晩還流加熱された。溶媒を除去した後、残余物がカラムクロマトグラフィで精製されて、3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン (2.8 g, 収率 51%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.52 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 1.29 (s, 9H) .

【0874】

【化234】



【0875】

1,8-ナフタル酸無水物 (25 g, 0.13 mol) の濃硫酸溶液 (100 mL) に、濃硝酸 (7.85 g, 0.13 mol) の濃硫酸溶液 (25 mL) が一滴ずつ 0 で加えられた。加え終わった後、できた混合液は室温にまで温められ、90 分間攪拌され、次いで、氷水中に注がれた。固体が吸引ろ過され、水で洗われ、氷酢酸から再結晶させられて、3-ニトロ-1,8-ナフタル酸無水物 (24.5 g) を得た。 ^1H NMR (3

10

20

30

40

50

00 MHz, CDCl_3): 9.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H).

【0876】

3 ニトロ 1, 8 ナフタル酸無水物 (21.8 g, 89.7 mmol) の、14.4 g の水酸化ナトリウムを含む水溶液 (550 mL) に、黄色い酸化水銀 (HgO 25.1 g) の水 (75 mL) 及び氷酢酸 (25 mL) 溶液が加えられた。4 日間還流後、反応混合液は冷却され、ろ過されて、水銀化物を得たが、その後 700 mL の 5 N 塩酸で 3 時間再還流された。クリーム色の沈殿がろ別され、冷水で洗われ、乾燥され、熱氷酢酸から再結晶されて、3 ニトロナフタレン 1 カルボン酸 (12 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.7 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H).

【0877】

3 ニトロナフタレン 1 カルボン酸 (4.34 g, 20 nmol) のエタノール溶液 (50 mL) に、塩化チオニル (SOCl_2 , 3.70 mL, 30 mmol) が 0 で加えられた。混合液は 2 時間還流加熱され、その後、濃縮された。残余物はエタノールから再結晶されて、エチル 3 ニトロナフタレン 1 カルボン酸 (4.2 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.16 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

【0878】

3 ニトロナフタレン 1 カルボン酸エチルエステル (2.45 g, 10 mmol) 及びパラジウム炭素 (0.3 g) のエタノール混合物 (20 mL) が室温、35 psi の水素下、室温で一晩攪拌された。ろ過後、ろ液は濃縮されて、エチル 3 アミノナフタレン 1 カルボン酸 (2.04 g) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.63 (m, 1H), 7.93–7.97 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.54–7.57 (m, 2H), 4.39 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

【0879】

3 アミノナフタレン 1 カルボン酸エチルエステル (2 g, 9.3 mmol) の濃塩酸溶液 (2 mL) に、亜硝酸ナトリウム (NaNO_2 , 0.63 g, 9.3 mmol) の水溶液が 0 で 1 滴ずつ加えられた。得られた混合液は 1 時間攪拌され、その後、塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4.2 g, 18.6 mmol) の濃塩酸溶液 (10 mL) を用いて、0 で滴下処理された。反応混合液は 2 時間室温で攪拌された。沈殿物が集められ、エタノールとジエチルエーテルで洗われて、エチル 3 ヒドラジノナフタレン 1 カルボン酸塩化物を白色固体として得た (1.5 g) が、それ以上精製せずに次の反応で使用された。

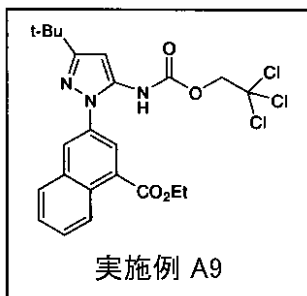
【0880】

3 ヒドラジノナフタレン 1 カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (1.5 g, 5.6 mmol) 及び 4, 4 ジメチル 3 オキソペンタンニトリル (875 mg, 7.0 mmol) のエタノール (50 mL) 及び濃塩酸 (5 mL) 混合液が一晩還流加熱された。溶媒の除去後、残余物がカラムクロマトグラフィで精製されて、エチル 3 (5 アミノ 3 t プチル 1 H ピラゾール 1 イル) 1 ナフトエ酸を得た (1.8 g, 収率 95%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.74 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H)

, 1.37 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

【0881】

【化235】



10

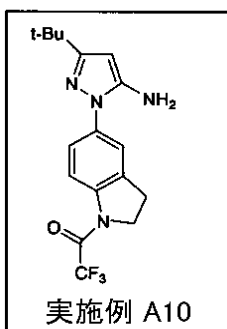
【0882】

酢酸エチル (25 mL) 中、室温で、実施例 A8 (1.20 g, 3.21 mmol) が攪拌され、これに、飽和炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) 水溶液 (20 mL) が加えられた。混合液は20分間攪拌され、その後、Troc塩酸 (0.66 mL) による滴下処理をされた。混合液は一晩、室温で激しく攪拌され、その後、酢酸エチル (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈された。有機相が分けられ、5%クエン酸水溶液 (50 mL)、食塩水 (ブライン 50 mL) で洗われ、乾燥され (Na_2SO_4)、濃縮されて油状物質を得た。この油状物質はヘキサン (15 mL) に溶解され、加温還流され、そして、冷却されて沈殿を得た。固体がろ過によって集められ、65、減圧下で乾燥され、885 mgのエチル 3-(3-tert-butyl-5-((2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ナフトエ酸を得た。この物質はそれ以上生成せずに使用された。

20

【0883】

【化236】



30

【0884】

5-ニトロインドリン (5.00 g, 30.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) に室温で、トリエチルアミン (4.25 mL, 3.08 g, 30.5 mmol) が加えられ、続いて、TFAA (4.23 mL, 6.40 g, 30.5 mmol) が注意深く加えられた。できた溶液は室温で1時間攪拌され、続いてトリエチルアミン (4.25 mL, 3.08 g, 30.5 mmol) 及びTFAA (4.23 mL, 6.40 g, 30.5 mmol) がさらに加えられた。室温で2時間攪拌した後、水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出された (100 mL x 3回)。合わせられた有機物は乾燥され (MgSO_4)、ろ過され、濃縮され、そして、真空乾燥されて、8.9 g (クルードの収率 > 100%) の2,2,2-トリフルオロ-1-(5-ニトロインドリン-1-イル)エタノンを黄茶色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, and 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 261.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40

【0885】

50

2, 2, 2 トリフルオロ 1 (5 ニトロインドリン 1 イル) エタノン (7.92 g, 30.4 mmol) のメタノール懸濁液 (100 mL) に、10% パラジウム炭素 (0.648 g, 0.609 mmol) が加えられ、スラリーは水素 (1 気圧) 下で一晩攪拌された。混合液はセライト (Celite, 登録商標) のパッドを通してろ過され、ろ過液は真空中で濃縮され乾燥されて、7.7 g (クルードの収率 > 100%) の 1 (5 アミノインドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノンを黄茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (br s, 2H), 3.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 231.0 (M + H⁺) .

10

【0886】

1 (5 アミノインドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノン (7.00 g, 30.4 mmol) の氷冷 6 N 塩酸溶液 (50 mL) に、亜硝酸ナトリウム (NaNO₂, 2.10 g, 30.4 mmol) 水溶液 (5 mL) が一滴ずつ加えられた。できたスラリーは 0 で 30 分間攪拌された。塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O, 13.7 g, 60.8 mmol) の濃塩酸溶液 (60 mL) が一滴ずつ加えられ、加え終わった後に、できたスラリーが室温で 2 時間攪拌された。混合液はろ過され、ろ別された固体が集められた。固体はエタノール (200 mL) に再び溶解され、ピパロイルアセトニトリルが加えられ (4.57 g, 36.5 mmol)、そして、溶液は還流温度で一晩加熱された。水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され (100 mL × 3 回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮され、そして、カラムクロマトグラフィで精製されて、1 (5 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) インドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノンを得た (492 mg, 収率 4%) .

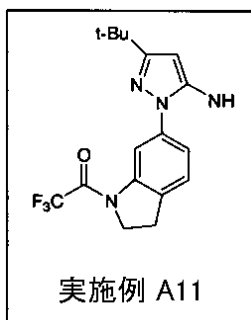
20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, and 2.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), ピラゾールアミンのプロトンは見えない; MS (ESI) m/z: 353.0 (M + H⁺) .

【0887】

【化237】

30



【0888】

40

6 ニトロインドリン (5.00 g, 30.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL) に、トリエチルアミン (4.25 mL, 3.08 g, 30.5 mmol) 及び TFAA (4.23 mL, 6.40 g, 30.5 mmol) が加えられ、できた溶液は室温で 1 時間攪拌された。トリエチルアミン (4.25 mL, 3.08 g, 30.5 mmol) 及び TFAA (4.23 mL, 6.40 g, 30.5 mmol) がさらに加えられ、溶液はさらに 2 時間室温で攪拌された。水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され (100 mL × 3 回)、乾燥され (MgSO₄)、そして、濃縮されて、2, 2, 2 トリフルオロ 1 (6 ニトロインドリン 1 イル) エタノン (8.9 g, クルードな収率 > 100%) を黄茶色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.01 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H

50

), 7.40 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H); MS (ESI) m/z : 261.0 ($M + H^+$).

【0889】

2, 2, 2 トリフルオロ 1 (6 ニトロインドリン 1 イル) エタノン (7.92 g, 30.4 mmol) のメタノール懸濁液 (100 mL) に、10% パラジウム炭素 (0.648 g, 0.609 mmol) が加えら、そして、スラリーが水素 (1 気圧) 下で一晩撹拌された。混合液はセライト (Celite, 登録商標) のパッドを通してろ過され、ろ過液は真空下で濃縮され乾燥されて、1 (6 アミノインドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノン (7.7 g, クルードの収率 > 100%) を黄茶色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.64 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.4$, and 2.0 Hz , 1H), 4.24 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (brs, 2H), 3.13 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H); MS (ESI) m/z : 231.0 ($M + H^+$).

10

【0890】

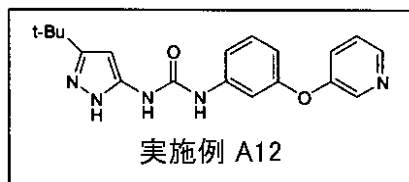
1 (6 アミノインドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノン (7.00 g, 30.4 mmol) の氷冷 6 N 塩酸溶液 (50 mL) に、亜硝酸ナトリウム (2.10 g, 30.4 mmol) 水溶液 (5 mL) が一滴ずつ加えられた。できたスラリーは 0 で 30 分間撹拌された。塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 11.5 g, 60.8 mmol) の濃塩酸溶液 (60 mL) が、一滴ずつ加えられ、加え終わった後に、できたスラリーが室温で 2 時間撹拌された。混合液はろ過され、ろ別された固体はエタノール (200 mL) に再度溶解された。ピバロイルアセトニトリル (4.57 g, 36.5 mmol) が加えられ、溶液は一晩還流加熱された。水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され (100 mL \times 3 回)、乾燥され (MgSO_4)、濃縮され、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶によって精製されて、1 (6 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) インドリン 1 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノン (3.2 g, 収率 30%) を明茶色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, acetone d_6): 8.49 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$, and 2.0 Hz , 1H), 4.41 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.32 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.32 (s, 9H), pyrazolamine protons not observed; MS (ESI) m/z : 353.2 ($M + H^+$).

