(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-502881
(P2025-502881A)
(43)公表日　令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*401/14*	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP	4C076
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C084
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C085
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	31/00		4C086
A61P	*31/16*	*(2006.01)*	A61P	31/16		

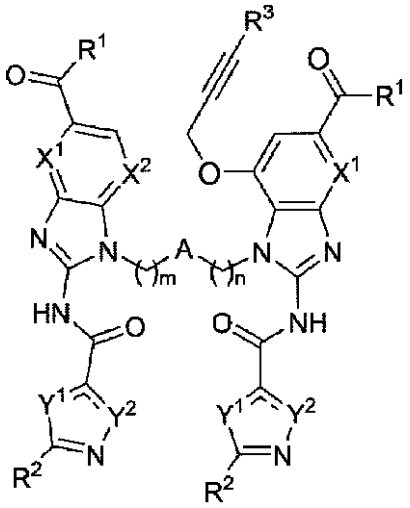
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全157頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-541844(P2024-541844)
(86)(22)出願日　令和5年1月10日(2023.1.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月18日(2024.7.18)
(86)国際出願番号　PCT/KR2023/000464
(87)国際公開番号　WO2023/136589
(87)国際公開日　令和5年7月20日(2023.7.20)
(31)優先権主張番号　63/298,273
(32)優先日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524104594
ビシケム カンパニー リミテッド
ＢＩＳＩＣＨＥＭ ＣＯ．，ＬＴＤ．
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナム－シ、プンダン－グ、パンギョ－ロ ２５５ボン－ギル、７４、サード フロアー
３ｒｄ Ｆｌ．，７４，Ｐａｎｇｙｏ－ｒｏ ２５５ｂｅｏｎ－ｇｉｌ，Ｂｕｎｄａｎｇ－ｇｕ，Ｓｅｏｎｇｎａｍ－ｓｉ，Ｇｙｅｏｎｇｇｉ－ｄｏ １３４８６，Ｒｅｐｕｂｌｉｃ ｏｆ Ｋｏｒｅａ
(74)代理人　110003971
弁理士法人葛和国際特許事務所
最終頁に続く

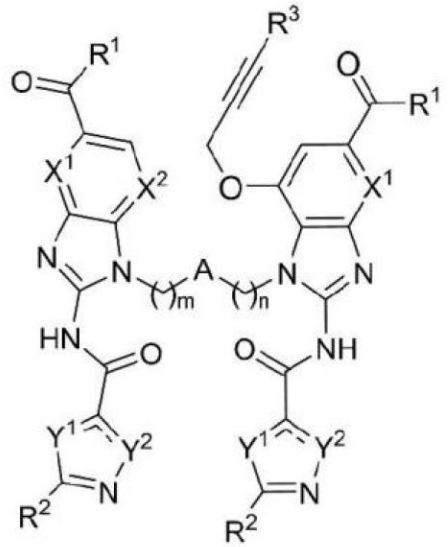
(54)【発明の名称】　ＳＴＩＮＧ作用剤としての縮合ヘテロアリールヒドロキサメート

(57)【要約】
本発明は、化学式Ｉで表される新規な置換された複素環式化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグ、およびこれらの化合物を含む組成物を提供する。提供された化合物は、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）の作用剤として使用することができ、癌および特定の感染性疾患の治療に有用である。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化学式Ｉの化合物：
［化学式Ｉ］
【化１】



［式中、
それぞれのＲ^{1}は、独立してＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＮＨＯＲ^{4}またはＮＨＲ^{4}であり；
それぞれのＲ^{2}は、独立して水素、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；
Ｒ^{3}は水素、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{2}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{2}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^{2}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^{3}］、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；
Ｒ^{4}はＨ、トリフルオロメチル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルアミン、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－または［（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－であり；
それぞれのＸ^{1}およびＸ^{2}は、独立してＮまたはＣＲ^{5}であり；
Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙ

ｃ[1]］、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ[2]］または－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ[1]］であり；

ｈｅｔＣｙｃ[1]は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[6]、－ＣＯ$_2$Ｒ[6]、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[6]Ｒ[7]、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ[6]Ｒ[7]または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[6]から選択される置換基で選択的に置換され；

ｈｅｔＣｙｃ[2]は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；

Ｒ[6]はＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－ＮＲ[7]Ｒ[8]、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］－［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、ｈｅｔＣｙｃ[1]、Ａｒ[1]、ｈｅｔＡｒ[2]またはｈｅｔＡｒ[3]であり；

Ｒ[7]はＨまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであるか；

ＮＲ[6]Ｒ[7]は、ＮおよびＯから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルアミン、－ＣＯ$_2$Ｒ[8]および－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルＣＯ$_2$Ｒ[8]から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；

Ｒ[8]はＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ヒドロキシアルキルであり；

Ａｒ[1]は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロゲン、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよびＣＦ$_3$から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたフェニルであり；

ｈｅｔＡｒ[2]は、ハロゲン、ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

ｈｅｔＡｒ[3]は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよびＯＨで選択的に置換される、５員ヘテロアリールであり；

Ｙ[1]およびＹ[2]は、それぞれ独立してＮ、Ｏ、Ｓ、ＣＲ[9]、ＮＲ[10]であり；

Ｒ[9]は水素、ハロゲン、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルまたは－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；

Ｒ[10]は水素、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルまたはアシルであり；

Ａは－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＣ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＲ[11]Ｒ[12]－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[13]－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＯＲ[14]－、－ＮＲ[13]Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ[13]ＣＯ$_2$－、－ＮＲ[13]Ｃ（Ｏ）ＮＲ[13]－、－ＮＲ[13]－、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－、選択的に置換された－フェニル－、選択的に置換された－（５～６員ヘテロアリール）－または選択的に置換された－（５～６員ヘテロシクロアルキル）－であり；

Ｒ[11]はＦ、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、シアノからなる群から選択され；

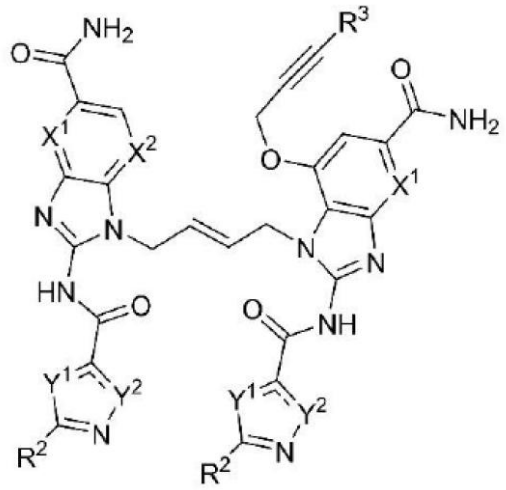
Ｒ[12]はＨ、Ｆ、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであるか；

Ｒ[11]およびＲ[12]は、これらが付着した原子と共に３～７員炭素環式または複素環式環を形成し；

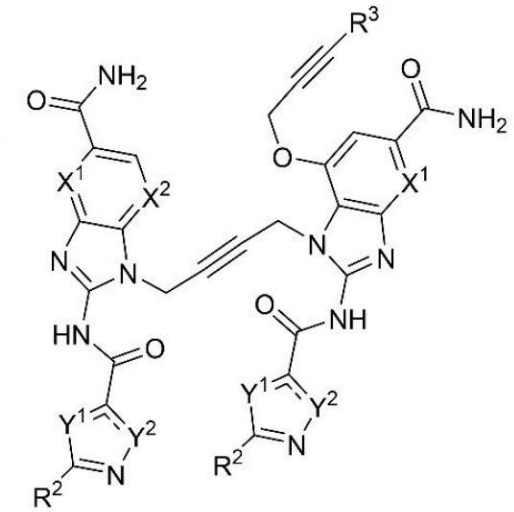
Ｒ[13]は水素、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）Ｃアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）Ｃフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキルであり；

Ｒ[14]は（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）フルオロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキルまたは［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコ

キシ］（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；
ｍは０，１，２または３であり；
ｎは、０、１、２または３である］。
【請求項２】
化学式Ｉは、化学式ＩＩ－ａ、ＩＩ－ｂおよびＩＩ－ｃの化合物を含む、請求項１に記載の化合物：
［化学式ＩＩ－ａ］
【化２】

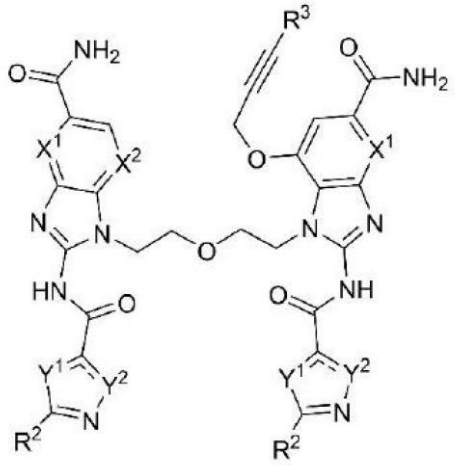


［化学式ＩＩ－ｂ］
【化３】



［化学式ＩＩ－ｃ］

【化４】



［それぞれのＲ^{2}は、独立して水素、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；

Ｒ^{3}は水素、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{2}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{2}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^{2}］、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^{3}］、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；

ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される置換基で選択的に置換され；

ｈｅｔＣｙｃ^{2}は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；

それぞれのＸ^{1}およびＸ^{2}は、独立してＮまたはＣＲ^{5}であり；

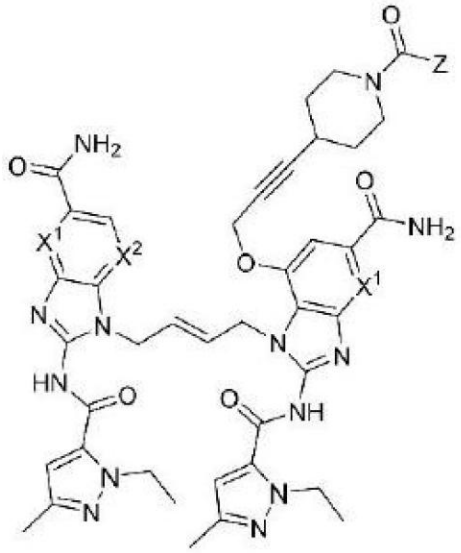
Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{2}］、または－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］であり；

Ｒ^{6}はＨ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］－［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{2}またはｈｅｔＡｒ^{3}であり；

R^7はＨまたは－（C_1－C_6）アルキルであるか；
NR^6R^7は、ＮおよびＯから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（C_1－C_6）アルキル、ＯＨ、NH_2、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－（C_1－C_6）アルキルアミン、$-CO_2R^8$および－（C_1－C_3）アルキルCO_2R^8から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；
R^8はＨ、－（C_1－C_3）アルキルまたは－（C_1－C_3）ヒドロキシアルキルであり；
Ar^1は、（C_1－C_6）アルコキシ、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキルおよびCF_3から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたフェニルであり；
$hetAr^2$は、ハロゲン、CF_3、（C_1－C_6）アルキルおよび（C_1－C_6）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；
$hetAr^3$は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（C_1－C_6）アルキルおよびＯＨで選択的に置換される、５員ヘテロアリールであり；
Y^1およびY^2は、それぞれ独立してＮ、Ｏ、Ｓ、CR^9、NR^{10}であり；
R^9は水素、ハロゲン、CF_3、－（C_1－C_6）アルキルまたは－Ｏ（C_1－C_6）アルキルであり；
R^{10}は水素、－（C_1－C_6）アルキルまたはアシルである］。

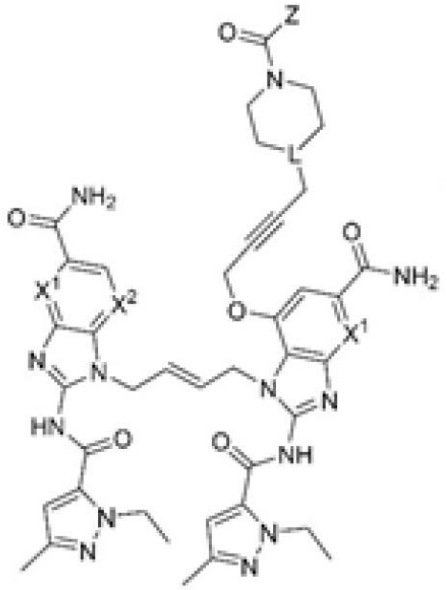
【請求項３】
化学式Ｉは、化学式ＩＩＩ－ａ、ＩＩＩ－ｂ、ＩＩＩ－ｃおよびＩＩＩ－ｄの化合物を含む、請求項１に記載の化合物：
［化学式ＩＩＩ－ａ］。

【化５】



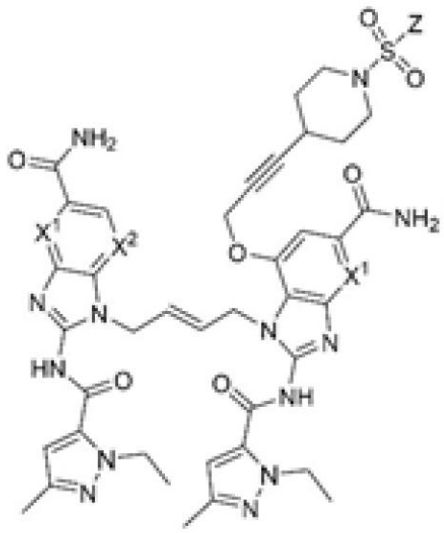
［化学式ＩＩＩ－ｂ］

【化６】



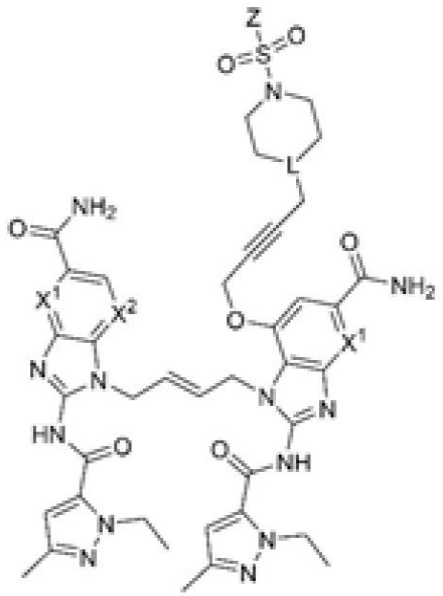
［化学式ＩＩＩ－ｃ］

【化７】



［化学式ＩＩＩ－ｄ］

【化８】



［Ｚは－Ｒ^{6}、－ＯＲ^{6}、－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－または［（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－であり；

ＬはＣＨまたはＮであり；

それぞれのＸ^{1}およびＸ^{2}は、独立してＮまたはＣＲ^{5}であり；

Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{2}］、または－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］であり；

Ｒ^{6}はＨ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］－［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{2}またはｈｅｔＡｒ^{3}であり；

Ｒ^{7}はＨまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルであるか；

ＮＲ^{6}Ｒ^{7}は、ＮおよびＯから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルアミン、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{8}および－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキルＣＯ$_{2}$Ｒ^{8}から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；

Ｒ^{8}はＨ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキルまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）ヒドロキシアルキルであり；

ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される置換基で選択的に置換され；

ｈｅｔＣｙｃ^{2}は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；

Ａｒ^{1}は、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルおよびＣＦ$_{3}$から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたフェニルであり；

ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルおよび（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

ｈｅｔＡｒ^{3}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルおよびＯＨで選択的に置換される、５員ヘテロアリールである］。

【請求項４】

薬剤学的に有効な量の請求項１から請求項３のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグ、および薬剤学的に許容される担体を含む、薬剤学的組成物。

【請求項５】

有効量の請求項１から請求項３のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩をヒト患者に投与する段階を含む、前記患者においてインターフェロン遺伝子の発現を刺激する、方法。

【請求項６】

有効量の請求項１から請求項３のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩を患者に投与する段階を含む、前記患者において腫瘍を治療する、方法。

【請求項７】

有効量の請求項４に記載の組成物またはそれらの薬剤学的に許容される塩を、それを必要とする個体に投与する段階を含む、それを必要とするヒトのＳＴＩＮＧ媒介の疾患または障害を治療する、方法。

【請求項８】

前記増殖性障害は、癌疾患および特定の感染性疾患からなる群から選択される、請求項７に記載の方法。

【請求項９】

前記疾患または障害は、インフルエンザ、ＨＩＶ、ＨＣＶ、ＨＰＶまたはＨＢＶ感染から選択される、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

ワクチン補助剤として使用するための請求項１から請求項３のいずれか一項に記載の化合物、または請求項４に記載のそれらの薬剤学的に許容される塩の用途。

【請求項１１】

前記投与段階は、静脈内または腫瘍内投与、あるいはその両方を含む、請求項５または請求項６に記載の方法。

【請求項１２】

前記投与段階は、前記化合物を抗体－薬物コンジュゲートとして、またはリポソーム剤形として患者に投与することを含む、請求項５または請求項６に記載の方法。

【請求項１３】

有効量の免疫チェックポイント標的薬物を投与する段階をさらに含む、請求項５または請求項６に記載の方法。

【請求項１４】

前記免疫チェックポイント標的薬物は、抗－ＰＤ１抗体、抗－ＰＤ－Ｌ１抗体、抗－Ｃ

ＴＬＡ－４抗体または抗４－１ＢＢ抗体を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
有効量の化学療法剤を投与する段階をさらに含む、請求項５または請求項６に記載の方法。
【請求項１６】
有効量の小分子キナーゼ標的薬物を投与する段階をさらに含む、請求項５または請求項６に記載の方法。
【請求項１７】
イオン化放射線または抗癌薬物を投与する段階をさらに含む、請求項５または請求項６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）形質転換の作用剤である一連の化合物に関し、これらは、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、尿路上皮癌腫、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉腫、大腸腺癌腫、胃腸間質性腫瘍、胃食道癌腫、大腸癌、膵臓癌、腎臓癌、肝細胞癌、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、移行細胞癌腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍（Ｗｉｌｍｓ ｔｕｍｏｒ）、肝細胞癌腫、尿路癌、膀胱癌腫、大腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌腫、甲状腺癌、胆嚢癌、卵巣腫瘍、子宮頸部癌、胃癌、子宮内膜癌腫、頭頸部癌、黒色腫、神経内分泌癌腫、ＣＮＳ癌、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、変性希少性膠芽腫、成人多形性膠芽細胞腫および成人多形性海綿状芽細胞腫）、骨癌腫、軟組織肉腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸膜水腫、中皮細胞腫、栄養膜腫瘍、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、粘液性癌腫（ｍｕｃｏｉｄ ｃａｒｃｉｎｏｍａ，ｍｙｘｏｉｄ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、円形細胞癌腫、乳皮嚢癌、食道扁平細胞癌腫、口腔癌腫、副腎皮質癌腫、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎（例えば、骨関節症または関節リウマチ）、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）、末梢血管疾患、脳血管事故（脳卒中）、慢性炎症、アルツハイマー病、神経変性疾患または障害、エカルディ－グティエール（Ａｉｃａｒｄｉ－Ｇｏｕｔｉｅｒｅｓ）症候群、若年性関節炎、骨粗鬆症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心臓機能障害、移植または感染症の治療に有用である。
【０００２】
さらに、本発明は、本発明の化合物を含む薬剤学的組成物、医薬の製造において、前記化合物の用途、および前記化合物を投与することにより哺乳動物、特にヒトを治療する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
ヒトおよび他の哺乳類は、細菌にさらされ、病原性および非病原性微生物の脅威を受け、免疫系のメカニズムを有する。免疫系は２つの主要なカテゴリー、すなわち、先天性（非特異的）、一般免疫系および適応型（後天性）、特殊免疫系に依存する。先天性免疫系の細胞は、トール様（Ｔｏｌｌ－ｌｉｋｅ）受容体（ＴＬＲ）、レチノイン酸誘導性遺伝子Ｉ様受容体（ＲＬＲ）、ヌクレオチドオリゴマー化ドメイン様受容体（ＮＬＲ、またＮＡＣＨＴ、ＬＲＲ、およびＰＹＤドメインタンパク質とも呼ばれる）、ＡＩＭ２様受容体（ＡＬＲ）、および細胞質ＤＮＡセンサー（ＣＤＳ）を含む、パターン認識受容体（ＰＲＲ）を介して感染を感知する。ＰＲＲは、病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）、および損傷した細胞から放出された損傷関連分子パターン（ＤＡＭＰ）のようなリガンドを感知する。ＰＲＲタンパク質は、樹状細胞、単核球、上皮細胞、マクロファージによって発現される（文献［Ａｌｂｅｒｔｓ Ｂ，ｅｔ ａｌ，Ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ ｃｅｌｌ．４ｔｈ ｅｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｇｅｒｌａｎｄ Ｓｃｉｅｎｃｅ．（２００２）；Ｓｃｈｒｏｄｅｒ Ｋ，ｅｔ

ａｌ，Ｊ．Ｃｅｌｌ．１４０（６）：８２１－３２（２０１０）；Ｊｏｕｎａｉ Ｎ，ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｉｎｆｅｃｔ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２：１６８（２０１３）］）。ＰＲＲは、ＰＡＭＰおよびＤＡＭＰのリガンドによって活性化され、これは、シグナル伝達連鎖反応を引き起こし、プロ－炎症性サイトカインおよびケモカイン遺伝子の過剰発現をもたらす（文献［Ｔａｋｅｕｃｈｉ Ｏ，ｅｔ ａｌ，Ｃｅｌｌ．１４０（６）：８０５－２０（２０１０）］）。

【０００４】

ＴＭＥＭ １７３、ＥＲＩＳ、ＭＰＹＳ、およびＭＩＴＡとも命名されるインターフェロン遺伝子のアダプター分子刺激剤（ＳＴＩＮＧ）の中央シグナル伝達は、主に細胞質細網（ＥＲ）膜に限られる遍在的に発現するタンパク質である。ＳＴＩＮＧは、環状ジヌクレオチド（ＣＤＮ）および異常ＤＮＡ種によって、または細胞の細胞質で認識されて活性化されることができ、反応時にプロ－炎症性サイトカイン、ケモカイン、およびＩ型インターフェロン（ＩＦＮ）を誘導する役割を果たす（文献［Ｗｕ ＪＪ，ｅｔ ａｌ，Ｍｅｄ Ｒｅｓ Ｒｅｖ．（２０１９）；Ｉｓｈｉｋａｗａ Ｈ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ．４５５（７２１３）：６７４－６７８（２００８）］）。

ＳＴＩＮＧは、環状ＧＭＰ－ＡＭＰ（ｃＧＡＭＰ）シンターゼ（ｃＧＡＳ）、環状－ジ－ＧＭＰ（ＣＤＧ）および環状－ジ－ＡＭＰ（ＣＤＡ）から生成される２’，３’－環状－ＧＭＰ－ＡＭＰ（２’，３’－ｃＧＡＭＰ）によって活性化される。ＣＤＧおよびＣＤＡは、リステリア・モノサイトゲネス（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）のようなバクテリアによって合成される。ＳＴＩＮＧはＣＤＮと結合すると、順に下流のタンク結合キナーゼ（Ｔａｎｋ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｋｉｎａｓｅ）１（ＴＢＫ１）を募集し、その後、ＳＴＩＮＧおよび転写因子インターフェロン調節因子３（ＩＲＦ３）をリン酸化し、Ｉ型ＩＦＮおよびプロ－炎症性サイトカイン、例えば腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）およびインターロイキン６（ＩＬ－６）を誘導することで、病原体を除去し、長く続く保護的な先天性および適応性免疫系反応を誘発する。Ｉ型インターフェロンは、ＣＤ８＋Ｔ細胞の交差プライミングを促進する上で重要な役割を果たし、樹状細胞を強化させる（文献［Ｗｏｏｄｗａｒｄ ＪＪ，ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ．３２８（５９８６）：１７０３－１７０５（２０１０）；Ｃｈｅｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．１２９（１０）：４２２４－４２３８（２０１９）］）。

【０００５】

化学的合成および構造の小さい変化は、親水性、不安定性、および負電荷を持つＣＤＮのＳＴＩＮＧ作用剤を代替する。また、ＣＤＮ上のホスフェート部分はホスホエステラーゼによって減少し、ＳＴＩＮＧと結合するという短所を有する。ＳＴＩＮＧ作用剤の化合物は、ＩＦＮの上向調節を通じて、先天性免疫系および抗腫瘍免疫反応を活性化させる。さらに、腫瘍微細環境（ＴＭＥ）内でＳＴＩＮＧ活性化は、Ｔリンパ球のプライミングを駆動する（文献［Ｙｕｎ ＬＶ，ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１０（２０１９）］）。

【０００６】

このようなタイプの免疫調節は、自己炎症性疾患、癌、アレルギー性疾患、神経変性疾患、炎症性疾患、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、過敏性腸疾患に有用である（文献［Ｚｉｔｖｏｇｅｌ Ｌ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５（７）：４０５－１４（２０１５）；Ｍｏｉｓａｎ Ｊ，ｅｔ ａｌ，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２９０（５）：Ｌ９８７－９５（２００６）；Ｃｉｒｕｌｌｉ ＥＴ，ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ．３４７（６２２９）：１４３６－４１（２０１５）］）。

【０００７】

一方、Ｉ型ＩＦＮ生成の増加は、マイコバクテリア、フランシセラ（Ｆｒａｎｃｉｓｃｅｌｌａ）、クラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ）、マラリア原虫（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）などの慢性感染症に関連している（文献［Ｓｅｂａｓｔｉａｎ Ａ，ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９４（６）：２４５５－２４６５（２０１５）；Ｓｅｂｉｎａ Ｉ，

ｅｔ ａｌ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．１５５（２）：１７６－１８５（２０１８）］）。さらに、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、エカルディ－グティエール症候群（ＡＧＳ）、およびＳＴＩＮＧ関連乳児期発症血管障害（ＳＡＶＩ）を含む、複合型の自己免疫疾患のある患者。さらに、ＳＴＩＮＧ経路の過剰活性は、サイトカインストームおよび全身性炎症を誘発する。したがって、ＳＴＩＮＧ抑制剤は、自己免疫疾患を治癒し、ＳＴＩＮＧおよびプロ－炎症性サイトカイン産生が慢性的に活性化された患者を治療する（文献［Ｂａｒｂｅｒ ＧＮ．ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５（１２）：７６０－７０（２０１５）；Ｇａｌｌ Ａ，ｅｔ ａｌ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ．３６（１）：１２０－３１（２０１２）；Ｃｒｏｗ ＹＪ，ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５（７）：４２９－４０（２０１５）；Ｒｉｃｅ ＧＩ，ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．３５（３）：２３５－４３（２０１５）］）。

【０００８】

ＳＴＩＮＧ作用剤化合物は、癌、表在性皮膚癌、前悪性光線角化症、前癌性症候群、感染症疾患、喘息およびアレルギー性鼻炎を治療する（文献［Ｍａｔｈｕｒ Ｖ，ｅｔ ａｌ，Ｎｅｕｒｏｎ．９６（６）：１２９０－１３０２（２０１７）；Ｈｕｂｅｒ ＪＰ，ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８５（２）：８１３－７（２０１０）］）。したがって、作用剤のＳＴＩＮＧ活性は、様々な疾患において有望な治療効果を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

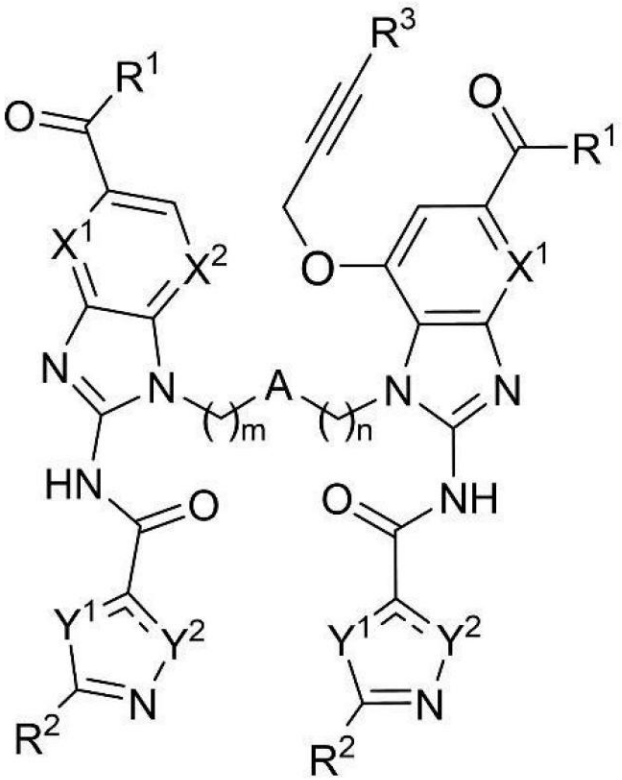
【０００９】

本発明は、化学式Ｉの化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグを提供する：

【００１０】

［化学式Ｉ］

【化１】



【００１１】

式中、

【００１２】
それぞれのR^1は、独立してNH_2、OH、$NHOR^4$またはNHR^4であり；
【００１３】
それぞれのR^2は、独立して水素、ハロゲン、CF_3、－（C_1－C_6）アルキル、－O（C_1－C_6）アルキル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；
【００１４】
R^3は水素、ハロゲン、CF_3、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、$hetCyc^1$、$hetCyc^2$、－（C_1－C_3）アルキル［$hetCyc^1$］、－（C_1－C_3）アルキル［$hetCyc^2$］、－（C_1－C_3）アルキル［$hetAr^2$］、－（C_1－C_3）アルキル［$hetAr^3$］、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；
【００１５】
R^4はH、トリフルオロメチル、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_2－C_6）アルケニル、－（C_2－C_6）アルキニル、－（C_1－C_3）アルキル［（C_3－C_6）シクロアルキル］、－（C_1－C_6）フルオロアルキル、－（C_1－C_6）ジフルオロアルキル、－（C_1－C_6）トリフルオロアルキル、－（C_1－C_6）アルキルアミン、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－（C_2－C_6）ジヒドロキシアルキル、［（C_1－C_6）アルコキシ］（C_1－C_6）アルキル－または［（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－であり；
【００１６】
それぞれのX^1およびX^2は、独立してNまたはCR^5であり；
【００１７】
R^5は水素、ハロゲン、OH、CF_3、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（C_1－C_6）アルキル、置換された（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－O（C_1－C_6）アルキル、－O（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－O（C_2－C_6）アルケニル［（C_4－C_6）ヒドロキシ］、－O（C_2－C_6）アルキニル［（C_4－C_6）ヒドロキシ］、－O（C_2－C_6）アルキニル［$hetCyc^1$］、－O（C_1－C_6）アルキル［（C_1－C_6）アルコキシ］、－O（C_2－C_6）アルケニル［（C_1－C_6）アルコキシ］、－O（C_2－C_6）アルキニル［（C_1－C_6）アルコキシ］、－O（C_1－C_6）アルキル［（C_3－C_6）シクロアルキル］、－O（C_1－C_3）アルキル［$hetCyc^1$］、－O（C_1－C_3）アルキル［$hetCyc^2$］または－O（C_2－C_6）アルキニル［$hetCyc^1$］であり；
【００１８】
$hetCyc^1$は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、OH、ハロゲン、－C（O）R^6、－CO_2R^6、－C（O）NR^6R^7、－S（O）$_2NR^6R^7$または－S（O）$_2R^6$から選択される置換基で選択的に置換され；
【００１９】
$hetCyc^2$は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；
【００２０】
R^6はH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）フルオロアルキル、－（C_1－C_6）ジフルオロアルキル、－（C_1－C_6）トリフルオロアルキル、－（C_1－C_6アルキル）－NR^7R^8、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－（C_2－C_6）ジヒドロキシアルキル、［（C_1－C_6）アルコキシ］（C_1－C_6）アルキル－、［（C_1