20

30

【0891】

【化 238】



40

【0892】

実施例 A9 (0.100 g, 0.386 mmol)、Trosc 塩素 (0.164 g, 0.772 mmol)、2 N 水酸化ナトリウム (2.00 mL, 4.00 mmol) 及び酢酸エチル (2 mL) の混合液が室温で一晩撹拌された。水 (30 mL) が加えられ、混合液が酢酸エチルで抽出され (100 mL \times 3 回)、乾燥され (MgSO_4)、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、2, 2, 2 トリクロロエチル 3 (ピリジン 3 イルオキシ) フェニルカルバミン酸 (45 mg, 収率 32%) を黄色い油状物質として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.36–7.24 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.6$

50

H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d d , J = 8 . 2 , a n d 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 8 0 (s , 2 H) ; M S (E I) m / z : 3 6 1 . 0 (M + H ⁺) .

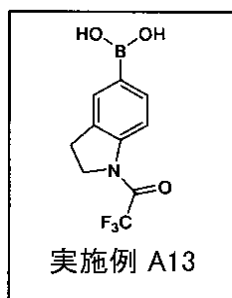
【 0 8 9 3 】

2 , 2 , 2 トリクロロエチル 3 (ピリジン 3 イルオキシ)フェニルカルバミン酸 (0 . 0 4 0 g , 0 . 1 1 m m o l) 、 5 アミノ 3 t ブチルピラゾール (0 . 0 3 1 g , 0 . 2 2 m m o l) 及びジイソプロピルエチレンアミン (i P r ₂ N E t 0 . 0 2 9 g , 0 . 2 2 m m o l) の D M F 混合溶液 (2 m L) が 1 0 0 で一晩撹拌された。水 (2 0 m L) が加えられ、混合液は酢酸エチルで抽出され (1 0 0 m L × 3 回) 、乾燥され (M g S O ₄) 、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、望む産物である 1 (3 t ブチル 1 H ピラゾール 5 イル) 3 (3 (ピリジン 3 イルオキシ)フェニル)尿素 (2 6 m g , 収率 6 7 %) を赤茶色油状物質として得た。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 0 . 1 (b r s , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 3 5 7 . 2 8 (m , 4 H) , 6 . 7 1 (d t , J = 6 . 4 , a n d 2 . 2 H z , 1 H) , 5 . 6 7 (b r s , 1 H) , 1 . 3 2 (s , 9 H) , 尿素のプロトンは見えない ;
 M S (E I) m / z : 3 5 2 . 3 (M + H ⁺) .

10

【 0 8 9 4 】

【 化 2 3 9 】



20

【 0 8 9 5 】

5 プロモインドリン (1 . 0 0 g , 5 . 0 5 m m o l) のジクロロメタン溶液 (2 0 m L) に、トリエチルアミン (0 . 7 m L , 0 . 5 1 g , 5 . 0 5 m m o l) が加えられた。トリフルオロ酢酸無水物 (0 . 7 m L , 1 . 0 6 g , 5 . 0 5 m m o l) が一滴ずつ反応混合液に加えられ、できた溶液は室温で 4 時間撹拌された。水 (2 0 m L) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出された (1 0 0 m L × 3 回) 。有機層が乾燥され (N a ₂ S O ₄) 、真空下で濃縮され乾燥されて、黄色固体として産物を得た (1 . 4 2 g , 収率 9 6 %) 。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 1 1 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 1 (m , 2 H) , 4 . 3 2 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 3 . 2 8 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) ; L C M S (E I) m / z : 2 9 4 . 0 (M + H ⁺) , 2 9 6 (M + 3 H ⁺) .

30

【 0 8 9 6 】

1 (5 プロモインドリン 1 イル) 2 , 2 , 2 トリフルオロエタノン (0 . 7 0 g , 2 . 4 m m o l) の D M F 溶液 (1 0 m L) に、酢酸カリウム (0 . 7 0 g , 7 . 1 m m o l) 、ピナコールニホウ素 (0 . 9 1 g , 3 . 6 m m o l) 及び塩化パラジウム (d p p f) (9 8 m g , 0 . 1 2 m m o l) が続けて加えられた。反応容器を窒素でフラッシュした後、反応混合溶液は密封され、8 0 で 3 時間加熱された。反応混合溶液は水と酢酸エチルに分配された。合わせられた有機抽出物は食塩水 (ブライン) で洗われ、乾燥され (N a ₂ S O ₄) 、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、2 , 2 , 2 トリフルオロ 1 (5 (4 , 4 , 5 , 5 テトラメチル 1 , 3 , 2 ジオキサボロラン 2 イル) インドリン 1 イル) エタノン (0 . 8 4 g , 1 0 0 %) を黄色固体として得た。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 2 0 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 4 . 3 0 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 3 . 2 7 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) ,

40

50

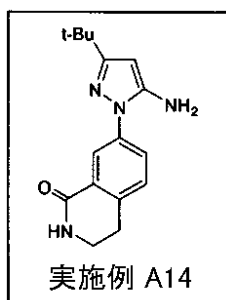
1.37 (s, 12H); LC MS (EI) m/z: 342.3 (M+H⁺).
【0897】

2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-イル)エタノン(0.7g, 2.1mmol)のTHF/H₂O(4/1, 15mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(1.4g, 6.4mmol)が加えられた。反応混合液は室温で30分間攪拌され、それから、2N塩酸(18mL)で処理された。室温で3時間攪拌した後、反応混合溶液はろ過され、THFで洗われた。ろ過液は濃縮され、残余物は酢酸エチル(1mL)で溶解されて、1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)インドリン-6-イルボロン酸(0.45g, 収率81%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.04 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.29 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.27 (t, J=8.0Hz, 2H); LC MS (EI) m/z: 260.0 (M+H⁺).

10

【0898】

【化240】



20

【0899】

フェネチルアミン(60.5g, 0.5mol)及び炭酸ナトリウム(63.6g, 0.6mol)の酢酸エチル/水(800mL, 4:1)溶液にクロロギ酸エチル(65.1g, 0.6mol)が一滴ずつ0で1時間かけて加えられた。混合液は室温に温められ、さらに1時間攪拌された。有機相は分けられ、水層は酢酸エチルで抽出された。合わせられた有機相は水及び食塩水(ブライン)で洗われ、乾燥され(Na₂SO₄)、ろ過され、クルードな固体に濃縮されたが、フラッシュクロマトグラフィにより精製されて、エチルフェネチルカルバミン酸(90.2g)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.32-7.18 (m, 5H), 4.73 (brs, 1H), 4.14-4.08 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.44-3.43 (m, 2H), 2.83-2.79 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.26-1.21 (t, J=6.8Hz, 3H).

30

【0900】

エチルフェネチルカルバミン酸(77.2g, 40mmol)のポリリン酸懸濁液(300mL)が140-160に加熱され、2.5時間攪拌された。反応混合液が室温に冷却され、注意深く氷水中に注ぎ込まれ、1時間攪拌された。水溶液は酢酸エチルで抽出された(300mL×3回)。合わせられた有機相は水、5%炭酸カリウム及び食塩水(ブライン)で洗われ、乾燥され(Na₂SO₄)、ろ過され、フラッシュクロマトグラフィにより精製されて3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(24g)を得る。クルードな固体に濃縮された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.91 (brs, 1H), 7.83 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.6Hz, 2H).

40

【0901】

氷-食塩バスで冷却された濃硝酸及び濃硫酸混合液(200mL, 1:1)に、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(15g, 0.102mol)が15分以上かけ

50

て一滴ずつ加えられた。2時間攪拌後、できた混合液は氷水中に注がれ、30分間攪拌された。沈殿物がろ過され、水で洗われ、空气中で乾燥されて、7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(13g)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.53 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H)。

【0902】

7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(11.6g, 60 mmol)及び10%パラジウム炭素(1.2g)のメタノール懸濁液が一晩室温で水素(40 psi)下で攪拌された。混合液はセライト(Celite, 登録商標)を通してろ過され、メタノールで洗われた。ろ過液は真空下で蒸発濃縮されて、8.2gの7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを得た。そして、それはそれ以上精製せずに使われた。

【0903】

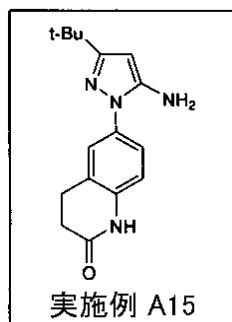
氷水バス中で冷却された7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(8.1g, 50 mmol)の濃塩酸懸濁液(100 mL)に、亜硝酸ナトリウム(3.45g, 50 mmol)水溶液が、反応温度が絶対に5℃を超えないような速さで一滴ずつ加えられた。30分間攪拌した後、できた混合液に、塩化スズ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 22.5g, 0.1 mol)の濃塩酸溶液(150 mL)が0℃で氷水バス中で一滴ずつ加えられた。できた混合液はさらに2時間0℃で攪拌された。沈殿物が吸引によって集められ、エーテルで洗われて、7-ヒドラジノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(8.3g)を得た。そして、それ以上精製せずに次の反応で使われた。

【0904】

7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(8.0g, 37.6 mmol)及び4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル(5.46g, 45 mmol)のエタノール(100 mL)及び濃塩酸(10 mL)混合溶液が一晩還流加熱された。溶媒を除去後、残余物はエーテルで洗われ、7-(5-アミノ-3-*t*-ブチルピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩を黄色固体として得た(11.5g, 収率96%)。そして、さらに精製することなく使われた。

【0905】

【化241】



【0906】

-10℃に冷却されたヒドロカルボスチリル(9.00g, 61.2 mmol)の濃硫酸溶液(180 mL)に、水(45 mL)がゆっくり加えられ、続いて硝酸(65%, 4.5 mL)が加えられた。黄色い溶液が-10℃で10分間攪拌され、それから注意深く-10℃で水(500 mL)を注ぎ込まれ冷却された。沈殿した黄色い固体はろ別され、水で洗われ真空乾燥されて、1,2-ジヒドロ-6-ニトロイソキノリン-3(4H)-オン(10.3g, 収率88%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.35 (br s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 6.95-6.9

10

20

30

40

50

2 (m, 1H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 193.0 (M + H⁺).

【0907】

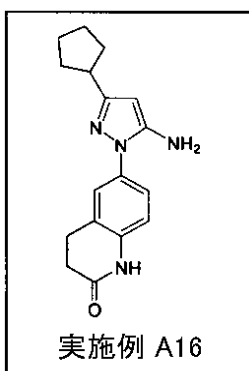
1,2 ジヒドロ 6 ニトロイソキノリン 3 (4H) オン (10.3 g, 53.6 mmol) のメタノール (150 mL) 中懸濁液に、10% パラジウム炭素 (1.14 g, 1.07 mmol) が加えられ、混合液は水素 (1 気圧) 下で一晩撹拌された。ろ過後、ろ過液は濃縮され、残余物はアセトンに懸濁され、ろ過され、濃塩酸 (10 mL) で沈殿させられた。生じた沈殿は集められ、水及びアセトンで洗われ、メタノール/水から再結晶されて、6 アミノ 1,2 ジヒドロイソキノリン 3 (4H) オンを灰色固体として得た (6.7 g, 収率 63%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, and 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 163.0 (M + H⁺).

【0908】

6 アミノ 1,2 ジヒドロイソキノリン 3 (4H) オン (4.00 g, 20.1 mmol) の 2 M 塩酸 (40 mL) 中懸濁液に、10 で、固体亜硝酸ナトリウム (1.39 g, 20.1 mmol) が全固体を溶解させながら加えられた。混合液は 10 で 30 分間撹拌され、それから、固体塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O, 9.09 g, 40.3 mmol) が 10 で加えられた。混合液は 30 分間以上かけて室温にまで戻され、それから 2 時間撹拌された。エタノール (160 mL) とピバロイルアセトニトリル (2.52 g, 20.1 mmol) が加えられ、溶液はアルゴン下で還流加熱された。エタノールが減圧下で除去され、水 (200 mL) が加えられ、そして、カラムクロマトグラフィで精製されて、6 (3 t ブチル 5 アミノ 1H ピラゾール 1 イル) 1,2 ジヒドロイソキノリン 3 (4H) オン (1.98 g, 収率 35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.82 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, and 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.67 (brs, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 285.2 (M + H⁺).

【0909】

【化242】



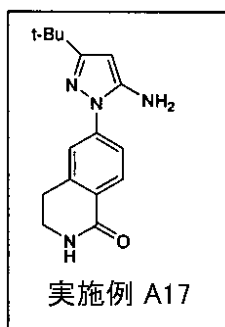
【0910】

6 ヒドラジニル 3,4 ジヒドロキノリン 2 (1H) オン (1.00 g, 4.68 mmol, 実施例 A35 から取得可能) がエタノール (10 mL) に溶かされ、3 シクロペンチル 3 オキソプロパンニトリル (0.706 g, 5.15 mmol) が加えられた。反応混合液が 80 で 22 時間加熱された。反応混合液は濃縮され、残余物が酢酸エチル (30 mL) に懸濁され、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) でゆっくり処理された。溶液は酢酸エチルで抽出され (3 回)、合わせられた有機抽出物は水で洗われ、乾燥され (Na₂SO₄)、ろ過され、濃縮され、乾燥されて、それ以上精製せずに

使用される 6 (5 アミノ 3 シクロペンチル 1 H ピラゾール 1 イル) 3, 4 ジヒドロキノリン 2 (1 H) オン (1.2 g, 収率 87%) を得た。LC MS (ESI) m/z : 297.2 ($M + H^+$) .

【0911】

【化243】



10

【0912】

2 (3 メトキシフェニル) 1 エタンアミン (5.00 g, 33.1 mmol) 及びトリエチルアミン (5.10 mL, 3.70 g, 36.6 mmol) の氷冷ジクロロメタン溶液 (100 mL) に、エチルククロギ酸 (3.50 mL, 3.62 g, 33.4 mmol) が加えられた。できた溶液は室温にまで戻され、2時間攪拌された。水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され (50 mL × 2回)、乾燥され (MgSO₄)、そして濃縮されて、エチル 3 メトキシフェニルカルバミン酸 (7.32 g, 収率 99%) を淡黄色油状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 224.2 ($M + H^+$) .

20

【0913】

エチル 3 メトキシフェネチルカルバミン酸 (7.32 g, 32.8 mmol) とポリリン酸 (30 g) の混合物が 120 で2時間加熱され、その後、水 (100 mL) が加えられ、室温まで冷却された。混合液は酢酸エチルで抽出され (100 mL × 6回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮されて、クルードな 6 メトキシ 3, 4 ジヒドロイソキノリン 1 (2H) オン (8.0 g, 13.8%) を粘性のあるゴム状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, and 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z : 178.0 ($M + H^+$) .

30

【0914】

6 メトキシ 3, 4 ジヒドロイソキノリン 1 (2H) オン (6.40 g, 35.6 mmol) とピリジニウム塩酸塩 (41.1 g, 356 mmol) の混合物が 200 で3時間加熱された。水が加えられ (200 mL)、そして、混合液はジクロロメタンで抽出され (200 mL × 3回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮されて、6 ヒドロキシ 3, 4 ジヒドロイソキノリン 1 (2H) オンを黄色い固体として得た (1.60 g, 39%, 2段階)。¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 8.91 (brs, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (brs, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.47 (dt, J = 6.8, and 3.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z : 164.0 ($M + H^+$) .

40

【0915】

50

6 ヒドロキシ 3,4 ジヒドロイソキノリン 1 (2 H) オン (1.60 g, 9.81 mmol) とトリエチルアミン (1.37 mL, 0.992 g, 9.81 mmol) のジクロロメタン中懸濁液 (100 mL) にトリフル酸クロリド (1.65 g, 9.81 mmol) が加えられた。2時間攪拌した後、水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され (100 mL × 3回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、1 オキシ 1,2,3,4 テトラヒドロイソキノリン 6 イルトリフルオロメタンスルホン酸を無色固体として得た (1.70 mg, 収率 59%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, and 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (brs, 1H), 3.64 (dt, J = 6.8, and 2.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 296.0 (M + H⁺) .

【0916】

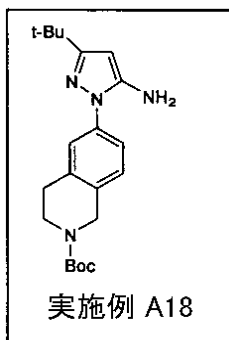
1 オキシ 1,2,3,4 テトラヒドロイソキノリン 6 イルトリフルオロメタンスルホン酸 (1.70 g, 5.76 mmol)、ベンゾフェノンヒドラゾン (1.36 g, 6.91 mmol)、炭酸セシウム (2.81 g, 8.64 mmol) 及び DPPF (0.048 g, 0.086 mmol) の脱気トルエン (40 mL) 中懸濁液に、酢酸パラジウム (II) (0.013 g, 0.058 mmol) が加えられ、できた混合液は室温で30分間攪拌され、その後、90 で加熱された。16時間後、混合液は室温まで冷まされ、水 (50 mL) が加えられ、混合液は酢酸エチルで抽出され (50 mL × 3回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、6 (2 (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) 3,4 ジヒドロイソキノリン 1 (2 H) オン (980 mg, 収率 50%) を得た。 ¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 8.69 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 7.54 (m, 5H), 7.37 7.31 (m, 5H), 7.11 7.08 (m, 2H), 6.67 (brs, 1H), 3.47 (dt, J = 7.2, and 3.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 342.0 (M + H⁺) .

【0917】

6 (2 (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) 3,4 ジヒドロイソキノリン 1 (2 H) オン (0.980 g, 2.87 mmol)、ピバロイルアセトニトリル (0.539 g, 4.31 mmol) とパラトルエンスルホン酸 (p TsOH 4.04 g, 28.8 mmol) のエタノール溶液 (20 mL) が、一晚還流加熱された。反応液は冷却され、水 (20 mL) が加えられた。混合液はジクロロメタンで抽出され (50 mL × 3回)、乾燥され (MgSO₄)、濃縮され、再結晶されて、6 (5 アミノ 3 t ブチル 1 H ピラゾール 1 イル) 3,4 ジヒドロイソキノリン 1 (2 H) オン (387 mg, 収率 48%) を得た。母液をカラムクロマトグラフィで精製することによって、さらに 330 mg (40%) の 6 (5 アミノ 3 t ブチル 1 H ピラゾール 1 イル) 3,4 ジヒドロイソキノリン 1 (2 H) オンを得た。 ¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4 及び 2.0 Hz, 1), 7.60 (s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.92 (brs, 2H), 3.55 (dt, J = 6.8 及び 2.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 285.2 (M + H⁺) .

【0918】

【化 2 4 4】



10

【0919】

一般法Cを用いて、実施例A37(0.200g, 0.703mmol)が、さらに精製せずに使用される3-tert-butyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-amineに還元された。MS(ESI) m/z: 446.3 (M+H⁺), 271.3 (M+2H⁺)。

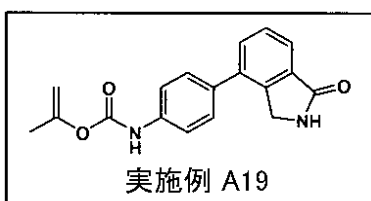
【0920】

3-tert-butyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-amineのジクロロメタン溶液(20mL)に、無水Boc(0.154g, 0.703mmol)が加えられ、溶液は室温で30分間撹拌された。エバポレーションとカラムクロマトグラフィによって、tert-butyl 6-(5-amino-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate(154mg, 収率59%, 2段階)を黄色い油状物質として得た。¹H NMR(400MHz, acetone d₆): 7.44-7.39(m, 2H), 7.21(d, J=7.6Hz, 1H), 5.47(s, 1H), 4.76(brs, 2H), 4.56(brs, 2H), 3.64(t, J=5.8Hz, 2H), 2.85(t, J=6.0Hz, 2H), 1.46(s, 9H), 1.24(s, 9H); MS(ESI) m/z: 371.2 (M+H⁺)。

20

【0921】

【化 2 4 5】



30

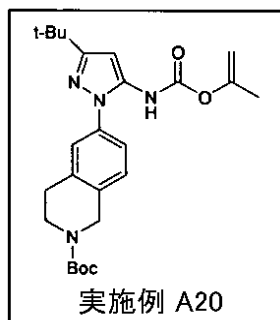
【0922】

一般法Hを用いて、4-(4-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoindol-5-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid(150mg, 0.67mmol, 文献記載の方法に従い製造された)が変換されて、プロパ-1-エン-2-イル 4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoindol-5-yl)phenylcarbamate(176mg, 収率85%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO d₆): 10.1(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.65(明瞭なtd, J=7.6, 1.2Hz, 2H), 7.61-7.55(m, 5H), 4.77(brt, J=1.0Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.50(s, 2H), 1.96(s, 3H); MS(ESI) m/z: 309.0 (M+H⁺)。

40

【0923】

【化 2 4 6】



10

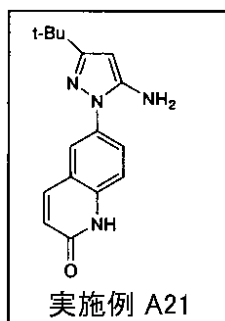
【0 9 2 4】

一般法 H を用いて、実施例 A 3 9 (6 6 5 m g , 1 . 7 9 m m o l) が変換されて、
 6-tert-butyl-5-((3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridin-2-ylideneamino)carbonyloxy)pyridine-1-carboxylic acid (8 4 3 m g , 収率 1 0 0 %) を得た。
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 3 0 , 7 . 2 2 (m , 3 H) , 6 . 7 1 a n d 6 . 4 5 (b r s , 1 H トータル) , 4 . 7 7 (b r s , 1 H) , 4 . 7 4 (m , 1 H) , 4 . 6 3 (s , 2 H) , 3 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 1 . 9 8 (s , 3 H) , 1 . 5 2 (s , 9 H) , 1 . 3 6 (s , 9 H) ; M S (E S I) m / z : 4 5 5 . 3 (M + H ⁺) .