－Ｃ$_6$）アルコキシ］－［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^{2}またはｈｅｔＡｒ^{3}であり；

【００２１】

Ｒ^{7}はＨまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであるか；

【００２２】

ＮＲ^{6}Ｒ^{7}は、ＮおよびＯから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルアミン、－ＣＯ$_2$Ｒ^{8}および－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルＣＯ$_2$Ｒ^{8}から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；

【００２３】

Ｒ^{8}はＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ヒドロキシアルキルであり；

【００２４】

Ａｒ^{1}は、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロゲン、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよびＣＦ$_3$から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたフェニルであり；

【００２５】

ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよび（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

【００２６】

ｈｅｔＡｒ^{3}は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルおよびＯＨで選択的に置換される、５員ヘテロアリールであり；

【００２７】

Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、それぞれ独立してＮ、Ｏ、Ｓ、ＣＲ^9、ＮＲ^{10}であり；

【００２８】

Ｒ^{9}は水素、ハロゲン、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルまたは－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；

【００２９】

Ｒ^{10}は水素、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルまたはアシルであり；

【００３０】

Ａは－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＣ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＲ^{11}Ｒ^{12}－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{13}－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＯＲ^{14}－、－ＮＲ^{13}Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{13}ＣＯ$_2$－、－ＮＲ^{13}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{13}－、－ＮＲ^{13}－、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキル－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－、選択的に置換された－フェニル－、選択的に置換された－（５～６員ヘテロアリール）－または選択的に置換された－（５～６員ヘテロシクロアルキル）－であり；

【００３１】

Ｒ^{11}はＦ、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、シアノからなる群から選択され；

【００３２】

Ｒ^{12}はＨ、Ｆ、ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであるか；

【００３３】

Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、これらが付着した原子と共に３～７員炭素環式または複素環式環を形成し；

【００３４】

Ｒ^{13}は水素、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）Ｃアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）Ｃフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキルであり；

【００３５】

Ｒ^{14}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキルまたは［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－であり；

【００３６】

ｍは０，１，２または３であり；

【００３７】

ｎは、０、１、２または３である。

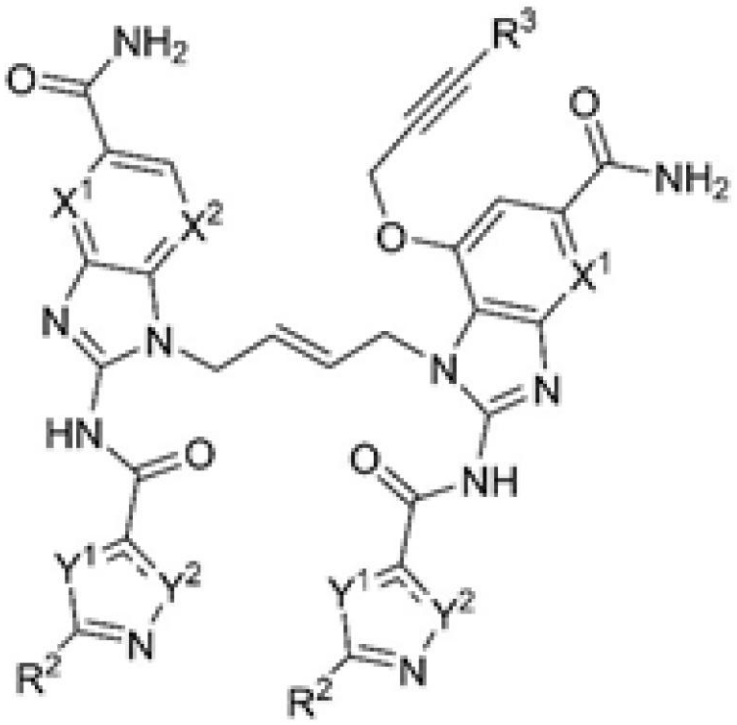
【００３８】

化学式Ｉの化合物は、化学式ＩＩ－ａ、ＩＩ－ｂおよびＩＩ－ｃの化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩をさらに含む：

【００３９】

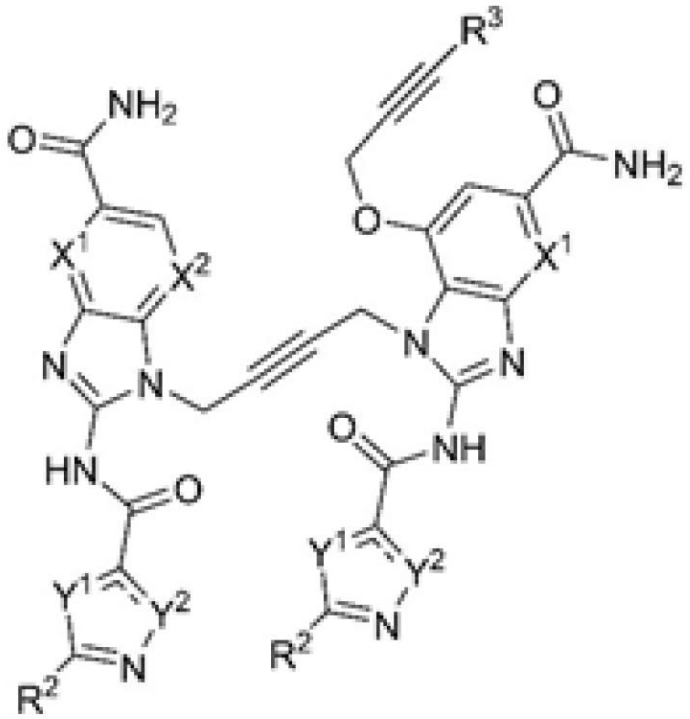
［化学式ＩＩ－ａ］

【化２】

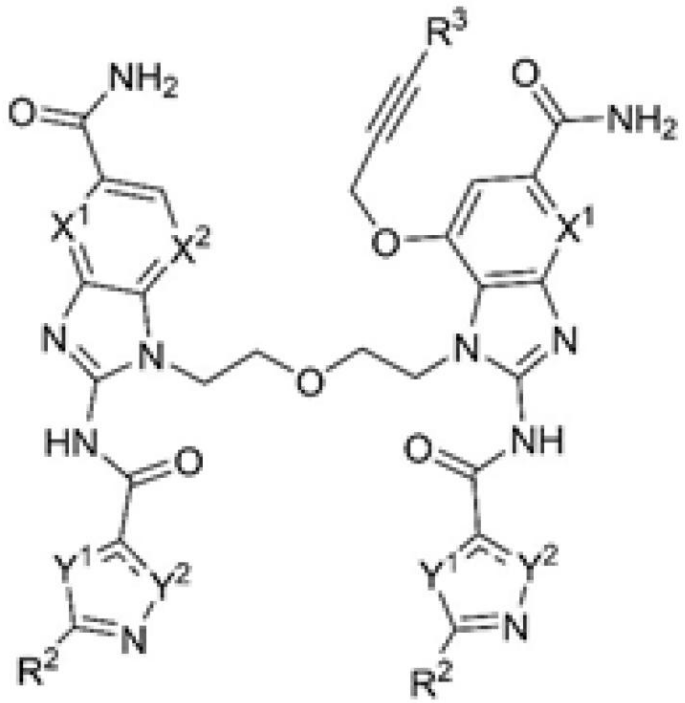


［化学式ＩＩ－ｂ］

【化３】



[化学式ＩＩ－ｃ]
【化４】



【００４０】
式中、
【００４１】
それぞれのＲ^{2}は、独立して水素、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－

Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、シアノ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；

【００４２】

Ｒ^{3}は水素、ハロゲン、ＣＦ$_3$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、ｈｅｔＣｙｃ^1、ｈｅｔＣｙｃ^2、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^1］、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^2］、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^2］、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＡｒ^3］、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシまたはアリールオキシであり；

【００４３】

ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ、ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＣＯ$_2$Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{6}Ｒ^7、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{6}から選択される置換基で選択的に置換され；

【００４４】

ｈｅｔＣｙｃ^{2}は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；

【００４５】

それぞれのＸ^{1}およびＸ^{2}は、独立してＮまたはＣＲ^{5}であり；

【００４６】

Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＦ$_3$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル［（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル［（Ｃ$_4$－Ｃ$_6$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^1］、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル［（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル］、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^1］、－Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^2］、または－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^1］であり；

【００４７】

Ｒ^{6}はＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］－［（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシ］－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル－、ｈｅｔＣｙｃ^1、Ａｒ^1、ｈｅｔＡｒ^{2}またはｈｅｔＡｒ^{3}であり；

【００４８】

Ｒ^{7}はＨまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであるか；

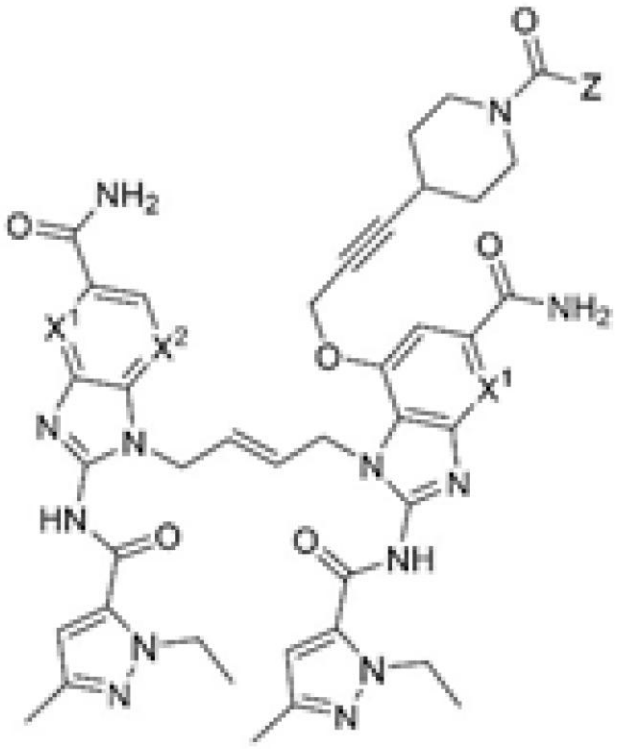
【００４９】

ＮＲ^{6}Ｒ^{7}は、ＮおよびＯから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルアミン、－ＣＯ$_2$Ｒ^{8}および－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルＣＯ$_2$Ｒ^{8}から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；

【００５０】

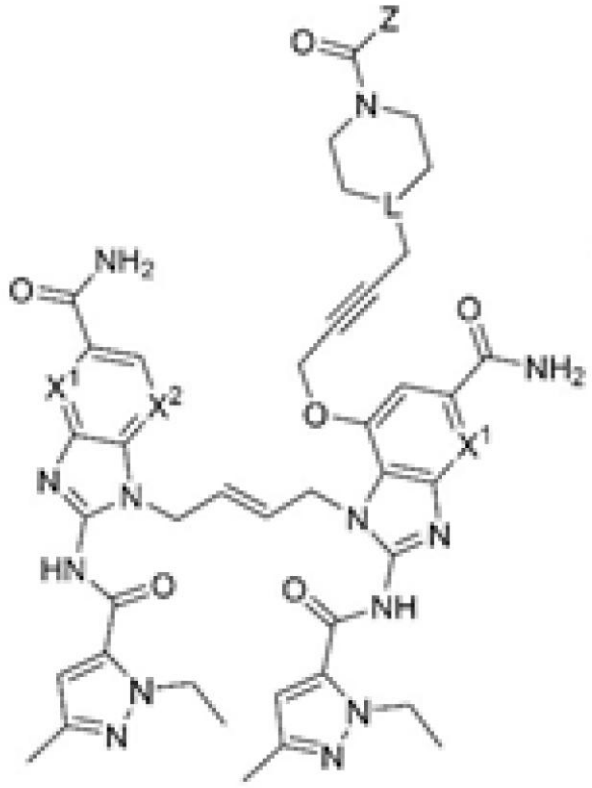
Ｒ^{8}はＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキルまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ヒドロキシアルキルであり；

【００５１】
　Ar^1は、（C_1－C_6）アルコキシ、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキルおよびCF_3から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたフェニルであり；
【００５２】
　$hetAr^2$は、ハロゲン、CF_3、（C_1－C_6）アルキルおよび（C_1－C_6）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；
【００５３】
　$hetAr^3$は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（C_1－C_6）アルキルおよびＯＨで選択的に置換される、５員ヘテロアリールであり；
【００５４】
　Y^1およびY^2は、それぞれ独立してＮ、Ｏ、Ｓ、CR^9、NR^{10}であり；
【００５５】
　R^9は水素、ハロゲン、CF_3、－（C_1－C_6）アルキルまたは－Ｏ（C_1－C_6）アルキルであり；
【００５６】
　R^{10}は水素、－（C_1－C_6）アルキルまたはアシルである。
【００５７】
　化学式Ｉの化合物は、化学式ＩＩＩ－ａ、ＩＩＩ－ｂ、ＩＩＩ－ｃおよびＩＩＩ－ｄの化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩をさらに含む：
【００５８】
［化学式ＩＩＩ－ａ］
【化５】