20

【0 9 2 5】

【化 2 4 7】



30

【0 9 2 6】

6-tert-butyl-5-((3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridin-2-ylideneamino)carbonyloxy)pyridine-1-carboxylic acid (7 . 8 g , 0 . 5 3 m o l) の濃硫酸溶液 (2 0 0 m L) に、
 10 で水 (5 0 m L) がゆっくり加えられた。濃硝酸 (7 0 % , 4 . 0 m L) が 1
 0 で一滴ずつ加えられた。黄色い溶液は 10 で 1 0 分間攪拌され、その後、氷冷水
 (5 0 0 m L) で注意深く冷却された。沈殿した黄色い固体がろ過され、水で洗われ、真
 空下で乾燥されて、6-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridine-2-one (7 . 9 g , 収率 7 8 %) を得た。
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 3 . 1 2 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 7 5 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) .

40

【0 9 2 7】

6-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridine-2-one (0 . 4 6 g , 2 . 4 m m o l) と NBS (0 . 5 3 g , 3 . 0 m m o l) のクロロホルム溶液 (2 0 m L) に、過
 酸化ベンゾイル (触媒量) が室温で加えられた。混合液は 8 0 で 3 時間還流された。さら
 に NBS (2 5 g) が加えられ、反応混合液は 8 0 で 1 時間還流された。溶媒が蒸発
 濃縮され、残余物がエタノールに溶解された。固体がろ過され、エタノールで洗われ、真
 空乾燥で、6-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-b]pyridine-2-one (0 . 3 6 g , 収
 率 7 9 %) を得た。
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 7 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 4 (d d , J = 2 . 8 , a n d 9 . 2 H z , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 8

50

(dd, J = 1.6, and 9.6 Hz, 1H). LC MS (EI) m/z: 191.0 (M + H⁺).

【0928】

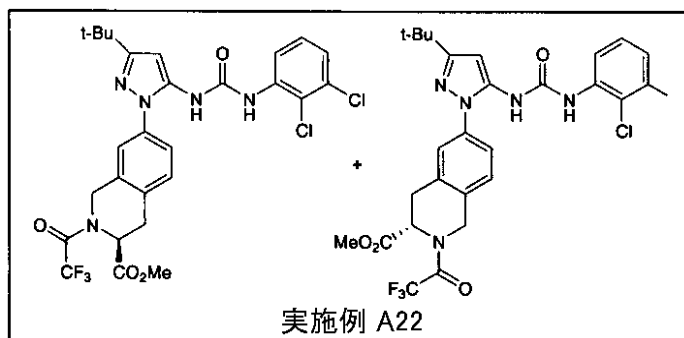
6 ニトロキノリン 2 オールと酸化白金 (IV) (20 mg) のエタノール (30 mL) 中混合物が水素下 (1 気圧) で 20 時間撹拌された。さらに酸化白金 (IV) (10 mg) が加えられ、水素下 (1 気圧) で 2 日間撹拌された。溶液はろ過され、メタノール及びクロロホルムで洗われた。溶媒が蒸発濃縮され、残余物が真空下で乾燥されて、6 アミノキノリン 2 (1H) オンを黄色固体として得た (0.28 g, 収率 92%)。LC MS (EI) m/z: 161.0 (M + H⁺)。10

【0929】

6 アミノキノリン 2 (1H) オンの濃塩酸溶液 (1.5 mL) に、亜硝酸ナトリウム水溶液 (0.75 mL) が一滴ずつ 0 で加えられた。反応混合液は 0 で 1 時間撹拌され、その後、塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O) の濃塩酸溶液 (0.75 mL) が一滴ずつ 0 で加えられた。反応混合液は 30 分以上かけて室温に戻した後、さらに 2 時間撹拌した。反応混合液はエタノールで希釈された。混合液は固形物を除去するためにろ過され、それから、溶液にピバロイルアセトニトリルが加えられた。反応混合液は 80 で 16 時間加熱された。反応混合液は蒸発濃縮され、残余物は酢酸エチル (30 mL) に懸濁され、飽和亜硝酸ナトリウム (30 mL) でゆっくり処理された。溶液は酢酸エチルで抽出された (3 回)。合わせられた有機物は、水で洗われ、乾燥された (Na₂SO₄)。ろ過、エバポレーション、及び真空下での乾燥によって、そのまま次の反応で使用されるクルードな 6 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) キノリン 2 (1H) オンを得た。LC MS (EI) m/z: 283.0 (M + H⁺)。20

【0930】

【化248】



【0931】

(S) 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノロン 3 カルボン酸 (5.00 g, 28.2 mmol) の濃硫酸 (20 mL) 溶液に、室温で、硝酸カリウム (2.95 g, 29.2 mmol) の濃硫酸溶液 (10 mL) が一滴ずつ冷却せずに加えられた。加え終わったとき、混合液は 5 分間撹拌され、それから、注意深く水で希釈され、濃アンモニア水 (約 100 mL) で中和された。沈殿がろ過され、水とアセトンで洗われ、真空乾燥されて、次の反応でそのまま使われる 6.60 g (クルードの収率 > 100%) の硝酸塩化合物の混合物を得た。MS (EI) m/z: 223.0 (M + H⁺)。40

【0932】

前の反応からの混合物 (4.40 g, 18.6 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、TFAA (3.89 mL, 5.87 g, 27.9 mmol) が加えられ、できた溶液は室温で 30 分間撹拌された。水 (100 mL) が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出された (100 mL × 3 回)。有機層は乾燥され (MgSO₄)、濃縮され、乾燥されて、6.2 g (100%) の (S) メチル 7 ニトロ 2 (2, 2, 2 トリフルオロアセチル) 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸及び 6 ニトロ異性体を混合物として得た。MS (EI) m/z: 333.0 (M + H⁺)。50

+) .

【 0 9 3 3 】

2つの位置異性体 (6 . 2 0 g , 1 8 . 7 m m o l) のメタノール溶液に、10 %パラジウム炭素 (0 . 3 9 7 g , 0 1 6 1 m m o l) が加えられ、混合液が水素下 (1 気圧) で撹拌された。混合液はセライト (C e l i t e , 登録商標) を通してろ過され、濃縮されて、それ以上精製せずに使用される黄色いシロップ状の (S) メチル 7 (2 , 2 , 2 トリフルオロアセチル) 1 , 2 , 3 , 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸とその 6 アミノ異性体を混合物として得た (6 . 1 g , クルードの収率 > 1 0 0 %) 。 M S (E I) m / z : 3 0 3 . 0 (M + H ⁺) .

【 0 9 3 4 】

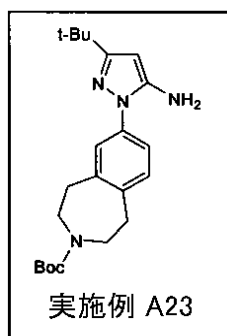
先の反応からの混合物 (5 . 6 0 g , 1 6 . 5 m m o l) の 2 N 塩酸 (3 0 m L) 溶液に、0 で、固体亜硝酸ナトリウム (1 . 1 4 g , 1 6 . 5 g) を少しずつ加え、できた溶液は 0 で 4 5 分間撹拌された。塩化スズ (S n C l ₂ · 2 H ₂ O , 7 . 4 6 g , 3 3 . 1 m m o l) がそれから加えられ、混合液は室温にまで戻され、9 0 分間撹拌された。エタノール (2 7 0 m L) とピバロイルアセトニトリル (3 . 1 0 g , 2 4 . 8 m m o l) が加えられ、できた溶液は一晩還流加熱された。混合液はジクロロメタンで抽出され (5 0 0 m L × 3 回) 、有機層は乾燥され (M g S O ₄) 、濃縮され、カラムクロマトグラフィで精製されて、(3 S) メチル 7 (5 アミノ 3 t ブチル 1 H ピラゾール 1 イル) 2 (2 , 2 , 2 トリフルオロアセチル) 1 , 2 , 3 , 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸及び (3 S) メチル 6 (5 アミノ 3 t ブチル 1 H ピラゾール 1 イル) 2 (2 , 2 , 2 トリフルオロアセチル) 1 , 2 , 3 , 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸をピバロイルアセトニトリルがひどく混入した (約 7 0 モル %) 混合物 (3 . 1 0 m g , 4 4 %) として得られた。この物質は次の段階でそのまま使用された。M S (E I) m / z : 4 2 5 . 2 (M + H ⁺) .

【 0 9 3 5 】

一般法 A を使い、先の混合物 (1 . 6 0 g , 3 . 7 7 m m o l) と 2 , 3 ジクロロフェニルイソシアン酸 (4 . 5 0 g , 2 3 . 9 m m o l) が合わされ、2つの化合物の混合物がカラムクロマトグラフィで分離されて、(3 S) メチル 7 (3 t ブチル 5 (3 (2 , 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1 H ピラゾール 1 イル) 2 (2 , 2 , 2 トリフルオロアセチル) 1 , 2 , 3 , 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸 (2 7 5 m g , 収率 1 2 %) 、M S (E I) m / z : 6 1 2 . 1 (M + H ⁺) 及び (3 S) メチル 6 (3 t ブチル 5 (3 (2 , 3 ジクロロフェニル) ウレイド) 1 H ピラゾール 1 イル) 2 (2 , 2 , 2 トリフルオロアセチル) 1 , 2 , 3 , 4 テトラヒドロイソキノリン 3 カルボン酸 (8 0 m g , 収率 4 %) 。M S (E I) m / z : 6 1 2 . 0 (M + H ⁺) .