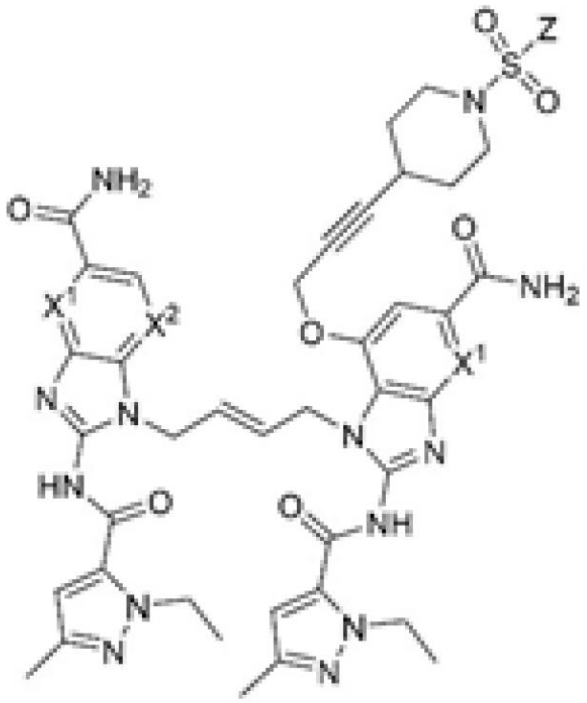
［化学式ＩＩＩ－ｂ］

【化６】



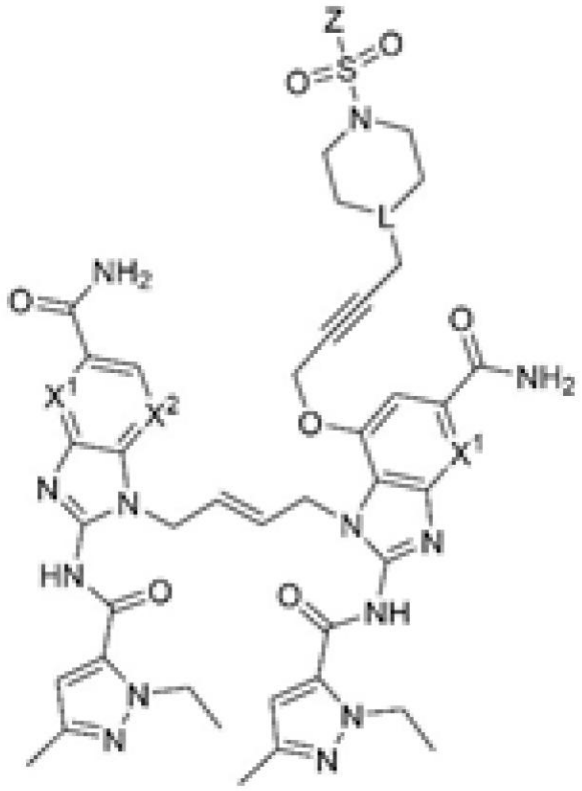
［化学式ＩＩＩ－ｃ］

【化７】



［化学式ＩＩＩ－ｄ］

【化８】



【００５９】
式中、
【００６０】
Ｚは－Ｒ^{6}、－ＯＲ^{6}、－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）フルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ジフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）トリフルオロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）－ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ジヒドロキシアルキル、［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル－または［（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－であり；
【００６１】
ＬはＣＨまたはＮであり；
【００６２】
それぞれのＸ^{1}およびＸ^{2}は、独立してＮまたはＣＲ^{5}であり；
【００６３】
Ｒ^{5}は水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、アシル、アミノ、置換されたアミノ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{6}$）ヒドロキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルコキシ］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル［（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$）アルキル［ｈｅｔＣｙｃ^{2}］、または－Ｏ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル［ｈｅｔＣｙｃ^{1}］であり；
【００６４】

R^6はH、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）フルオロアルキル、－（C_1－C_6）ジフルオロアルキル、－（C_1－C_6）トリフルオロアルキル、－（C_1－C_6アルキル）－NR^7R^8、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－（C_2－C_6）ジヒドロキシアルキル、［（C_1－C_6）アルコキシ］（C_1－C_6）アルキル－、［（C_1－C_6）アルコキシ］－［（C_1－C_6）アルコキシ］－（C_1－C_6）アルキル－、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^2$または$hetAr^3$であり；

【００６５】

R^7はHまたは－（C_1－C_6）アルキルであるか；

【００６６】

NR^6R^7は、NおよびOから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する４～６員環を形成し、前記環は、－（C_1－C_6）アルキル、OH、NH_2、－（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、－（C_1－C_6）アルキルアミン、$-CO_2R^8$および－（C_1－C_3）アルキルCO_2R^8から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換され；

【００６７】

R^8はH、－（C_1－C_3）アルキルまたは－（C_1－C_3）ヒドロキシアルキルであり；

【００６８】

$hetCyc^1$は、窒素、酸素または硫黄から選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員複素環式環であり、前記複素環式環は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルコキシ、OH、ハロゲン、$-C(O)R^6$、$-CO_2R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-S(O)_2NR^6R^7$または$-S(O)_2R^6$から選択される置換基で選択的に置換され；

【００６９】

$hetCyc^2$は、環状窒素原子、および選択的に環状酸素原子を有する架橋された８員複素環式環であり；

【００７０】

Ar^1は、（C_1－C_6）アルコキシ、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキルおよびCF_3から独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換される、フェニルであり；

【００７１】

$hetAr^2$は、ハロゲン、CF_3、（C_1－C_6）アルキルおよび（C_1－C_6）アルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

【００７２】

$hetAr^3$は、N、OおよびSから独立して選択される２～３つの環ヘテロ原子を有し、（C_1－C_6）アルキルおよびOHで選択的に置換された５員ヘテロアリールである。

【００７３】

本発明の化合物は、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）形質転換の作用剤であり、したがって、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、尿路上皮癌腫、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉腫、大腸腺癌腫、胃腸間質性腫瘍、胃食道癌腫、大腸癌、膵臓癌、腎臓癌、肝細胞癌、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、移行細胞癌腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、肝細胞癌腫、尿路癌、膀胱癌腫、大腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌腫、甲状腺癌、胆嚢癌、卵巣腫瘍、子宮頸部癌、胃癌、子宮内膜癌腫、頭頸部癌、黒色腫、神経内分泌癌腫、ＣＮＳ癌、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、変性希少性膠芽腫、成人多形性膠芽細胞腫および成人多形性海綿状芽細胞腫）、骨癌腫、軟組織肉腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸膜水腫、中皮細胞腫、栄養膜腫瘍、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、粘液性癌腫、円形細胞癌腫、乳皮嚢癌、食道扁平細胞癌腫、口腔癌腫、副腎皮質癌腫、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎（例えば、骨関節症または関節リウマチ）、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）、末梢血管疾患、脳血管事故（脳卒中）、慢性

炎症、アルツハイマー病、神経変性疾患または障害、エカルディ‐グティエール症候群、若年性関節炎、骨粗鬆症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心臓機能障害、移植または感染症の治療に有用である。

【００７４】

他の態様において、本発明は、有効量の化学式Ｉの化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグを含む薬剤学的組成物に関する。一部の実施形態において、薬剤学的組成物は、薬剤学的に許容される担体、補助剤、および／または賦形剤をさらに含む。一部の実施形態において、そのような組成物は、保存剤、遅延吸収のための製剤、充填剤、結合剤、吸着剤、緩衝剤、崩解剤、可溶化剤、および他の担体のいずれか、補助剤および／または賦形剤を不活性成分として含んでもよい。組成物は、当業界で広く知られている方法で剤形化されてもよい。

【００７５】

一部の態様において、本発明は、化学式Ｉの化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグを含む治療有効量の組成物を、疾患に罹患している個体に投与する段階を含む、前記個体における前記疾患を治療する方法に関する。

【００７６】

他の態様において、本発明は、治療有効量の化学式Ｉの化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグを哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物における障害を治療する方法に関する。

【００７７】

他の態様において、本発明は、治療有効量の化学式Ｉの化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグをヒトに投与する段階を含む、前記ヒトにおける障害を治療する方法に関する。

【００７８】

他の態様において、本発明は、治療有効量の化学式Ｉの化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば水和物、多形体または互変異性質体をヒトを含む哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物において、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、尿路上皮癌腫、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉腫、大腸腺癌腫、胃腸間質性腫瘍、胃食道癌腫、大腸癌、膵臓癌、腎臓癌、肝細胞癌、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、移行細胞癌腫、神経芽細胞腫、形質細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、肝細胞癌腫、尿路癌、膀胱癌腫、大腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌腫、甲状腺癌、胆嚢癌、卵巣腫瘍、子宮頸部癌、胃癌、子宮内膜癌腫、頭頸部癌、黒色腫、神経内分泌癌腫、ＣＮＳ癌、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、変性希少性膠芽腫、成人多形性膠芽細胞腫および成人多形性海綿状芽細胞腫）、骨癌腫、軟組織肉腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸膜水腫、中皮細胞腫、栄養膜腫瘍、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、粘液性癌腫、円形細胞癌腫、乳皮嚢癌、食道扁平細胞癌腫、口腔癌腫、副腎皮質癌腫、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎（例えば、骨関節症または関節リウマチ）、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）、末梢血管疾患、脳血管事故（脳卒中）、慢性炎症、アルツハイマー病、神経変性疾患または障害、エカルディ‐グティエール症候群、若年性関節炎、骨粗鬆症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、心臓機能障害、移植または感染症、病態または障害を治療する方法に関する。

【００７９】

他の態様において、本発明は、連鎖反応を調節するのに有効な一定量の化学式Ｉの化合物、またはその薬剤学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば水和物、多形体、または互変異性質体を、ヒトを含む哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物におけるインターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）形質転換によって調節される障害または病態を治療する方法に関する。特定の患者に対して適切な投与量は、当

業者に公知の方法に従って決定することができる。

【００８０】

他の態様において、本発明は、薬剤学的組成物の製造における化学式Ｉの化合物、またはその薬剤学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば、水和物、多形体または互変異性質体の用途に関する。薬剤学的組成物は、ヒトを含む哺乳動物において、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）形質転換によって調節される障害または病態を治療するために使用することができる。薬剤学的組成物は、癌および他の炎症を治療するのに有用である。

【００８１】

他の態様において、本発明は、化学式Ｉの化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグを含む薬剤学的組成物に関する。一部の実施形態において、薬剤学的組成物は、経口投与に適した形態である。追加的または付加的な実施形態において、薬剤学的組成物は、錠剤、カプセル、ピル、粉末、徐放性製剤、溶液および懸濁液の形態である。一部の実施形態において、薬剤学的組成物は、滅菌液、懸濁液または乳化液などの非経口注射に適した形態、軟膏またはクリームとしての局所投与に適した形態、または坐剤としての直腸投与に適した形態である。追加的または付加的な実施形態において、薬剤学的組成物は、正確な投与量で単回投与するのに適した単位投与量形態である。追加的または付加的な実施形態において、化学式Ｉの化合物の量は、約０．００１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲である。追加的または付加的な実施形態において、化学式Ｉの化合物の量は、約０．５～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲である。

【００８２】

他の態様において、本発明は、化学式Ｉの化合物またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグの製造方法に関する。

【００８３】

技術的課題

本発明は、化学式Ｉで表される新規な置換された複素環式化合物、またはそれらの薬剤学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグ、およびその化合物を含む組成物を提供する。

【００８４】

また、本発明は、本発明の化合物を含む薬剤学的組成物を提供する。

【００８５】

さらに、本発明は、医薬の製造における前記化合物の用途、および前記化合物を投与することにより、哺乳動物、特にヒトを治療する方法を提供する。

【００８６】

課題を解決するための手段

本発明の新規な特徴は、特に添付の特許請求の範囲に記載される。本発明の特徴および利点は、本発明の原理を利用する例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明を参照することにより、より理解しやすい。

【００８７】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示されて記載されているが、そのような実施形態は例としてのみ提供される。本明細書に記載された本発明の実施形態に対する様々な代案が本発明の実施に使用できることを理解されたい。当業者は、本発明を逸脱することなく、様々な変化、変更および置換が可能であることを理解するであろう。以下の特許請求の範囲は、本発明の態様の範囲を限定し、このような特許請求の範囲およびその等価物の範囲内の方法および構造がこれに含まれることを意図している。

【００８８】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的でのみ使用され、記載された請求対象を限定するものと解釈してはならない。特許、特許出願、記事、書籍、マニュ

アル、および論文を含むが、これらに限定されない本出願で引用されたすべての文書または文書の一部は、いかなる目的であっても、その全体が明示的に本明細書に参照として含まれる。

【発明を実施するための形態】

【００８９】

特定の化学用語

【００９０】

特に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本明細書で使用される技術的および科学的用語は、請求対象が属する当業界の熟練者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。別段の記載がない限り、本明細書の開示内容全体を通して言及されるすべての特許、特許出願、公開資料は、その全体が参照として含まれる。本明細書に用語について複数の定義が存在する場合、本セクションの定義が優先するものとする。ＵＲＬまたは他のそのような識別子またはアドレスが参照される場合、そのような識別子は変動する可能性があり、インターネット上の特定の情報が変動する可能性があるが、インターネットまたは他の適切な参照先を検索することにより、同等の情報を見つけることができるものと理解される。これを参照すると、そのような情報の利用可能性および公開普及が証明される。

【００９１】

前記の一般的な説明および以下の詳細な説明は、単に例示的かつ説明的なものであり、請求される任意の請求の範囲を限定するものではないと理解されるべきである。本出願において、特に明記されていない限り、単数形の用語は複数形を含む。明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形は、文脈上、特に明記されていない限り、複数の対象を含むことに留意すべきである。また、特に明記されていない限り、「または」の使用は「および／または」を意味することに留意されたい。さらに、「始めとし」、および「始めとする」などの異なる形式の用語の使用は制限の意味ではない。同様に、「含む」および「含まれる」などの異なる形態の用語の使用は制限の意味ではない。

【００９２】

標準化学用語の定義は、文献［Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ「ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ４ＴＨ ＥＤ．」Ｖｏｌｓ．Ａ（２０００）ａｎｄ Ｂ（２００１），Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ］を含む参考文献に記載されている。特に明記しない限り、当業界の技術に属する質量分析法、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ、ＩＲおよびＵＶ／Ｖｉｓ分光法、および薬理学の通常の方法が使用される。特に定義が示されていない限り、本明細書に記載されている分析化学、合成有機化学、および医薬および薬剤学的化学に関連して使用される命名法、および実験室の手順および技術は、当業界に公知である。化学合成、化学分析、薬剤学的製造、剤形、および患者への伝達および治療のための標準的な技術が使用されることができる。反応および精製技術は、例えば、製造業者の仕様に従ったキットを使用するか、当業界で一般的に実施されるか、または本明細書に記載されているように実施されてもよい。一般に、前記の技術および手順は、当業者に広く知られている通常の方法および本明細書全体を通して引用されて議論されている一般的およびより具体的な様々な参考文献に記載されているように実施することができる。本明細書全体を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するように当業者によって選択されてもよい。

【００９３】

置換基が左から右に記載されたその通常の化学式によって特定される場合、それらは、右から左への構造を記載して生じる化学的に同一の置換基を等しく含む。非限定的な例として、CH_2Oは、OCH_2と同じである。

【００９４】

特に断りのない限り、「アルキル」、「アミン」、「アリール」と同じであるが、これらに限定されない一般的な化学用語の使用は、これらの選択的に置換された形態と同じである。例えば、本明細書で使用されるような「アルキル」は、選択的に置換されたアルキ

ルを含む。

【００９５】

本明細書で示される化合物は、１つ以上の立体中心を有することができ、それぞれの中心は、ＲまたはＳ配列、またはそれらの組み合わせで存在することができる。同様に、本願で提示された化合物は、一つ以上の二重結合を有してもよく、それぞれは、Ｅ（トランス）またはＺ（シス）配列、またはそれらの組み合わせで存在してもよい。ある特定の立体異性質体、位置異性質体、部分立体異性質体、鏡像異性質体、またはエピマーの提示は、可能な限りすべての立体異性質体、位置異性質体、部分立体異性質体、鏡像異性質体、またはエピマーおよびそれらの混合物を含むものと理解されるべきである。したがって、本明細書に示される化合物は、すべての個々の配列の立体異性質体、位置異性質体、部分立体異性質体、鏡像異性質体、およびエピマーの形態だけでなく、それらの相応する混合物を含む。特定の立体中心を反転させるか、変更させないままにおく技術、および立体異性質体の混合物を分離する技術は、当業者によく知られており、特定の状況に適した方法を選択することは十分当業者の能力に属する。例えば、文献［Ｆｕｍｉｓｓ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ＶＯＧＥＬ’Ｓ ＥＮＣＹＣＬＯＰＥＤＩＡ ＯＦ ＰＲＡＣＴＩＣＡＬ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ５．ｓｕｐ．ＴＨ ＥＤ．，Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｌｔｄ．，Ｅｓｓｅｘ，１９９１，８０９－８１６；ａｎｄ Ｈｅｌｌｅｒ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．１９９０，２３，１２８］を参照する。

【００９６】

「結合」または「単一結合」という用語は、結合によって連結された原子がより大きな構造の一部であると見なされる場合、２つの原子または２つの部分間の化学結合を指す。

【００９７】

用語「選択的」または「選択的に」は、その後に記載された事件または状況が発生してもよく発生しなくてもよく、その説明が前記の事件または状況が発生する場合と発生しない場合を含むことを意味する。例えば、「選択的に置換されたアルキル」とは、以下に定義されるように、「アルキル」または「置換されたアルキル」を意味する。さらに、選択的に置換された基は、非置換された（例えば、CH_2CH_3）、完全置換された（例えば、CF_2CF_3）、一置換された（例えば、CH_2CH_2F）、または、完全置換と一置換の間の任意のレベルで置換された（例えば、CH_2CHF_2、CF_2CH_3、$CFHCHF_2$など）であってもよい。１つ以上の置換基を含む任意の基について、当業者は、そのような基が、立体的に非現実的および／または合成的に非現実的な任意の置換または置換パターンを導入すること（例えば、置換されたアルキルは、選択的に置換されたシクロアルキル基を含み、これは結局、選択的に置換されたアルキル基を含むものと定義され、潜在的に無限に可能である）を意図していないことが理解されるであろう。したがって、記載された任意の置換基は、一般に約１，０００ダルトン、より典型的には約５００ダルトン以下の最大分子量を有するものと理解されるべきである（巨大分子置換基が明らかに意図される場合を除く、例えば、ポリペプチド、多糖類、ポリエチレングリコール、ＤＮＡ、ＲＮＡなど）。

【００９８】

本明細書で使用されるように、Ｃ１－Ｃｎは、Ｃ１－Ｃ２、Ｃ１－Ｃ３、．．．Ｃ１－Ｃｎを含む。例として、「Ｃ１－Ｃ４」で示される基は、部分内に１～４つの炭素原子が存在することを示し、すなわち、１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子、または４つの炭素原子を含む基だけでなく、Ｃ１－Ｃ２およびＣ１－Ｃ３の範囲を示す。したがって、例として、「Ｃ１－Ｃ４アルキル」は、アルキル基内に１～４つの炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔ－ブチルの中から選択される。「１～１０」のような数値範囲は、本明細書に記載されるたびに与えられた、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「１～１０つの炭素原子」は、該当基が１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子、４つの炭素原子、５つの炭素原子、６つの炭素原

子、７つの炭素原子、８つの炭素原子、９つの炭素原子、または１０つの炭素原子を有することができることを意味する。

【００９９】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロ原子」または「ヘテロ」は、単独または組み合わせて、炭素および水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレニウムおよびスズの中から独立して選択されるが、これらの原子に限定されない。２つ以上のヘテロ原子が存在する実施形態において、２つ以上のヘテロ原子は、互いに同一であってもよいし、２つ以上のヘテロ原子の一部または全部がそれぞれ異なってもよい。

【０１００】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独または組み合わせて、１～約１０つの炭素原子、より好ましくは１～６つの炭素原子を有する選択的に置換された直鎖、または選択的に置換された分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－アミルおよびヘキシル、およびより長いアルキル基、例えばヘプチル、オクチルなどが含まれるが、これらに限定されない。「Ｃ１－Ｃ６アルキル」または「Ｃ１＿６アルキル」のような数値範囲は、本明細書に現れるたびに、アルキル基が１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子、４つの炭素原子、５つの炭素原子、または６つの炭素原子で構成され得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が示されていない「アルキル」という用語の存在も包含する。

【０１０１】

本明細書で使用される「脂肪族」という用語は、単独または組み合わせて、選択的に置換された直鎖または分岐鎖、非環状、飽和、部分的に不飽和または完全不飽和の非芳香族炭化水素を指す。したがって、この用語は、総称して、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。

【０１０２】

本明細書で使用される用語「サイクル」、「環状」、「環」、「員」、および「－員環」は、単独または組み合わせて、本明細書に記載されているような脂環式、複素環式、芳香族、複素芳香族、および多環式縮合または非縮合環系を含む、任意の共有的に密閉された構造を指す。環は選択的に置換されてもよい。環は、縮合した環システムの一部を形成してもよい。用語「－員」は、環を構成する骨格原子の数を示す意味である。したがって、一例として、シクロヘキサン、ピリジン、ピランおよびピリミジンは６員環であり、シクロペンタン、ピロール、テトラヒドロフランおよびチオフェンは５員環である。

【０１０３】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単独または組み合わせて、３～約１５個の環状炭素原子または３～約１０個の環状炭素原子を含むが、追加の非環状炭素原子を置換基として含んでもよい、選択的に置換された飽和、炭化水素モノラジカル環を指す（例えば、メチルシクロプロピル）。

【０１０４】

「シクロアルキル」の非限定的な例には、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル

、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプチル、３Ｈ－インドリルおよびキノリジニルなどが含まれる。前記用語はまた、単糖類、二糖類およびオリゴ糖を含むが、これらに限定されない炭水化物のすべての環状を含む。

【０１０５】

本明細書で使用される「芳香族」という用語は、４ｎ＋２　ｎ個（ｎは整数）の電子を含む電子システムにおいて、非偏在化された平面状、環状または多環式の環部分を指す。芳香族環は、５、６、７、８、９、または９つを超える原子によって形成されることができる。芳香族は、選択的に置換されてもよく、単環式または縮合環の多環式であってもよい。「芳香族」という用語は、全て炭素を含む環（例えば、フェニル）および１つ以上のヘテロ原子を含む環（例えば、ピリジン）の両方を含む。

【０１０６】

特定の薬剤学的用語

【０１０７】

障害、病態などを有する個体に対して、本明細書で使用される「対象体」、「患者」、または「個体」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を含む。哺乳動物の例には、哺乳類綱の任意の構成員：ヒト、ヒト以外の霊長類、例えばチンパンジー、および他の類人猿およびサル種；農家動物、例えば牛、馬、羊、ヤギ、豚；家畜、例えばウサギ、犬および猫；げっ歯類を含む実験動物、例えばラット、マウスおよびモルモットなどが含まれるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例には、鳥類、魚類などが含まれるが、これらに限定されない。本願に提供される方法および組成物の一実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【０１０８】

本明細書で使用されるような用語「治療する」または「治療」および他の文法的等価物は、疾患または病態の症状の緩和、弱化または改善、追加症状の予防、症状の基底代謝原因の改善または予防、疾患または病態の抑制、例えば、疾患または病態の発症の阻止、疾患または病態の緩和、疾患または病態の抑制の誘発、疾患または病態によって引き起こされた病態の緩和、または疾患または病態の症状の中断を含み、予防を含むことが意図される。前記用語は、治療上の利点および／または予防上の利点を達成することをさらに含む。治療上の利点とは、治療される基底疾患の根絶または改善を意味する。また、患者が依然として基底疾患を患っている可能性があるが、基底疾患に関連する生理学的症状の１つ以上が根絶または改善され、患者に改善が観察された場合、治療上の利点が達成される。予防的利点のために、疾患の診断が下されていない場合でも、特定の疾患が発症するリスクがある患者、または疾患の生理学的症状の１つ以上が報告されている患者に、前記組成物を投与することができる。

【０１０９】

本明細書で使用されるような用語「有効量」、「治療有効量」または「薬剤学的に有効な量」は、治療される疾患または病態の症状の１つ以上がある程度緩和される、投与される少なくとも１つの製剤または化合物の十分量を指す。結果は、疾患の徴候、症状または原因の減少および／または緩和、または生物学的システムの任意の他の好ましい変更であり得る。例えば、化学式Ｉの化合物またはその薬剤学的に許容される塩の治療有効量は、それを必要とするヒトに投与されるときに、ＳＴＩＮＧ活性によって媒介される疾患状態が減少、緩和、または予防されるように、その活性を調節するのに十分な量の本発明の製剤の量である。任意の個体における適切な「有効」量は、用量増加研究などの技術を用いて決定されることができる。

【０１１０】

本明細書で使用される「投与する」、「投与」などの用語は、所望の生物学的作用部位に化合物または組成物を伝達するために使用できる方法を指す。このような方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または注入を含む）、局所および直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。当業者は、例えば、文献［Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ，Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇ

ｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄ．；Ｐｅｒｇａｍｏｎ；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．］に論議されたような、本明細書に記載された化合物および方法と共に使用できる投与技術に親しんでいる。好ましい実施態様において、本明細書に記載の化合物および組成物は経口投与される。

【０１１１】

剤型、組成物、または成分に対して本明細書で使用される「許容される」という用語は、治療される対象体の一般的な健康に対して継続的に有害な影響を及ぼさないことを意味する。

【０１１２】

本明細書で使用されるような用語「薬剤学的に許容される」とは、本明細書に記載された化合物の生物学的活性または特性を妨げず、比較的非毒性である、担体または希釈剤のような物質を指し、すなわち、前記物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または組成物に含まれる任意の成分と有害な方法で相互作用することなく、個体に投与されることができる。

【０１１３】

本明細書で使用される「薬剤学的組成物」という用語は、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤および／または賦形剤などと同様であるが、これに限定されない、少なくとも１つの薬剤学的に許容される化学的成分と選択的に混合される、生物学的に活性な化合物を指す。

【０１１４】

本明細書で使用される「担体」という用語は、細胞または組織への化合物の噛み込みを促進する比較的非毒性の化合物または製剤を指す。

【０１１５】

本明細書で使用されるような用語「作用剤」は、他の分子の活性または受容体部位の活性を向上する化合物、薬物、酵素活性剤またはホルモン調節剤などの分子を指す。

【０１１６】

本明細書で使用されるような用語「調節する」とは、一例として、ターゲットの活性を向上するか、ターゲットの活性を抑制するか、ターゲットの活性を制限するか、またはターゲットの活性を延長することを含む、ターゲットの活性を変更するために、直接的または間接的にターゲットと相互作用することを意味する。

【０１１７】

本明細書で使用されるような用語「調節剤」は、直接的または間接的にターゲットと相互作用する分子を指す。相互作用には、作用剤および拮抗剤の相互作用が含まれるが、これらに限定されない。

【０１１８】

本明細書で使用されるような「薬剤学的に許容される塩」という用語は、特定の化合物の遊離酸および塩基の生物学的効力を維持し、生物学的にまたは特に望ましくないものではない塩を指す。本明細書に記載された化合物は、酸性または塩基性基を有してもよく、したがって、任意の多数の無機または有機塩、および無機および有機酸と反応して薬剤学的に許容される塩を形成することができる。このような塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中に同一系で製造されることができるか、適切な有機または無機酸と遊離塩基の形で精製された化合物を個別的に反応させ、それによって形成された塩を単離することによって製造されることができる。薬剤学的に許容される塩の例には、本明細書に記載された化合物と無機または有機酸または無機塩基との反応によって製造された塩が含まれ、そのような塩には、アセテート、アクリレート、アジペート、アルギネート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビサルフェート、ビサルファイト、ブロマイド、ブチレート、ブチン－１，４－ジオエート、カンフォレート、カンフォスルホネート、カプリレート、クロロベンゾエート、クロライド、シトレート、シクロペンタンプロ

ピオネート、デカノエート、ジグルコネート、リン酸二水素、ジニトロベンゾエート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、グリコレート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、ヒドロキシベンゾエート、ヒドロキシブチレート、ヒドロクロライド、ヒドロブロマイド、ヒドロアイオダイド、２－ヒドロキシエタンスルホネート、アイオダイド、イソブチレート、ラクテート、マリエート、マロネート、メタンスルホネート、マンデレート、メタホスフェート、メトキシベンゾエート、メチルベンゾエート、リン酸一水素、１－ナフタレンスルホネート、２－ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、パルモエート、ペクチネート、パーサルフェート、３－フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ピロサルフェート、ピロホスフェート、プロピオレート、フタレート、フェニルアセテート、フェニルブチレート、プロパンスルホネート、サリシレート、サクシネート、サルフェート、サルファイト、スベレート、セバケート、スルホネート、タルトレート、チオシアネート、トシレート、ウンデコネート、およびキシレンスルホネートが含まれる。シュウ酸のような他の酸は、それ自体が薬剤学的に許容されるものではないが、本発明の化合物およびそれらの薬剤学的に許容される酸付加塩を得るための中間体として有用な塩の製造に使用されることができる（例えば、文献［Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，１－１９．を参照する）。さらに、遊離酸基を含んでもよい本明細書に記載の化合物は、薬剤学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩のような適切な塩基と、アンモニアと、または薬剤学的に許容される有機１級、２級または３級アミンと反応することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などが含まれる。塩基の例示的な例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる。本明細書に記載された化合物は、また、含まれ得る任意の塩基性窒素含有基の４次化も含むものと理解されるべきである。水溶性または脂溶性または分散性の生成物は、そのような４次化によって得られることができる。例えば、前記Ｂｅｒｇｅなどの文献を参照されたい。

【０１１９】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、溶媒和によって形成される本発明の化合物と溶媒分子の組み合わせを指す。一部の状況において、溶媒和物は水和物を指し、すなわち、溶媒分子は水分子であり、本発明の化合物と水の組み合わせは水和物を形成する。

【０１２０】

本明細書で使用されるような用語「多形体」または「多形性」は、様々な結晶格子形態で存在する本発明の化合物を指す。

【０１２１】

本明細書で使用されるような用語「エステル」は、オキソ酸基およびヒドロキシル基から誘導された本発明の化合物の誘導体を指し、オキソ酸基およびヒドロキシル基のいずれかは本発明の化合物に存在することができる。

【０１２２】

本明細書で使用されるような用語「互変異性質体」とは、例えば、水素原子またはプロトンの移動によって本発明の化合物から即座に相互転換される異性質体を指す。

【０１２３】

本明細書で使用されるような用語「薬剤学的に許容される誘導体またはプロドラッグ」は、本発明の化合物の任意の薬剤学的に許容される塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を指し、これは、受容者に投与時に、本発明の化合物、またはその薬剤学的に活性な代謝産物または残留物を直接または間接的に提供することができる。特に有利な誘導体またはプロドラッグは、そのような化合物が患者に投与されるときに（例えば、経口投

与された化合物をより容易に血液に吸収させることによって）本発明の化合物の生体利用率を増加させるか、または母化合物の生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への伝達を向上するものである。