【 0 9 3 6 】

【 化 2 4 9 】



【 0 9 3 7 】

テトラロン (3 4 m m o l) が 3 0 0 m L の 8 5 % リン酸に懸濁され、1 時間以上にわたって激しく撹拌しながらアジ化ナトリウム (6 8 m m o l) で徐々に処理された。こ

の間、反応混合液はゆっくりと70℃まで加熱された。70℃でさらに2時間攪拌した後、もはや窒素ガスの発生は観察されなかった。反応混合液は室温まで冷却され、冷水(400 mL)中に注ぎ込まれ、クロロホルムで抽出された(3回)。有機層は乾燥され(MgSO₄)、濃縮され、残余物は酢酸エチルに溶解され、固体はろ過され、酢酸エチルで洗われて、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-2(3H)-オンを白色固体(収率20%)として、様々な量の他の位置異性体の1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-3-オンとともに得た。

【0938】

先の反応からの位置異性体(16.6 mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(16.6 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボン酸(33.1 mmol)及びDMAP(16.6 mmol)が加えられ、混合液は室温で24時間攪拌された。反応混合液はカラムクロマトグラフィで精製されて、Boc保護された4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-2(3H)-オンを白色固体として、収率20%で得た。この物質(2.7 mmol)の3N塩酸/酢酸エチル溶液(4 mL)が0℃で3時間攪拌された。溶媒が20%水酸化ナトリウムで中和された。溶液はクロロホルムで抽出され(3回)、水で洗われた。有機層は乾燥され(MgSO₄)、濃縮されて4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-2(3H)-オン(0.64 g, 収率91%)を白色固体として得た。LC-MS(EI) m/z: 162.2 (M+H⁺)。 10

【0939】

4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-2(3H)-オン(3.5 mmol)のTHF(25 mL)溶液が0℃で5分間攪拌された。1M BH₃・THF溶液が反応混合液に0℃で、30分間以上かけて一滴ずつ加えられた。アイスバスが除かれ、反応液が室温で30分間攪拌された。反応混合液が60℃で一晩加熱され、その後、0℃に冷却され、そして、追加の1M BH₃・THF溶液(2.5 mL)が反応混合液に0℃で15分以上かけて、一滴ずつ加えられた。アイスバスが除かれ、室温で30分間攪拌され、その後、60℃で7時間加熱された。反応混合液が室温まで冷却され、その後、さらにアイスバスを使って冷却された。反応は2M塩酸(15 mL)を加えることによって停止せられた。混合液は30分間加熱され、その後、20%水酸化ナトリウム(7.5 mL)が氷冷しながら加えられた。溶液はクロロホルムで抽出され(3回)、有機層は水で洗われた。有機層は乾燥され(Na₂SO₄)、濃縮され、2 mLの酢酸エチルに再度溶解され、3M塩酸/酢酸エチルで酸性化された。固形物はろ過され、真空下で乾燥されて、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを光沢のある粉末として得た(0.36 g, 収率69%)。LC-MS(EI) m/z: 148.2 (M+H⁺)。 20

【0940】

濃硫酸(1.5 mL)に溶かした2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンの溶液が0℃に冷却され、濃硫酸(0.12 mL)と発煙硝酸(0.06 mL)の混合液(やはり0℃に冷却)が1滴ずつ加えられた。加え終わった後に、混合液は1530分間攪拌された。反応混合液は10 gの砕いた氷に注ぎ込まれ、続いて20%水酸化ナトリウムが1滴ずつ加えられた。混合液は酢酸エチルで抽出された(3回)。有機層は水で洗われ、乾燥され(Na₂SO₄)、濃縮され、真空下で7-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピンを茶色い液体として得た(0.12 g, 収率46%)。LC-MS(EI) m/z: 193.0 (M+H⁺)。 30

【0941】

7-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン(1.1 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)に、TFAA(1.7 mmol)が加えられ、できた溶液は室温で30分間攪拌された。水(10 mL)が加えられ、混合液はジクロロメタンで抽出され(10 mL × 2回)、乾燥され(MgSO₄)、そして、真空下で濃縮されて、2,2,2-トリフルオロ-1-(7-ニトロ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)エタノンを黄色いシロップとして得た(0.32 g, 収率96%)。LC-MS(EI) m/z: 299.3 (M+H⁺)。 40

【0942】

2, 2, 2 トリフルオロ 1 (7 ニトロ 1, 2, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン 3 イル) エタノン (1.1 mmol) のメタノール中懸濁液 (5 mL) に、10%パラジウム炭素が加えられ、混合液が室温で水素下 (1 気圧)、24 時間攪拌された。ろ過後、ろ過液は濃縮されて、1 (7 アミノ 1, 2, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン 3 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノンを得た (0.27 g, 収率 95%)。LC MS (EI) m/z: 259.0 (M + H⁺)。

【0943】

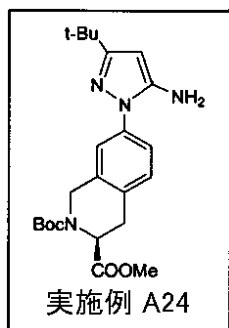
1 (7 アミノ 1, 2, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン 3 イル) 2, 2, 2 トリフルオロエタノン (1.6 mmol) の濃塩酸溶液 (2 mL) に、亜硝酸ナトリウム (2.4 mmol) の水溶液 (1 mL) が 0 で 1 滴ずつ加えられた。反応混合液が 0 で 1 時間攪拌され、続いて、塩化スズ (SnCl₂ · 2H₂O, 5.0 mmol) の濃塩酸溶液 (1.0 mL) が 0 で 1 滴ずつ加えられた。反応混合液は 30 分以上かけて室温に戻され、それから、さらに 2 時間攪拌された。溶液は濃縮され、エタノールに再び溶かされ、そして、ピバロイルアセトニトリル (3.7 mmol) が加えられた。反応混合液は 16 時間還流加熱された。反応混合液は蒸発濃縮され、残余物が酢酸エチル (30 mL) に懸濁され、飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) でゆっくり処理された。2 相からなる混合液は室温で 2 時間攪拌された。水層が 6 M 水酸化ナトリウムで pH 8 に調整され、スズの塩を除くためにろ過された。ろ過液は酢酸エチルで抽出された (3 回)。合わせられた有機物は飽和炭酸水素ナトリウム (1 回)、食塩水 (ブライン 1 回) で洗われ、乾燥された (Na₂SO₄)。ろ過、蒸発濃縮及び真空下での乾燥によって、クルードな産物を得た (0.21 g, 収率 71%)。LC MS (EI) m/z: 285.2 (M + H⁺)。

【0944】

この物質 (0.74 mmol) はジクロロメタンに溶かされ、無水 Boc (0.74 mmol) が加えられた。できた溶液は室温で 30 分間攪拌され、蒸発濃縮されて、t ブチル 7 (5 アミノ 3 t ブチル 1H ピラゾール 1 イル) 1, 2, 4, 5 テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン 3 カルボン酸を得た (0.26 g, 収率 98%)。LC MS (EI) m/z: 385.2 (M + H⁺)。

【0945】

【化 250】



【0946】

(S) 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノロン 3 カルボン酸 (5.00 g, 28.2 mmol) の濃硫酸溶液 (20 mL) に、室温で硝酸カリウム (2.95 g, 29.2 mmol) の濃硫酸溶液 (10 mL) が 1 滴ずつ加えられた。混合液は 5 分間攪拌され、それから、水で希釈され、濃アンモニア水 (100 mL) で中和された。沈殿がろ過され、水とアセトンで洗われ、真空管層されて、6.60 g (クルードの収率 > 100%) の硝酸塩化合物を得た。クルードな混合物はさらに精製することなくそのまま使用された。MS (ESI) m/z: 223.0 (M + H⁺)。

【0947】

先の反応からの混合物 (6.60 g, 29.7 mmol) のメタノール中懸濁液 (50

10

20

30

40

50

mL)に、濃硫酸(5.0 mL, 9.2 g, 3.16 mmol)が1滴ずつ加えられた。混合液は60℃で5時間加熱され、2 N水酸化ナトリウムで中和及び塩基性化され、酢酸エチルで抽出された(100 mL × 3回)。合わせられた有機層は乾燥され(MgSO₄)、ろ過され、蒸発濃縮されて、2.85 g(43%, 2段階)の混合物を黄色い固体として得た。MS(E SI) m/z: 237.0 (M + H⁺)。

【0948】

先の反応からの混合物(2.80 g, 1.9 mmol)の攪拌中のジクロロメタン溶液に無水Boc(3.10 g, 14.2 mmol)が加えられ、できた混合液は3時間攪拌された。混合液は濃縮され、残余物がカラムクロマトグラフィにより精製されて、1.15 g(29%)の(S)-2-tert-butyl-3-methyl-3,4-dihydro-7-nitroisoxan-2-carboxylic acidを得た。MS(E SI) m/z: 359.2 (M + Na⁺)。

10

【0949】

(S)-2-tert-butyl-3-methyl-3,4-dihydro-7-nitroisoxan-2-carboxylic acid(1.15 g, 3.42 mmol)のメタノール(15 mL)中懸濁液に、10%パラジウム炭素(0.73 g, 0.068 mmol)が加えられ、混合液が水素下(1気圧)で攪拌された。18時間後、混合液はセライト(Celite, 登録商標)のパッドを通してろ過され、濃塩酸(0.060 mL, 0.072 mmol)で酸性化され、濃縮されて、970 mg(83%)の(S)-2-tert-butyl-3-methyl-7-amino-3,4-dihydroisoxan-2-carboxylic acidを得た。MS(E SI) m/z: 329.2 (M + Na⁺)。

20

【0950】

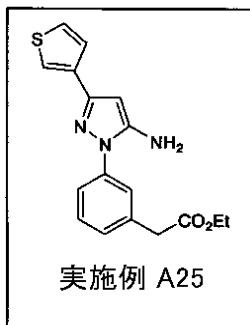
(S)-2-tert-butyl-3-methyl-7-amino-3,4-dihydroisoxan-2-carboxylic acid(0.190 g, 2.80 mmol)の2 M塩酸溶液(10 mL)に、-10℃で固体亜硝酸ナトリウム(0.190 g, 2.80 mmol)が加えられ、できた溶液が45分間、0℃以下で攪拌された。固体塩化スズ(SnCl₂ · 2H₂O, 1.26 g, 5.60 mmol)が加えられ、混合液が室温にまで戻され、2時間攪拌された。エタノール(80 mL)とピバロイルアセトニトリル(0.350 g, 2.80 mmol)が加えられ、できた溶液は一晚還流加熱された。減圧下でエタノールが除去され、水(100 mL)が残余物に加えられた。混合物がジクロロメタンで抽出され(100 mL × 3回)、乾燥され(MgSO₄)、濃縮された。残余物がメタノール(200 mL)に溶解され、濃硫酸(15 mL)が加えられ、混合物が4時間還流加熱された。冷却後、混合液は3 N水酸化ナトリウム(約150 mL)で中和され、メタノールが減圧下で除去された。混合液はジクロロメタンで抽出され(100 mL × 3回)、乾燥され(MgSO₄)、濃縮された。残余物が一晚真空乾燥され、ジクロロメタン(30 mL)に再懸濁された。無水Boc(0.611 g, 2.80 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)が0℃で1滴ずつ加えられ、できた混合液は室温に戻され、3時間攪拌された。水(100 mL)が加えられ、混合液が酢酸エチルで抽出され(100 mL × 3回)、乾燥され(MgSO₄)、濃縮され、カラムクロマトグラフィによって精製されて、118 mg(10%)の(S)-2-tert-butyl-3-methyl-7-(3-tert-butyl-5-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3,4-dihydroisoxan-2-carboxylic acidを得た。MS(E SI) m/z: 429.2 (M + H⁺)。