【０１２４】

本明細書に記載の化合物の医薬剤学的に許容されるプロドラッグには、エステル、カーボネート、チオカーボネート、Ｎ－アシル誘導体、Ｎ－アシルオキシアルキル誘導体、３級アミンの４次誘導体、Ｎ－マンニッヒ（Ｍａｎｎｉｃｈ）塩基、シッフ（Ｓｃｈｉｆｆ）塩基、アミノ酸コンジュゲート、ホスフェートエステル、金属塩およびスルホネートエステルが含まれるが、これらに限定されない。様々な形態のプロドラッグが当業界に広く知られている。例えば、文献［Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａ．Ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｗ，１９８５ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｗｉｄｄｅｒ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｄ．；Ａｃａｄｅｍｉｃ，１９８５，ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６］；文献［Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ” ｉｎ Ａ Ｔｅｘｔ ｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｋｒｏｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｄ，１９９１，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，ｐ．１１３－１９１］；および文献［Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗ，１９９２，８，１－３８］を参照し、これらのそれぞれが本願に参考として含まれる。本明細書に記載されたプロドラッグには、以下の基およびこれらの基の組み合わせ；アミン誘導されたプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。ヒドロキシプロドラッグには、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステルおよびジスルフィド含有エステルが含まれるが、これらに限定されない。

【０１２５】

本明細書で使用されるような用語「向上する」または「向上」とは、所望の効果の能力または持続期間のいずれかを増加または延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を向上させる上で、「向上させる」という用語は、システムに対する他の治療剤の効果を、能力または持続時間の点で増加または延長させる能力を指す。

【０１２６】

本明細書で使用されるような「向上させる有効量」は、所望のシステムにおいて他の治療剤の効果を向上させるのに適切な量を指す。

【０１２７】

本明細書で使用されるような用語「薬剤学的併用」、「追加治療投与」、「追加治療剤投与」などの用語は、１つより多い活性成分を混合または併用することによって生じた薬剤学的療法を指し、活性成分の固定および非固定併用の両方を含む。用語「固定併用」とは、本明細書に記載された化合物の少なくとも１つ、および少なくとも１つの共同製剤の両方を、単一体または単一投与量の形で患者に同時に投与することを意味する。用語「非固定併用」とは、本明細書に記載された化合物の少なくとも１つ、および少なくとも１つの共同製剤を、様々な介入時間の制限を設けて、同時に、一緒に、または順に別の独立体として、患者に投与することを意味し、そのような投与は、患者の体内で有効レベルの２つ以上の化合物を提供する。また、これは、カクテル治療、例えば３つ以上の有効成分の投与にも適用される。

【０１２８】

本明細書で使用されるような用語「同時投与」、「～と一緒に投与」、およびそれらの文法的等価物などは、選択された治療剤の単一患者への投与を含むことを意味し、前記治療剤を同じまたは異なる投与経路によって、または同じまたは異なる時間に投与する治療体系を含むことを意図する。一部の実施形態において、本明細書に記載された化合物は、他の製剤と同時に投与される。これらの用語は、２つ以上の製剤を動物に投与し、製剤および／またはその代謝産物の両方が同時に動物に存在することを含む。これらは、個別の組成物の同時投与、個別の組成物の異なる時間での投与、および／または両製剤が存在す

る組成物の投与を含む。したがって、一部の実施形態において、本発明の化合物および他の製剤は、単一の組成物として投与される。

【０１２９】

本明細書で使用されるような用語「代謝産物」は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。

【０１３０】

本明細書で使用されるような用語「活性代謝産物」とは、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。

【０１３１】

本明細書で使用されるような用語「代謝される」とは、特定の物質が有機体によって変化していく過程（加水分解反応および酵素によって触媒された反応が含まれるが、これらに限定されない）の総和を指す。したがって、酵素は、化合物に対する特定の構造的変更を引き起こすことができる。例えば、サイトクロームＰ４５０は様々な酸化および還元反応を触媒する一方、ウリジンジホスフェートグルクロニルトランスフェラーゼは、活性化されたグルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への伝達を触媒する。代謝に関する追加情報は、文献［Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，９ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ（１９９６）］から入手できる。

【０１３２】

実施形態の説明

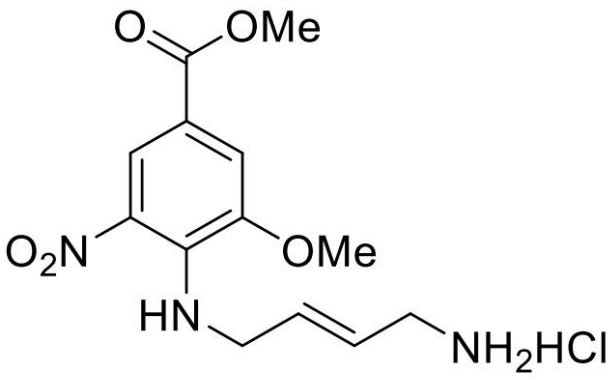
実験パート

【０１３３】

３０℃で５－ｍｍ ｏ．ｄ．チューブ（Ｎｏｒｅｌｌ，Ｉｎｃ．５０７－ＨＰ）中のＤＭＳＯ－d_6、ＭｅＯＨ－d_4、$CDCl_3$溶液でＮＭＲスペクトルを記録し、これを^1Hに対して４００ＭＨｚでＪＥＯＬにて収集した。化学的シフト（δ）はテトラメチルシラン（ＴＭＳ＝０．００ｐｐｍ）に対するもので、ｐｐｍ単位で表される。ＬＣ／ＭＳをＥＳＩ（＋）イオン化モード；流量＝０．５ｍＬ／ｍｉｎで作動するＩＳＱ ＥＭのイオントラップ質量分光計、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｖａｎｑｕｉｓｈ Ｆｌｅｘ（カラム：ハイパーシルゴールド（ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｇｏｌｄ）（Ｃ１８、φ２．１ｘ５０ｍｍ、１．９μｍ、１２０Å、３０℃）で測定した。移動相＝水またはCH_3CN中の０．０１％ヘプタフルオロ酪酸（ＨＦＢＡ）および１．０％イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）。

【０１３４】

【化９】

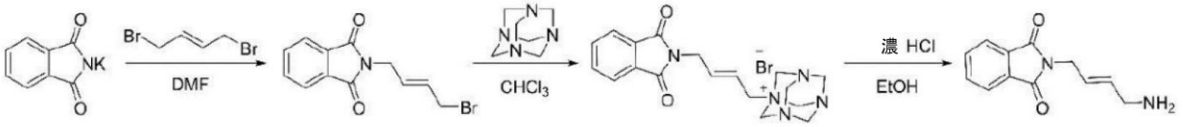


【０１３５】

中間体１：メチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド

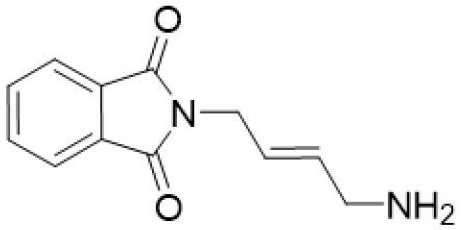
【０１３６】

【０１３７】
段階Ａ：メチル（Ｅ）－４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート
【０１３８】
室温で、ｎ－ＢｕＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル４－クロロ－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（５．００ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（２Ｅ）－４－アミノブト－２－エン－１－イル］カルバメートヒドロクロライド（４．５３ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７．７ｍＬ、１０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃で１２時間加熱した。真空で濃縮した後、残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和水性$NaHCO_3$溶液で洗浄した。分離した水性層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＭｅＯＨから再結晶化により精製し、黄色の固体として標題化合物（５．５６ｇ、６６％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．５２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），４．１２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．０Ｈｚ），３．８９（３Ｈ，ｓ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．５０－３．４３（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３９６．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０１３９】
段階Ｂ：メチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド
【０１４０】
室温でＭｅＯＨ（６．８ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（１．００ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、６．３ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。真空で濃縮した後、残留固体をEt_2O中に懸濁させ、ろ過により収集し、Et_2Oで洗浄した後、真空下で乾燥させ、オレンジ色の固体として標題化合物（８２７ｍｇ、９９％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．８１（３Ｈ，ｂｒｓ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．８７－５．８２（１Ｈ，ｍ），５．６３－５．５８（１Ｈ，ｍ），４．２１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．９０（３Ｈ，ｓ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．４０（２Ｈ，ｂｒｓ）。
【０１４１】
【化１０】



【０１４２】
中間体２：（Ｅ）－２－（４－アミノブト－２－エン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
【０１４３】

【化１１】



【０１４４】

段階Ａ：（Ｅ）－２－（４－ブロモブト－２－エン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【０１４５】

室温でＤＭＦ（５６ｍＬ）中のカリウムフタルイミド（１０．０ｇ、５４．０ｍｍｏｌ）の溶液に（Ｅ）－１，４－ジブロモブト－２－エン（３４．６ｇ、１６２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２２時間攪拌した。冷水を加えた後、沈殿した固体をろ過により収集した。固体をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝４：１～１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（９．８６ｇ、６５％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ７．８８－７．８３（２Ｈ，ｍ），７．７５－７．７０（２Ｈ，ｍ），５．９８－５．８０（１Ｈ，ｍ），５．８６－５．７９（１Ｈ，ｍ），４．３０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝０．８，６．０Ｈｚ），３．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）。

【０１４６】

段階Ｂ：（１ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｅ）－４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）－１，３，５，７－テトラアザ－アダマンタン－１－イウムブロマイド

【０１４７】

室温で$CHCl_3$（９８ｍＬ）中の（Ｅ）－２－（４－ブロモブト－２－エン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９．８６ｇ，３５．２ｍｍｏｌ）の溶液にヘキサメチレンテトラアミン（７．４０ｇ，５２．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２６時間攪拌した。沈殿した固体をろ過により収集し、$CHCl_3$で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色粉末として標題化合物（１４．４ｇ、９７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ７．９０－７．８２（４Ｈ，ｍ），６．１９－６．１２（１Ｈ，ｍ），５．９３－５．８５（１Ｈ，ｍ），５．０６（６Ｈ，ｓ），４．７３－４．７０（３Ｈ，ｍ），４．５５－４．５２（３Ｈ，ｍ），４．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）。

【０１４８】

段階Ｃ：（Ｅ）－２－（４－アミノブト－２－エン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【０１４９】

０℃でＥｔＯＨ（１９２ｍＬ）中の（１ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｅ）－４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）－１，３，５，７－テトラアザ－アダマンタン－１－イウムブロマイド（９．８０ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）の溶液に濃ＨＣｌ（９．８０ｍＬ、１１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間還流させた。真空で濃縮した後、残渣をEt_2O／ＭｅＯＨから結晶化により精製し、白色固体として標題化合物のＨＣｌ塩形態（５．８９ｇ、定量）を提供した。塩化合物（５．８９ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＭｅＯＨに溶解した後、ｐＨ８まで１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液および飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性化した。分離した有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を真空で濃縮し、黄色固体として標題化合物（３．１７ｇ、６３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭ

ＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．９１－７．８５（４Ｈ，ｍ），５．９１－５．５９（２Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．２Ｈｚ），３．４３－３．３８（２Ｈ，ｍ）。

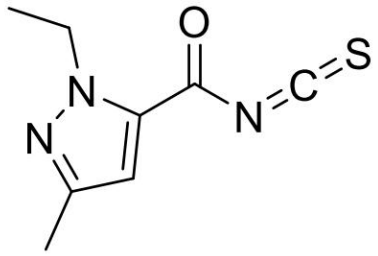
【０１５０】

【０１５１】

中間体３：１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルイソチオシアネート

【０１５２】

【化１２】



【０１５３】

０℃でＤＣＭ（４０ｍＬ）中の１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（２．００ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＦ（１～２滴）を加えた後、オキサリルクロライド（３．５０ｍＬ、４０．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。真空で濃縮した後、、残渣をアセトン（１２ｍＬ）に溶解した。０℃で前記溶液をアセトン（２８ｍＬ）中のカリウムチオシアネート（１．６４ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ヘキサン（２０ｍＬ）で処理した後、混合物を真空で濃縮した。不純物をヘキサンおよびＤＣＭから固化させた。固体をろ過除去し、ろ液を真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１～２：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（１．８３ｇ、２つの段階の間で７２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．７２（１Ｈ，ｓ），４．４９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．２８（３Ｈ，ｓ），１．３９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

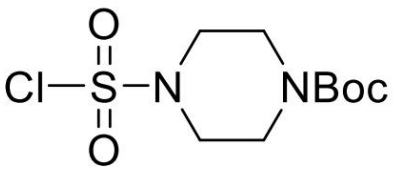
【０１５４】

【０１５５】

中間体４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロスルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０１５６】

【化１３】



【０１５７】

０℃でＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のスルホリルクロライド（０．０５２０ｍＬ、０．６４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＭ（０．２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．１００ｇ、０．５３７ｍｍｏｌ）とピリジン（０．０６５０ｍＬ、０．８０５ｍｍｏｌ）の混合物を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。１ＮＨＣｌ水溶液で処理した後、分離した有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物（５４ｍｇ、３５％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｍ

Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ３．５５（４Ｈ，ｂｒｓ），３．２７（４Ｈ，ｂｒｓ），１．４２（９Ｈ，ｓ）。

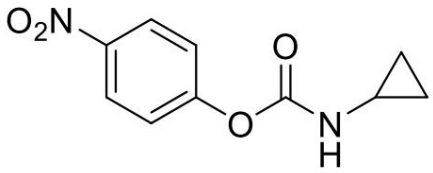
【０１５８】

【０１５９】

中間体５：４－ニトロフェニルシクロプロピルカルバメート

【０１６０】

【化１４】



【０１６１】

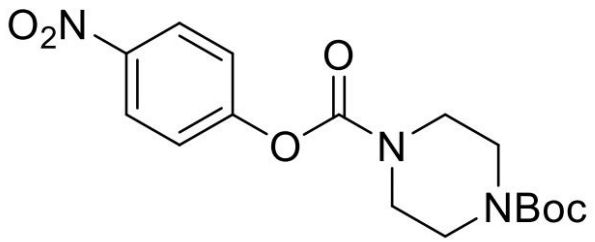
室温でＴＨＦ（２５ｍＬ）中の４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（１．７７ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロプロパンアミン（０．６１０ｍＬ、８．７６ｍｍｏｌ）に続いてＤＩＰＥＡ（３．０６ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。水を使用して反応を中断した後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（７５８ｍｇ、３９％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２７－８．２３（３Ｈ，ｍ），７．４２－７．３８（２Ｈ，ｍ），２．６０－２．５６（１Ｈ，ｍ），０．６８－０．６３（２Ｈ，ｍ），０．５４－０．５０（２Ｈ，ｍ）。

【０１６２】

中間体６：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）４－（４－ニトロフェニル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート

【０１６３】

【化１５】



【０１６４】

ＤＣＭ（５．４ｍＬ）中の４－ニトロフェニルクロロホルメート（０．５４１ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．５６１ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）の溶液にｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．５００ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。水を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、白色固体として標題化合物（０．７８８ｇ、８４％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．４Ｈｚ），７．４５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．２Ｈｚ），３．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．４１（６Ｈ，ｂｒｓ），１．４２（９Ｈ，ｓ）。