30

40

【0951】

【化 2 5 1】



10

【 0 9 5 2】

3 アミノフェニル酢酸 (2.00 g, 13 mmol, 1.0 eq) が 1 M 塩酸 (40 mL, 40 mmol, 3.00 eq) にソニケーションで溶解され、氷 / 食塩バス中で内部の温度が 5 になるまで十分に冷却された。亜硝酸ナトリウム (0.98 g, 14 mmol, 1.07 eq) の水溶液 (3 mL) が、内部温度が 0 を越えないようにゆっくりと加えられた。15 分後、反応液が塩化スズ ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 15 g, 66 mmol, 5.00 eq) の濃塩酸溶液 (15 mL) で処理された。反応液は 2 時間、+ 15 に温めながら攪拌された。黄色い溶液が (微粒子及び小さな黒っぽいスラッジを除去するために) 綿栓を通してろ過されて、3 オキシ 3 (チオフェン 3 イル) プロパンニトリル (2.4 g, 16 mmol, 1.2 eq) のエタノール溶液 (60 mL) に流れ込んだ。反応液は 75 のオイルバスで一晩加熱された。反応が完了し、目的のエステルと対応する酸のおよそ 2 : 1 混合物となった。反応液は室温に冷却され、それから、エタノールのほとんどを除去するために濃縮された。水溶性残余物はアイスバスで冷やされ、6 M 水酸化ナトリウム (約 55 mL) で pH 8 に調整された。酢酸エチル (100 mL) が加えられ、混合液は振とうされて産物を溶解した。懸濁液が、スズの塩を除去するために、ろ紙を通して吸引ろ過され、塊が酢酸エチル (50 mL) で洗われた。清澄なる過液の層が分けられ、有機層が食塩水 (ブライン) で洗われ (2 回)、乾燥された (MgSO_4)。ろ過及び蒸発濃縮によって、4.6 g の黒っぽい油状物質を得た。

20

【 0 9 5 3】

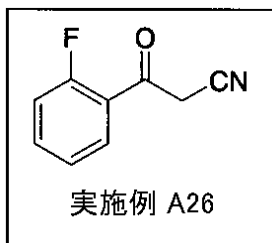
これはエタノール (55 mL) に溶かされ、飽和塩酸 / エタノール (5 6 mL) で処理され、一晩 75 で加熱された。エステル化が完了したときに、反応液は室温に冷却され、エタノールを除去するために濃縮された。残余物が飽和炭酸水素ナトリウムで処理され、酢酸エチルで抽出された (2 回)。合わせられた有機層は飽和炭酸水素ナトリウム (1 回)、食塩水 (ブライン 1 回) で洗われ、乾燥された (MgSO_4)。ろ過とエバポレーションによって、4.2 g のクルードな産物を油状物質として得た。これは 13 50 % の酢酸エチル / ヘキサンに溶かして、フラッシュクロマトグラフィによって精製された。産物を含むフラクションが集められ、濃縮されて、エチル 2 (3 (5 アミノ 3 (チオフェン 3 イル) 1 H ピラゾール 1 イル) フェニル) 酢酸を得た (2.4 g, 収率 55 %)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.73 7.72 (m, 1 H), 7.56 7.53 (m, 3 H), 7.46 7.42 (m, 2 H), 7.24 7.22 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 5.43 (br s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.76 (s, 2 H), 1.21 (t, 3 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$) ; MS (ESI) m/z : 328.0 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

30

40

【 0 9 5 4】

【化 2 5 2】



【 0 9 5 5】

カリウム t ブトキシド (4 g , 3 6 m m o l) と エーテル (1 0 0 m L , 乾 燥) で 満 10
 したフラスコに、2 フルオロベンゾニトリル (2 . 1 g , 1 7 . 5 m m o l) と アセト
 ニトリル (0 . 7 3 8 g , 1 8 m m o l) の混合物が 0 で 1 滴ずつ加えられた。加えた
 後に、混合液は室温で 2 日間撹拌された。反応液に水が加えられ、エーテルで抽出された
 (1 0 0 m L × 3 回) 。有機層がまとめられ、食塩水 (プライン) で洗われ、乾燥された
 (Na_2SO_4) 。溶媒が減圧下で蒸発濃縮されて、黄色い油状物質を得たが、それはジ
 クロロメタンに溶解され、その溶液は 3 M 塩酸で酸性化された。室温で 2 時間溶液を撹拌
 した後、溶液はジクロロメタンで抽出された (2 0 0 m L × 3 回) 。有機層が合わされ、
 食塩水 (プライン) で洗われ乾燥された (Na_2SO_4) 。ろ過後、ろ過液が真空濃縮さ
 れて、3 (2 フルオロ フェニル) 3 オキシ プロピオニトリルを黄色い固体と
 して得た (2 g , 収率 7 0 %) 。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : 7 20
 . 9 9 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 7 0 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 3 5 7 . 1 4
 (m , 2 H) , 4 . 0 9 (m , 2 H) .

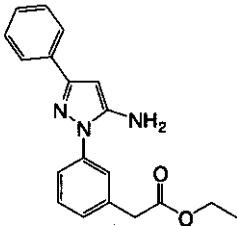
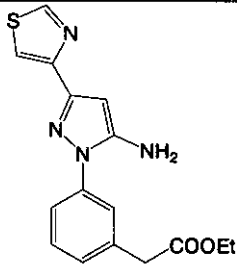
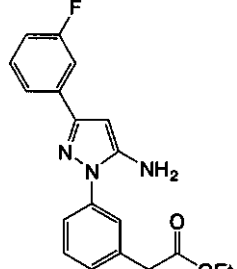
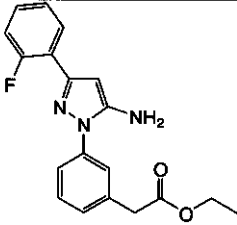
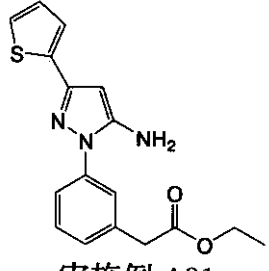
【 0 9 5 6】

実施例に対する一般実験

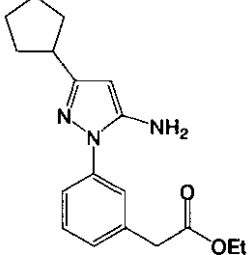
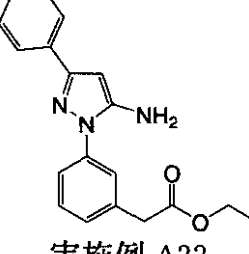
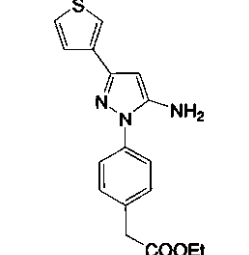
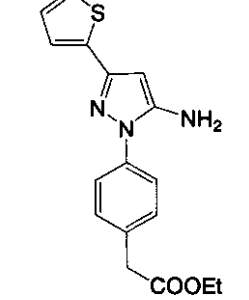
一般法 M を使い、次の実施例が適切なアニリン及び 3 オキシ 3 置換 プロパンニト
 リルから合成された (一般法 L)

【 0 9 5 7】

【表 2 1】

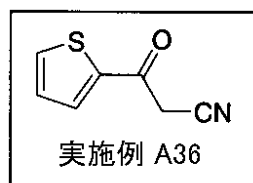
実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
 実施例 A27	エチル 2-(3-(5-アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	322.2	δ 7.74-7.20 (m, 9H), 5.89 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.19-1.13 (m, 3H)
 実施例 A28	エチル 2-(3-(5-アミノ-3-(チアゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	329.4	δ 9.11-9.1 (m, 1H), 7.88- 7.87 (m, 1H), 7.52-7.22 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.61 (brs, 2H), 4.1-4.03 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.18-1.14 (m, 3H)
 実施例 A29	エチル 2-(3-(5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	340.4	
 実施例 A30	エチル 2-(3-(5-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	340.3	
 実施例 A31	エチル 2-(3-(5-アミノ-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	328.2	

【表 2 2】

 <p>実施例 A32</p>	<p>エチル 2-(3-(5- アミノ-3-シクロペ ンチル-1H-ピラゾ ール-1-イル)フェ ニル)酢酸</p>	<p>314.6</p>	<p>δ 7.6-7.4 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 4.1-4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.07-3.0 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.7-1.58 (m, 6H), 1.04-0.98 (m, 3H)</p>
 <p>実施例 A33</p>	<p>エチル 2-(3-(5- アミノ-3-フェニ ル-1H-ピラゾ ール-1-イル)フェ ニル)酢酸</p>	<p>321.4</p>	
 <p>実施例 A34</p>	<p>エチル 2-(4-(5- アミノ-3-(チオフ ェン-3-イル)-1H-ピ ラゾール-1-イル) フェニル)酢酸 収率34%</p>	<p>328.0</p>	<p>δ 7.92 (brs, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 3H), 7.51 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 5.97 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.76 (s, 2H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); (M+1)⁺.</p>
 <p>実施例 A35</p>	<p>エチル 2-(4-(5- アミノ-3-(チオフ ェン-2-イル)-1H-ピ ラゾール-1-イル) フェニル)酢酸 (55%)</p>	<p>328.0</p>	<p>δ 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 3.73 (s, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)</p>

【 0 9 5 9 】

【 化 2 5 3 】



【 0 9 6 0 】

THF (250 mL) で満たしたフラスコに、n ブチルリチウム (18.4 mL, 46 mmol) が 78、窒素雰囲気下で加えられた。加えた後、できた溶液は 50 に温められ、乾燥したアセトニトリル (1.86 g, 45 mmol) がゆっくり加えられた。1 時間後、反応液は 78 に冷却され、チオフェン 2 カルボン酸エチルエステル (6.93 g, 44.5 mmol) で処理された。反応を停止するために水が 0 で 1 滴ずつ加えられ、溶液は酢酸エチルで抽出された (200 mL × 3 回)。有機層が合わせ

10

20

30

40

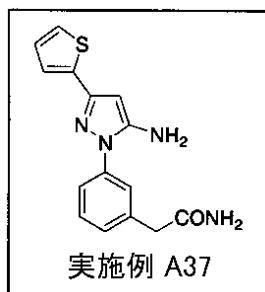
50

られ、食塩水（ブライン）で洗われ、乾燥され（ Na_2SO_4 ）、そして、溶媒が減圧下で蒸発濃縮されて、固体残渣を得た。そして、それはジクロロメタンから再結晶された。固体がろ過により集められた後、それらは酢酸エチル（100 mL）に再び溶解され、希塩酸（2 N）で酸性化された。水層は酢酸エチルで抽出され（200 mL × 3 回）、あわせられた有機層が食塩水（ブライン）で洗われ、乾燥され（ Na_2SO_4 ）、ろ過され、濃縮されて、3-オキシ-3-チオフェン-2-イル-プロピオニトリルを黄色い固体として得た（4.7 g, 収率 70%）。そして、それは精製せずに次の段階でそのまま使われた。

【0961】

【化254】

10



【0962】

実施例 A31（0.32 g, 1 mmol）が 7 N アンモニア / メタノール（10 mL）に溶かされ、混合液が 24 時間 50℃ で攪拌された。その後、湯才倍が真空下で除去され、残余物がカラムクロマトグラフィにより精製されて、2-((3-((5-アミノ-3-チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アセトアミドを固体として得た（0.2 g, 67%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）:

20

7.51, 7.42 (m, 5H), 7.34 (dd, $J = 3.2 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.24, 7.22 (m, 1H), 7.08, 7.06 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.46 (s, 2H); MS (ESI) m/z : 299.0 ($M + H^+$).

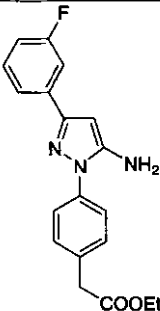
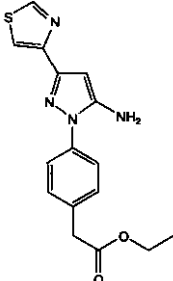
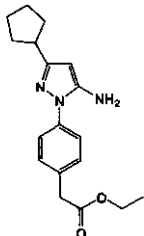
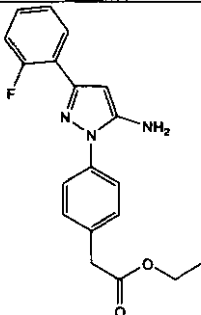
【0963】

ここに大要が述べられた一般手順を使い、次の実施例が合成された。

30

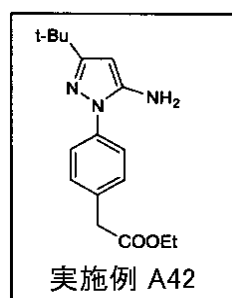
【0964】

【表 2 3】

実施例	名称	MS (EI) (M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)
 実施例 A38	エチル 2-(4-(5-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	340.1	
 実施例 A39	エチル 2-(4-(5-アミノ-3-(チアゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	329	
 実施例 A40	エチル 2-(4-(5-アミノ-3-シクロペンチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	314.2	
 実施例 A41	エチル 2-(4-(5-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸	340.1	

【 0 9 6 5 】

【 化 2 5 5 】

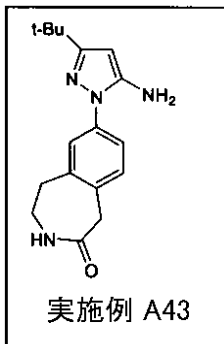


【0966】

一般法Mを使い、(4-アミノフェニル)酢酸(20g, 0.13mol)が、エチル 2-(4-(3-tert-ブチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)酢酸(22.5g, 収率57.5%)に変換された。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 7.55, 7.45(m, 4H), 5.61(s, 1H), 4.08(q, J=6.9Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 1.27(s, 9H), 1.19(t, J=6.9Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 302(M+H⁺).

【0967】

【化256】



【0968】

8-アミノ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-3-オン(0.5g, 2.8mmol)の濃塩酸(3mL)溶液に、亜硝酸ナトリウムの水溶液(2mL)が1滴ずつ0で加えられた。反応混合液が0で1時間攪拌され、その後、塩化スズ(SnCl₂・2H₂O)の濃塩酸(2mL)溶液を1滴ずつ加えて処理された。反応混合液は30分間以上かけて室温に戻され、それから、さらに2時間室温で攪拌された。この溶液は濃縮され、そのまま次の段階で使われた。

【0969】

先の反応からの物質(0.65g, 2.8mmol)がエタノール(10mL)に溶かされ、溶けきらない固体はろ別された。ピバロイルアセトニトリル(0.36g, 2.8mmol)が溶液に加えられた。反応混合液は80で一晩加熱され、その後、蒸発濃縮され、残余物が酢酸エチル(30mL)に懸濁され、飽和炭酸ナトリウム(30mL)でゆっくり処理された。その溶液は酢酸エチルで抽出され(3回)、そして合わせられた有機層は水で洗われ、乾燥され(Na₂SO₄)、ろ過され、濃縮され、真空下で乾燥されて、クルードな産物が収率65%で得られた。これはトルエン(10mL)に、モレキュラーシーブ(4)とともに溶かした。反応混合液は一晩還流され、濃縮され、残余物が真空下で乾燥された。これはそれ以上精製せずに次の反応で使用された。MS(EI) m/z: 299.0(M+H⁺).

【0970】

Ab1キナーゼアッセイ

アッセイA1

Ab1キナーゼの活性が、ビルビン酸キナーゼ/乳酸デヒドロゲナーゼシステムと結びつけることを通じて、キナーゼ反応からのADPの生産を理解することによって決定された(例えば、シンドラーら、サイエンス(2000)289, 1938-1942)。このアッセイでは、NADHの酸化(つまり、A_{340nm}の減少)がスペクトロフォトメトリックに連続的にモニターされた。反応混合液(100μL)はAb1キナーゼ(1.9nM, 公称濃度)、ペプチド基質(EAIYAAPFAKKK, 0.2mM)、ビルビン酸キナーゼ(3.5ユニット)、乳酸デヒドロゲナーゼ(5.5ユニット)、ホスホエタノールビルビン酸(1mM)及びNADH(0.28mM)を、0.13%オクチルグルコシド、13mM塩化マグネシウム及び3.5%DMSOを含むpH7.5の60mMトリス緩衝液中に含んでいた。反応はATP(0.2mM, 終濃度)を加えることにより開

10

20

30

40

50

始された。340 nmの吸光度が、3時間、30 で、Polarstar Optima プレートリーダー (BMG) 上で連続的にモニターされた。反応速度は1時間から2時間のタイムフレームを使い計算された。パーセント阻害はコントロール (たとえば、テスト化合物がないとき) の反応速度との比較をすることによって得られた。IC₅₀ 値は、インヒビター濃度の範囲で、Graph Pad Prismソフトウェアパッケージにインプリメントされたソフトウェアルーチンを使って、一連のパーセント阻害値から計算された。

【0971】

アッセイ A2

Abl キナーゼアッセイ A2 は、(1) 酵素の 1.1 nM という公称濃度が用いられたこと、(2) 反応が ATP による開始の前に、30 で2時間プレインキュベートされたこと、(3) 反応を開始するために 0.5 mM (終濃度) の ATP が使われたことを除き、アッセイ A1 と同じである。

【0972】

【表 24】

スクリーニングのために使用された Abl タンパク質のシーケンス:

**SPNYDKWEMERTDITMKHKLGGQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVM
KEIKHPNLVQLLGVCITREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVLLYMATQISSAME
YLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAKFPIKWTAPESLAYN
KFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMERPEGCPEKVYELMRACW
QWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQESSISDEVEKELGK**

【0973】

KDR キナーゼアッセイ

アッセイ K1

KDR キナーゼの活性がビルビン酸キナーゼ/乳酸デヒドロゲナーゼシステムと結びつけることを通じて、キナーゼ反応からの ADP の生産を理解することによって決定された (例えば、シンドラーら、サイエンス (2000) 289, 1938 1942)。このアッセイでは、NADH の酸化 (つまり、A_{340nm} の減少) がスペクトロフォトメトリックに連続的にモニターされた。反応混合液 (100 μl) は KDR キナーゼ (1.5 nM から 7.1 nM, 公称濃度)、ポリ E₄ Y (1 mg/mL)、ビルビン酸キナーゼ (3.5 ユニット)、乳酸デヒドロゲナーゼ (5.5 ユニット)、ホスホエノールビルビン酸 (1 mM) 及び NADH (0.28 mM) を、0.13% オクチルグルコシド、13 mM 塩化マグネシウム、6.8 mM DTT 及び 3.5% DMSO を含む pH 7.5 の 60 mM トリス緩衝液中に含んでいた。反応は ATP (0.2 mM, 終濃度) を加えることにより開始された。340 nmの吸光度が、3時間、30 で、Polarstar Optima プレートリーダー (BMG) 上で連続的にモニターされた。反応速度は1時間から2時間のタイムフレームを使い計算された。パーセント阻害はコントロール (たとえば、テスト化合物がないとき) の反応速度との比較をすることによって得られた。IC₅₀ 値は、インヒビター濃度の範囲で、Graph Pad Prismソフトウェアパッケージにインプリメントされたソフトウェアルーチンを使って、一連のパーセント阻害値から計算された。

【0974】

アッセイ K2

KDR キナーゼアッセイ K2 は、(1) 酵素の 2.1 nM という公称濃度が用いられたこと、(2) 反応が ATP による開始の前に、30 で2時間プレインキュベートされたこと、(3) 反応を開始するために 1.0 mM (終濃度) の ATP が使われたことを除き、アッセイ K1 と同じである。

【0975】

【表 2 5】

スクリーニングのために使用された KDR タンパク質のシーケンス：

DPDELPLDEHGERLPYDASKWEFPRDRCLKLKGKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVK
MLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHLNVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLR
KRNEFVPYKVPAPEDLYKDFLTLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVV
KICDFGLARDIYKDPDYVRKGDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGAS
PYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSSQRPTFSELVEHLGNLLQA
NAQQD

【 0 9 7 6 】

B Raf (V 5 9 9 E) キナーゼアッセイ

10

アッセイ B 1

B Raf (V 5 9 9 E) キナーゼの活性がビルビン酸キナーゼ / 乳酸デヒドロゲナーゼシステムと結びつけられることを通じて、キナーゼ反応からの A D P の生産を理解することによって決定された (例えば、シンドラーら、サイエンス (2 0 0 0) 2 8 9 , 1 9 3 8 1 9 4 2) 。 このアッセイでは、N A D H の酸化 (つまり、 A_{340nm} の減少) がスペクトロフォトメトリックに連続的にモニターされた。反応混合液 (1 0 0 μ l) は B Raf (V 5 9 9 E) キナーゼ (0 . 3 4 n M , 公称濃度 , コンストラクト 1) 、非リン酸化完全長 M E K 1 (4 2 n M) 、塩化マグネシウム (1 3 m M) 、ビルビン酸キナーゼ (3 . 5 ユニット) 、乳酸デヒドロゲナーゼ (5 . 5 ユニット) 、ホスホエノールビルビン酸 (1 m M) 及び N A D H (0 . 2 8 m M) を、0 . 1 3 % オクチルグルコシド及び 3 . 5 % D M S O を含む p H 7 . 5 の 6 0 m M トリス緩衝液中に含んでいた。テスト化合物は反応ミックスとともに 3 0 で 2 時間インキュベートされた。3 4 0 n m の吸光度が、3 時間、3 0 で、P o l a r S t a r O p t i m a プレートリーダー (B M G) 上で連続的にモニターされた。反応速度は 1 . 5 時間から 2 . 5 時間のタイムフレームを使い計算された。パーセント阻害はコントロール (たとえば、テスト化合物がないとき) の反応速度との比較をすることによって得られた。I C ₅₀ 値は、インヒビター濃度の範囲で、G r a p h P a d P r i s m ソフトウェアパッケージにインプリメントされたソフトウェアルーチンを使って、一連のパーセント阻害値から計算された。

20

【 0 9 7 7 】

アッセイ B 2

30

(1) コンストラクト 2 が公称濃度 2 n M で用いられたこと、(2) 反応が A T P による開始の前に、3 0 で 1 時間プレインキュベートされたこと、(3) 読み取りタイムフレームが 0 . 5 h から 1 . 5 h までということを除き、アッセイ B 1 と同じである。

【 0 9 7 8 】

【表 2 6】

スクリーニングのために使用された B-Raf(V599E) コンストラクト1のタンパク質のシーケンス：

KSPGQQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKKGKWHGDV
AVKMLNVTAPTPQQQLQAFKNEVGVLKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLH
I IETKFEMIKLIDIAHQTAQGM DY LHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRW
SGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQII
FMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKRDERPLFPQILASI ELLARSLPKIHRSA
SEPSLN RAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

40

【 0 9 7 9 】

【表 2 7】

スクリーニングのために使用された B-Raf(V599E) コンストラクト2のタンパク質のシーケンス：

EDNRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQ
LQAFKNEVGVLKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHI IETKFEMIKLIDIA
HQTAQGM DY LHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSIL
WMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQII FMVGRGYLSPDLSK
VRSNCPKAMKRLMAECLKKR DERPLFPQILASI ELLARSLPKIHR

50

【 0 9 8 0 】

【 表 2 8 】

スクリーニングのために使用された MEK1 タンパク質のシーケンス：

MELKDDDFEKISELGAGNGGVVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQIIRELQVLHECNS
 PYIVGFYGAIFYSDGEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVSIAVIKGLTYLREKHKI
 MHRDVKPSNILVNSRGEIKLCDFGVSGQLIDSMANSFVGTRSYMSPERLQGTHYSVQSDIWSM
 GLSLVEMAVGRYPIPPPDAAKELELMFGCQVEGDAAETPPRPRTPGRPLSSYGMDSRPPMAIFE
 LLDYIVNEPPPKLPSGVFSLEFQDFVNKCLIKNPAERADLKQLMVHAFIKRSDAEVDFAGWL
 CSTIGLNQPPSTPTHAAGV

【 0 9 8 1 】

10

P 38 アルファキナーゼアッセイ
 アッセイ P 1

リン酸化 P 38 アルファキナーゼの活性がビルビン酸キナーゼ / 乳酸デヒドロゲナーゼシステムと結びつけられることを通じて、キナーゼ反応からの ADP の生産を理解することによって決定された (例えば、シンドラー、サイエンス (2000) 289, 1938-1942)。このアッセイでは、NADH の酸化 (つまり、 A_{340nm} の減少) がスペクトロフォトメトリックに連続的にモニターされた。反応混合液 (100 μ l) はリン酸化 p 38 アルファキナーゼ (7.1 μ M, 公称濃度)、ペプチド基質 (IPTSPITTTTYFFFFKKKOH, 0.2 mM)、ビルビン酸キナーゼ (3.5 ユニット)、乳酸デヒドロゲナーゼ (5.5 ユニット)、ホスホエノールビルビン酸 (1 mM) 及び NADH (0.28 mM) を、130 μ M n ドデシル B D マルトピラノシド及び 3.5% DMSO を含む pH 7.5 の 60 mM トリス緩衝液中に含んでいた。ATP (終濃度 0.3 mM) 投入前に、テスト化合物が反応ミックスとともに 30 °C で 2 時間インキュベートされた。340 nm の吸光度が、3 時間、30 °C で、Polarstar Optima プレートリーダー (BMG) 上で連続的にモニターされた。反応速度は 1.5 時間から 2.5 時間のタイムフレームを使い計算された。パーセント阻害はコントロール (たとえば、テスト化合物がないとき) の反応速度との比較をすることによって得られた。IC₅₀ 値は、インヒビター濃度の範囲で、GraphPad Prism ソフトウェアパッケージにインプリメントされたソフトウェアルーチンを使って、一連のパーセント阻害値から計算された。

20

30

【 0 9 8 2 】

アッセイ P 2

アッセイ P 1 と、(1) 反応がブレインキュベートされなかったことを除き、同じである。

【 0 9 8 3 】

【 表 2 9 】

スクリーニングのために使用された P38-アルファタンパク質のシーケンス：

MSQERPTFYRQELNKTIWEVPERYQNLSPVSGSGAYGSVCAAFDTKTGLRVAVKKLSRPFQSI
 IHAKRTYRELRLKHKHENVIGLLDVFTPARSLEEFNDVYLVTHLMGADLNNIVKCQKLT
 DHVQFLIYQILRGLKYIHSADIIHRDLKPSNLAVNEDCELKILDFGLARHTDDEMTGYVATR
 WYRAPEIMLNWMHYNQTVDIWSVGCIMAELLTGRTLFPGTDHINQLQQIMRLTGTPPAYLIN
 RMP SHEARNYIQLTQMPKMN FANVF I GANPLAVDLLKMLVLDSDKRITAAQALAHAYFAQ
 YHDPDDEPVADPYDQSFESRDLLIDEWKSLTYDEVISFVPPPLDQEEMES

40

【 0 9 8 4 】

【表 3 0】

Abl キナーゼ測定データ

実施例	Abl データ	方法
1	0.052	A2
2	0.14	A1
3	0.0035	A2
4	0.001	A2
5	0.001	A2
6	0.11	A1
7	0.24	A1
9	0.24	A1
10	0.68	A1
11	0.48	A1
12	0.0066	A2
13	0.011	A2
14	0.012	A2
15	5.1	A2
16	1.0	A2
17	0.27	A1
18	0.013	A2
19	0.048	A2
20	0.052	A2
21	0.15	A1
22	0.17	A1
23	0.0012	A2
24	0.0012	A2
25	0.0013	A2
26	0.008	A2
27	0.0012	A2
28	0.005	A2
29	0.031	A2
30	0.0023	A2
31	0.20	A1
32	0.23	A1
33	1.8	A1
34	0.23	A1
35	0.021	A2
36	0.54	A2
37	0.91	A2

【 0 9 8 5 】

10

20

30

40

【表 3 1】

KDR キナーゼ測定データ

実施例	KDR データ	方法
2	0.063	K2
3	0.0040	K2
10	0.12	K1
11	0.21	K1
12	0.0050	K2
14	0.018	K1
17	0.50	K1
21	1.0	K1
26	0.0035	K2
28	0.0032	K2
31	0.21	K1
32	0.21	K1
33	0.23	K1
34	0.18	K1
38	34.4	K2
62	2.7	K2

10

20

【 0 9 8 6 】

【表 3 2】

BRaf キナーゼ測定データ

実施例	B-Raf データ	方法
1	0.029	B2
2	0.0018	B1
3	0.0054	B1
4	0.0048	B1
5	0.179	B2
6	0.0025	B1
7	0.0045	B1
9	0.012	B1
10	0.0036	B1
11	0.0029	B1
12	0.0059	B1
13	0.023	B2
14	0.0091	B1
15	0.214	B2
16	0.105	B2
17	0.0042	B1
18	0.0048	B1
20	0.041	B2
21	0.0025	B1
22	0.035	B1
23	0.031	B1
24	0.0093	B1
25	0.0047	B1
27	0.027	B1
28	0.0041	B1
29	0.040	B2
30	0.014	B1
31	0.0024	B1
32	0.0057	B1
33	0.0063	B1
34	0.0020	B1
37	0.298	B2
39	0.697	B1
40	0.788	B2
52	0.157	B1
53	3.69	B2
54	0.0062	B1
55	0.0080	B1
62	0.0088	B1
66	0.0067	B1
67	0.0073	B1
69	0.838	B1
81	0.032	B1

【 0 9 8 7 】

10

20

30

40

【表 3 3】

P38 キナーゼ測定データ

実施例	P-38 データ	方法
2	0.023	P1
3	0.13	P1
4	0.035	P1
5	0.024	P1
6	0.012	P1
11	0.012	P1
14	0.060	P1
15	0.031	P1
16	0.040	P1
17	0.13	P1
18	0.059	P1
21	0.055	P1
30	0.072	P1
31	0.007	P1
32	0.061	P1
33	0.043	P1
34	0.046	P1
37	0.046	P1
39	1.050	P1
40	0.019	P1
43	0.011	P1
44	0.007	P1
47	0.070	P1
48	0.020	P1
49	0.030	P1
50	0.038	P1
51	0.070	P1
53	0.007	P1
54	0.004	P1
58	0.009	P1
59	0.006	P1
60	0.091	P1
61	0.013	P1
62	0.038	P1
63	0.037	P1
64	0.017	P1
66	0.068	P1
67	0.013	P1
68	0.005	P1
69	0.008	P1
72	0.006	P1
73	0.013	P1
75	0.009	P1
76	0.009	P1
78	0.038	P1
79	0.073	P1
80	0.035	P1
81	0.011	P1

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/08	(2006.01)	A 6 1 P 7/08	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
		A 6 1 P 17/06	

(31)優先権主張番号 60/638,987

(32)優先日 平成16年12月23日(2004.12.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/638,968

(32)優先日 平成16年12月23日(2004.12.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ペティロ ピーター エー .

アメリカ合衆国 6 6 0 4 6 カンザス州 ローレンス エヌ . 9 6 0 ロード 1 4 2 4

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第2004/060306(WO, A1)
J. Med. Chem. , 2004年, 47(10), pp.2534-2549

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 231/40-471/04
CA/REGISTRY(STN)