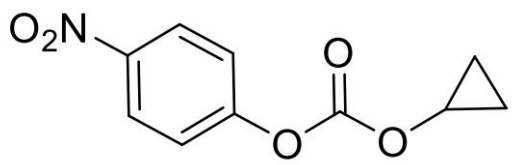
【０１６５】

【０１６６】

中間体７：シクロプロピル（４－ニトロフェニル）カーボネート

【０１６７】

【化１６】



【０１６８】

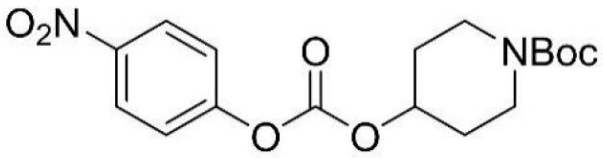
ＤＣＭ（８６ｍＬ）中のシクロプロパノール（０．５４５ｍＬ、８．６１ｍｍｏｌ）とピリジン（２．７９ｍＬ、３４．４ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１０分間撹拌し、０℃まで冷却した。４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３．４７ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を室温で１９時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をＥｔＯＡｃとヘキサンの混合物（ｖ／ｖ＝１：１）で懸濁させた後、室温で１０分間撹拌した。有機溶媒を穏やかに注いだ（３回繰り返し）。合わせた有機層を真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサンのみ～ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝８：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（０．７００ｇ、３６％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．３１－８．２６（２Ｈ，ｍ），７．４１－７．３７（２Ｈ　ｍ），４．３１－４．２６（１Ｈ，ｍ），０．９１－０．８９（２Ｈ，ｍ），０．８４－０．８２（２Ｈ，ｍ）。

【０１６９】

中間体８：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０１７０】

【化１７】



【０１７１】

ＤＣＭ（０．６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（０．１００ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．１０４ｍＬ、０．７４５ｍｍｏｌ）の溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（０．１１０ｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝４：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（９８ｍｇ、５４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），４．９１－４．８７（１Ｈ、ｍ）、３．６３－３．５７（２Ｈ、ｍ）、３．２２（２Ｈ、ｔ、Ｊ＝９．５Ｈｚ）、１．９６－１．９１（２Ｈ、ｍ）、１．６３－１．６１（２Ｈ、ｍ）、１．４１（９Ｈ、ｓ）。

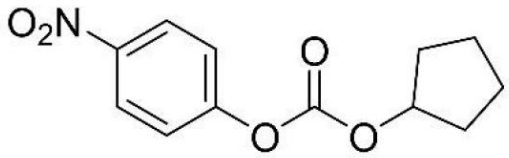
【０１７２】

【０１７３】

中間体９：シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

【０１７４】

【化１８】



【０１７５】

０℃でピリジン（１．８ｍＬ）中のシクロペンタノール（０．５２７ｍＬ、５．８０ｍｍｏｌ）の溶液に４－ニトロフェニルクロロホルメート（２．３４ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。沈殿した固体をＤＣＭで懸濁させ、ろ過除去した。ろ液を真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（１．２２ｇ、８４％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．３０（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．２，３．７Ｈｚ），７．５５（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．２，３．７Ｈｚ），５．１６－５．１３（１Ｈ，ｍ），１．９２－１．７８（４Ｈ，ｍ），１．７２－１．５８（４Ｈ，ｍ）。

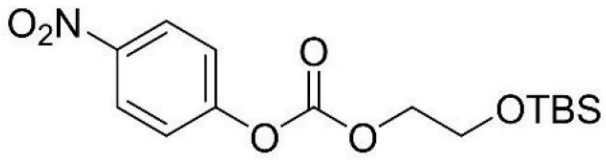
【０１７６】

【０１７７】

中間体１０：２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

【０１７８】

【化１９】



【０１７９】

室温でＤＣＭ（５．３ｍＬ）中のエチレングリコール（０．０９００ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）の撹拌された溶液に、ピリジン（０．３９１ｍＬ、４．８３ｍｍｏｌ）に続いてＴＢＳ－Ｃｌ（０．２９２ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。４－ニトロフェニル－クロロホルメート（０．３２５ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝９９：１～１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（０．１５８ｇ、２８％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．６Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ），４．３６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．９１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．１０（６Ｈ，ｓ）。

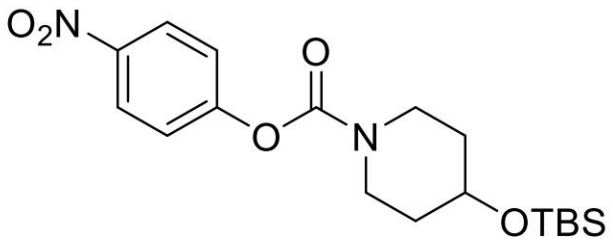
【０１８０】

【０１８１】

中間体１１：４－ニトロフェニル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

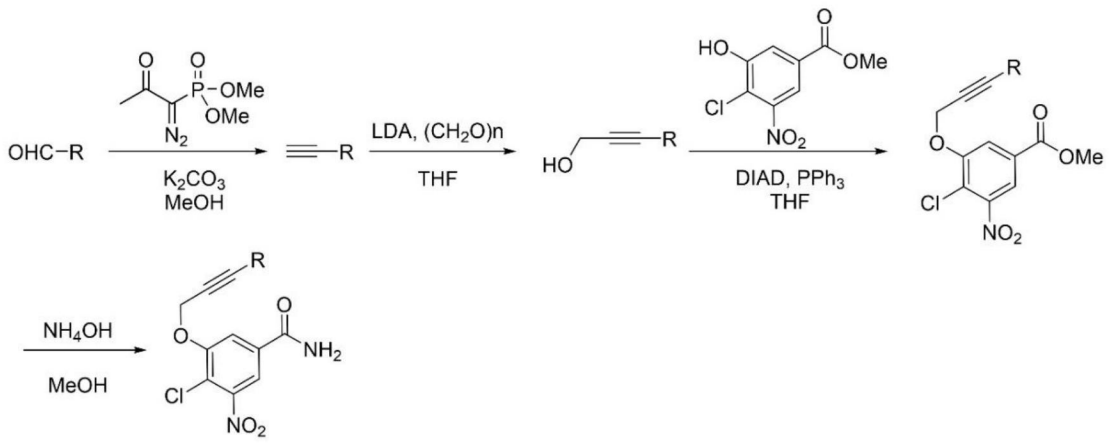
【０１８２】

【化２０】



【０１８３】
段階Ａ：４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン
【０１８４】
室温でＤＣＭ（４．０ｍＬ）中のピペリジン－４－オール（０．１９７ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｈ－イミダゾール（０．５３８ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）に続いてＴＢＳ－Ｃｌ（０．７１５ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。水を使用して反応を中断させた後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（０．４３６ｇ、定量）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．７７－３．７１（１Ｈ，ｍ），３．０９－３．０３（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．５８（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．４３（２Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．９，４．６Ｈｚ），０．８８（９Ｈ，ｓ），０．０５（６Ｈ，ｓ）。
【０１８５】
段階Ｂ：４－ニトロフェニル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０１８６】
室温でＤＣＭ（６．６ｍＬ）中の４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン（０．４２６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．３２２ｍＬ、３．９６ｍｍｏｌ）に続いて４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（０．３９９ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（０．１６９ｇ、２つの段階の間で２３％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ８．２５（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．２，２．８Ｈｚ），７．２９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝７．２，２．８Ｈｚ），４．０３－３．９９（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．７４（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．５９（２Ｈ，ｍ），３．５８－３．５２（１Ｈ，ｍ），１．８４－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．６５－１．５９（２Ｈ，ｍ），０．９１（９Ｈ，ｓ），０．０８（６Ｈ，ｓ）。
【０１８７】
【０１８８】
アルキニルオキシ中間体に対する一般的なプロセス
【０１８９】

【化２１】

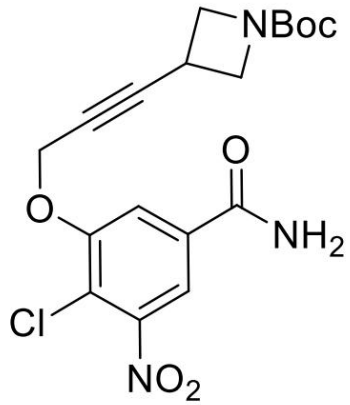


【０１９０】

中間体１２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０１９１】

【化２２】



【０１９２】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カルボキシレート

【０１９３】

０℃でＤＣＭ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２０．０ｇ、１０７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペリオジナン（９０．６ｇ、２１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。０℃で２Ｍ $Na_2S_2O_3$ 水溶液を添加した後、混合物を０℃でさらに３０分間撹拌した。水で希釈した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（１３．９ｇ、４２％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），４．１６－４．０６（４Ｈ，ｍ），１．４４（１Ｈ，ｓ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２５７．０１［Ｍ－５６］$^+$。

【０１９４】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－エチニルアゼチジン－１－カルボキシレート

【０１９５】

０℃でＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カ

ルボキシレート（１２．９ｇ、６９．６ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（２８．９ｇ、２０９ｍｍｏｌ）の混合物にジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（１４．９ｇ、８３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。真空で濃縮した後、残渣を水に溶解した後、Et_2Oで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（８．８０ｇ、７０％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．１４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．９４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．４Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｔｔｄ，Ｊ＝８．８，６．３，２．５Ｈｚ），２．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１２６．０［Ｍ－５６］$^+$。

【０１９６】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０１９７】

－７８℃でＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－エチニルアゼチジン－１－カルボキシレート（８．１０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の溶液にＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、１４．４ｇ、１３４ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。－７８℃でパラホルムアルデヒド（２１．１ｇ、１３４ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（５．３７ｇ、５５％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．１３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．９２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，６．３Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｔｔｔ，Ｊ＝８．４，６．３，２．０Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１５６．０［Ｍ－５６］$^+$。

【０１９８】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０１９９】

０℃でＴＨＦ（２３ｍＬ）中のメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエート（１．２０ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）の溶液にｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（１．１０ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ）およびPPh_3（１．４９ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を用いて反応を中断させた後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（３．２６ｇ、＞９９％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．０９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．６９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．５０－３．４８（１Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）。

【０２００】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０２０１】

室温でｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（

１．９４ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）の溶液にＮＨ$_4$ＯＨ（２１．３ｍＬ、１３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で３時間攪拌した。水で希釈した後、混合物をＤＣＭで抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（０．９７７ｇ、２つの段階の間で５２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２７（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．８１（１Ｈ，ｓ），５．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．０７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．７０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．５１－３．４７（１Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｓ）。

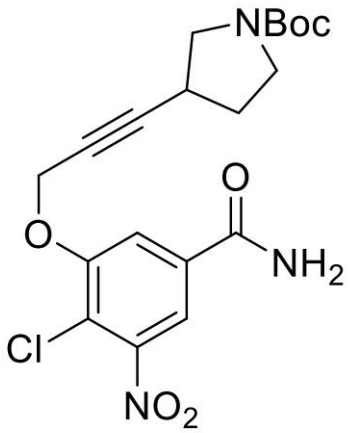
【０２０２】

【０２０３】

中間体１３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０２０４】

【化２３】



【０２０５】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－３－エチニルピロリジン－１－カルボキシレート

【０２０６】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．７２－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ），２．９４（１Ｈ，ｓ），２．２０－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），２．０１－１．８７（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１４０．０［Ｍ－５６］$^+$。

【０２０７】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０２０８】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－エチニルピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（７３％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．９，４．６Ｈｚ），３．３９－３．２０（２Ｈ，ｍ），３．０６－２．９２（１Ｈ，ｍ），２．１３（１Ｈ，ｄｔｄ，Ｊ＝１１．

７，６．８，４．７Ｈｚ），１．９１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１２．３，８．０Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０９】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０２１０】

標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（＞９９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．１３（２Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．１６（２Ｈ，ｍ），３．１０（２Ｈ，ｓ），１．７９－１．７７（１Ｈ，ｍ），１．３８－１．３５（１１Ｈ，ｍ）。

【０２１１】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０２１２】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（３７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ：δ８。２５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），３．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），３．２０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），３．１１－３．０８（２Ｈ，ｍ），２．０８－２．０６（１Ｈ，ｍ），１．８１－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．３９－１．３７（１０Ｈ，ｍ）。

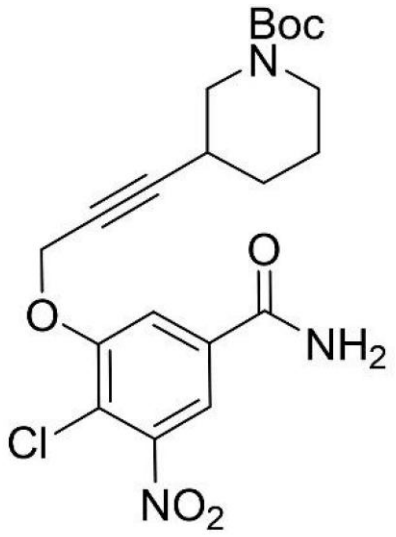
【０２１３】

【０２１４】

中間体１４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

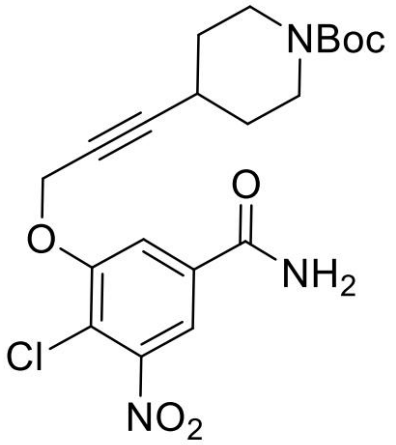
【０２１５】

【化２４】



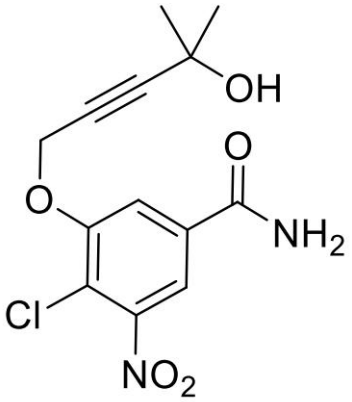
【０２１６】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－エチニルピペリジン－１－カルボキシレート
【０２１７】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ），３．７８－３．６９（１Ｈ，ｍ），３．０７－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．４９－２．３９（１Ｈ，ｍ），２．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），２．０３－１．９３（１Ｈ，ｍ），１．７１（１Ｈ，ｄｔｔ，Ｊ＝１３．８，５．１，３．４Ｈｚ），１．６２－１．５２（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４５－１．３７（１Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１５４．０［Ｍ－５６］$^{+}$。
【０２１８】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２１９】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－エチニルピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_{2}$（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（６６％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．８８（１Ｈ，ｄｄｔ，Ｊ＝１３．２，４．０，１．３Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１３．３，４．６Ｈｚ），３．０５－２．９２（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｔｔｔ，Ｊ＝９．４，３．７，１．９Ｈｚ），２．０１－１．８９（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４５－１．３７（１Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１８４．０［Ｍ－５６］$^{+}$。
【０２２０】
段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２２１】
標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_{2}$（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（＞９９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），５．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．０７（２Ｈ，ｓ），２．５５－２．５０（２Ｈ，ｍ），１．８２－１．８０（１Ｈ，ｍ），１．５７－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．３０（１１Ｈ，ｍ）。
【０２２２】
段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２２３】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_{2}$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（６８％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．２６（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），５．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．５９（２Ｈ，ｓ），３．０４（２Ｈ，ｓ），１．８１（１Ｈ，ｓ），１．

５９－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ），１．３４－１．２９（２Ｈ，ｍ）
【０２２４】
【０２２５】
中間体１５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２２６】
【化２５】



【０２２７】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２２８】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－エチニルピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝２：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（８５％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．３４－４．２４（２Ｈ，ｍ），３．７１（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．５，３．８Ｈｚ），３．１４（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．７，３．４Ｈｚ），２．６０（１Ｈ，ｄｄｄｔ，Ｊ＝８．２，６．０，３．９，１．９Ｈｚ），１．７７（２Ｈ，ｄｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．１，３．７Ｈｚ），１．５６（２Ｈ，ｄｔｄ，Ｊ＝１２．７，８．６，３．８Ｈｚ），１．４５（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２２９】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２３０】
標題化合物をメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（４７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．９１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），３．９６（３Ｈ，ｓ），３．６１－３．５９（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．１３（２Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｍ），１．７６－１．７２（２Ｈ，ｍ），１．５７－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。
【０２３１】
段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフ

ェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２３２】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（３２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．７８（１Ｈ、ｓ）、５．１０（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ）、３．４６（２Ｈ、ｍ）、３．０９－３．０５（２Ｈ、ｍ）、２．７６－２．６４（１Ｈ、ｍ）、１．７０－１．６５（２Ｈ、ｍ）、１．３８（１１Ｈ、ｓ）。
【０２３３】
【０２３４】
中間体１６：メチル４－クロロ－３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド
【０２３５】
【化２６】



【０２３６】
段階Ａ：５－クロロ－２－メチルペント－３－イン－２－オール
【０２３７】
－７８℃で乾燥ＴＨＦ（１３４ｍＬ）中の３－クロロプロプ－１－イン（トルエン中９．２Ｍ、４．３８ｍＬ、４０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、１６．１ｍＬ、４０．３ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。５分かけて乾燥アセトン（２．９６ｍＬ、４０．３ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を－７８℃で３時間撹拌し、０℃まで加温した。１Ｍ　ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を使用して反応を中断させた後、混合物をＥｔ$_2$Ｏで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝４：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（４．３９ｇ、８２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．１２（２Ｈ，ｓ），２．７８（１Ｈ，ｓ），１．４８（６Ｈ，ｓ）。
【０２３８】
段階Ｂ：メチル４－クロロ－３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエート
【０２３９】
ＤＭＦ（２．２ｍＬ）中のメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエート（５００ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）とＫ$_2$ＣＯ$_3$（３５８ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で３０分間撹拌した。室温で５－クロロ－２－メチルペント－３－イン－２－オール（３１５ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を７０℃で一晩撹拌

した。ＥｔＯＡｃで洗浄しながらセライト（Ｃｅｌｉｔｅ）パッドを通してろ過した後、ろ液を水および塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１～１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（５７８ｍｇ、８２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：７．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．８８（２Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），２．８４（１Ｈ，ｓ），１．４５（６Ｈ，ｓ）。

【０２４０】

段階Ｃ：メチル４－クロロ－３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド

【０２４１】

標題化合物をメチル４－クロロ－３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエート（１．０５ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物（６２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．２６（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），５．４４（１Ｈ，ｓ），５．１０（２Ｈ，ｓ），１．３３（６Ｈ，ｓ）。

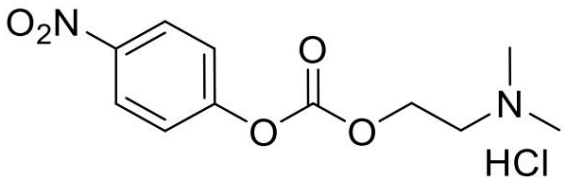
【０２４２】

【０２４３】

中間体１７：２－（ジメチルアミノ）エチル（４－ニトロフェニル）カーボネートヒドロクロライド

【０２４４】

【化２７】



【０２４５】

０℃でＴＨＦ（１９ｍＬ）中の２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オール（０．５６２ｍＬ、５．６１ｍｍｏｌ）の溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（１．１３ｇ、５．６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。ＥｔＯＡｃで処理した後、沈殿した固体をろ過により収集し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として標題化合物（１．３４ｇ、８２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１３－８．０９（２Ｈ，ｍ），６．９８－６．９４（２Ｈ，ｍ），５．３３（１Ｈ，ｂｒｓ），３．７２（２Ｈ，ｓ），３．１０－３．１３（２Ｈ，ｍ），２．７６（６Ｈ，ｓ）。

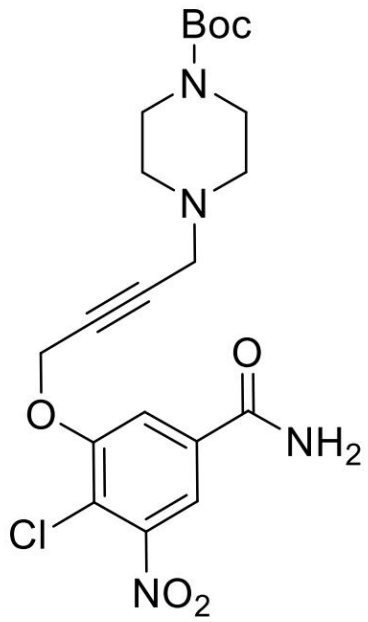
【０２４６】

【０２４７】

中間体１８：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２４８】

【化２８】



【０２４９】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２５０】

室温でＤＭＦ（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６．２０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４．６０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）の溶液に４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ブト－２－イン－１－オール（４．００ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃと水の間で分配した後、分離した水性層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油として標題化合物（２．３０ｇ、５４％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），３．４７（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．３３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），２．９９（１Ｈ，ｓ），２．５１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５１】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２５２】

標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８／２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（定量）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），４．９４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），３．９７（３Ｈ，ｓ），３．４３（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．３４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），２．４５（４Ｈ，ｓ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５３】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２５４】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体として標題化合物（３６％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２６（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），５．１５（２Ｈ，ｓ），３．２９－３．２６（４Ｈ，ｍ），２．３２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），１．３８（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

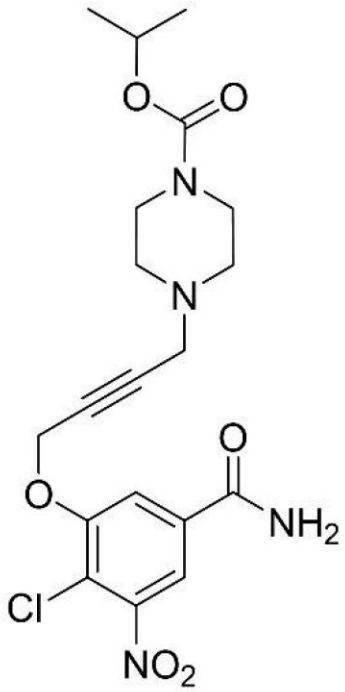
【０２５５】

【０２５６】

中間体１９：イソプロピル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２５７】

【化２９】



【０２５８】

段階Ａ：イソプロピル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２５９】

標題化合物を、イソプロピル４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートおよびメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－SiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２：１～１：１）に続いてSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１：１～ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（９３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．９４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．９２－４．８６（１Ｈ，ｍ）

，３．９７（３Ｈ，ｓ），３．４８－３．４６（４Ｈ，ｍ），３．３５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），２．４５（４Ｈ，ｂｒｓ），１．２４（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【０２６０】

段階Ｂ：イソプロピル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－イトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２６１】

標題化合物をイソプロピル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝７：３～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（５０％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．４２（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｓ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．４３（１Ｈ，ｓ），５．７４（２Ｈ，ｂｒｓ），４．８９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）、４．７８（２Ｈ、ｓ）、４．２６（３Ｈ、ｓ）、３．９１（２Ｈ、ｓ）、３．８５（２Ｈ、ｓ）、３．４４（４Ｈ、ｓ）、３．３４（２Ｈ、ｓ）、２．４０（４Ｈ、ｓ）、１．２３（６Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

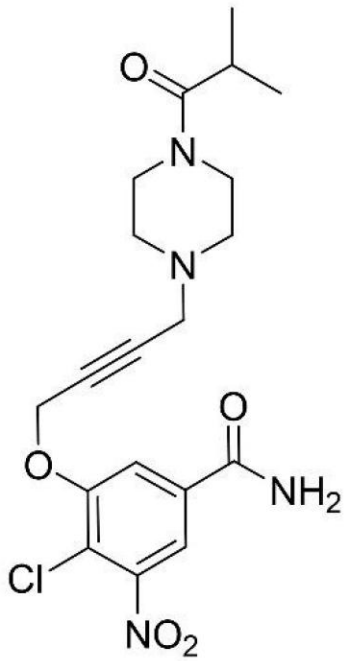
【０２６２】

【０２６３】

中間体２０：４－クロロ－３－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド

【０２６４】

【化３０】



【０２６５】

段階Ａ：２－メチル－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

【０２６６】

室温でＡｃＯＨ（５０ｍＬ）中のピペラジン（２０．２ｇ、２３５ｍｍｏｌ）の溶液に、イソブチリルクロライド（５．００ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。１Ｎ水性ＮａＯＨを使用してｐＨ９まで塩基性化し、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝９：１）上で

カラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（６．００ｇ、８２％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６７】

段階Ｂ：１－［４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルプロパン－１－オン

【０２６８】

標題化合物を、２－メチル－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オンおよび４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ブト－２－イン－１－オールを用いて、中間体１８（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油として標題化合物（１５％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ４．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），３．６８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１４．９，１０．１Ｈｚ），３．５７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），２．８０（１Ｈ，ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），２．５７（４Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１１．１，４．９Ｈｚ），２．２３（１Ｈ，ｓ），１．１４（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６９】

段階Ｃ：メチル４－クロロ－３－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエート

【０２７０】

標題化合物をメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよび１－（４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オンを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（＞９９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．２２（２Ｈ，ｓ），３．９２（３Ｈ，ｓ），３．４０（６Ｈ，ｍ），２．８４－２．７７（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．３４（４Ｈ，ｍ），０．９５（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７１】

段階Ｄ：４－クロロ－３－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド

【０２７２】

標題化合物をメチル４－クロロ－３－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物（２つの段階の間で２９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：δ８．２５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），５．１５（２Ｈ，ｓ），３．４２（４Ｈ，ｓ），３．３６（２Ｈ，ｓ），２．８２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３８（２Ｈ，ｓ），２．３３（２Ｈ，ｓ），０．９６（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

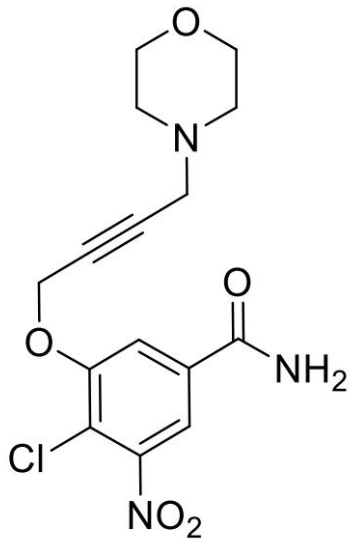
【０２７３】

【０２７４】

中間体２１：４－クロロ－３－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド

【０２７５】

【化３１】



【０２７６】
段階Ａ：４－（モルホリン－４－イル）ブト－２－イン－１－オール
【０２７７】
標題化合物をモルホリンおよび４－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］ブト－２－イン－１－オールを用いて、中間体１８（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油として標題化合物（９３％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．７８－３．７１（４Ｈ，ｍ），３．６７（１Ｈ，ｓ），３．３１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），２．５８（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．７，３．８Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１５６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２７８】
【０２７９】
段階Ｂ：メチル４－クロロ－３－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエート
【０２８０】
標題化合物をメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよび４－モルホリノブト－２－イン－１－オールを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（定量）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．２３（２Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．５１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），３．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），２．３４（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）。
【０２８１】
段階Ｃ：４－クロロ－３－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド
【０２８２】
標題化合物をメチル４－クロロ－３－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンゾエートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物（６０％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．２５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ

＝２．０Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），５．１６（２Ｈ，ｓ），３．５２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．３１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），２．３５（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）。

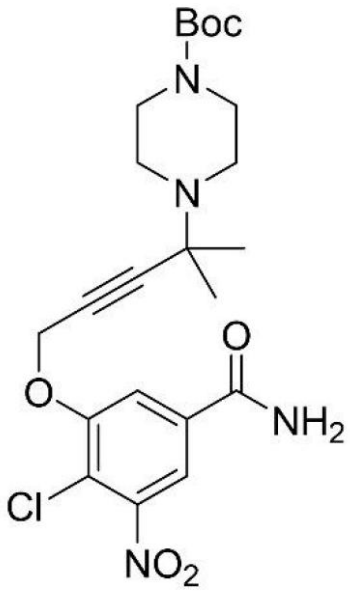
【０２８３】

【０２８４】

中間体２２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２８５】

【化３２】



【０２８６】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－４－（２－メチルブト－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２８７】

０℃でＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６．００ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、ＣｕＣｌ（０．３２０ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（６．５２ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）の混合物に３－クロロ－３－メチルブチ－１－イン（３．６３ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間攪拌した。氷水を使用して反応を中断した後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝６：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（７．００ｇ、８６％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ３．３１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．１８（１Ｈ，ｓ），２．４５（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），１．３９（９Ｈ，ｓ），１．３０（６Ｈ，ｓ）。

【０２８８】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ヒドロキシ－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２８９】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メチルブト－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油として標題化合物（３１％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ５．０８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．０７（２Ｈ，ｄ，

Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．３０（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），２．４７（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．２９（６Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９０】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２９１】

標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ヒドロキシ－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（定量）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９２】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０２９３】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（２つの段階の間で３０％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｓ），５．１３（２Ｈ，ｓ），３．２４（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），２．３５（４Ｈ，ｓ），１．３８（９Ｈ，ｓ），１．２５（６Ｈ，ｓ）。

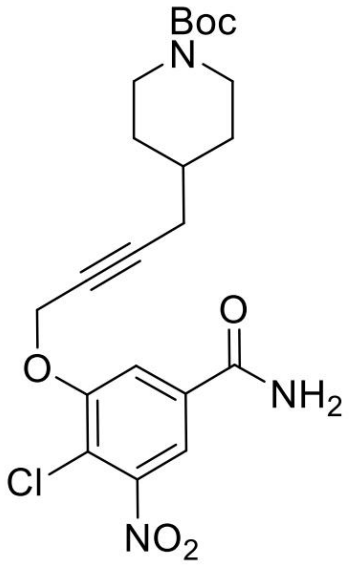
【０２９４】

【０２９５】

中間体２３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２９６】

【化３３】



【０２９７】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０２９８】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネートを使用して、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（９８％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ３．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），２．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），２．６８（２Ｈ，ｓ），２．１３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．７Ｈｚ），１．７１－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．５１（１Ｈ，ｍ），１．３９（９Ｈ，ｓ），１．０７（２Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝１２．９，１１．５，４．４Ｈｚ）。
【０２９９】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３００】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（７３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ５．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．０３（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝５．９，２．２Ｈｚ），３．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ），２．６７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），２．１５（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝６．７，２．２Ｈｚ），１．７２－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．５５（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，１１．３，６．７，３．１Ｈｚ），１．４１（９Ｈ，ｓ），１．１３－０．９８（２Ｈ，ｍ）。
【０３０１】
段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３０２】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベ

ンゾエートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２：１～１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）；δ８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．００－４．９４（１Ｈ，ｍ），４．９０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．０８（２Ｈ，ｂｒｓ），３．９７（３Ｈ，ｓ），２．６７－２．６０（２Ｈ，ｍ），２．１８－２．１６（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．６７（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．１４－１．０４（２Ｈ，ｍ）。

【０３０３】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－イトロフェノキシ）ブト－２－イン－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３０４】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ＝７：３～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（２つの段階の間で５１％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．００－４．９４（１Ｈ，ｍ），４．９２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．０５（２Ｈ，ｂｒｓ），２．６７－２．６０（２Ｈ，ｍ），２．２０－２．１９（２Ｈ，ｍ），１．６５－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．１４－１．０４（２Ｈ，ｍ）。

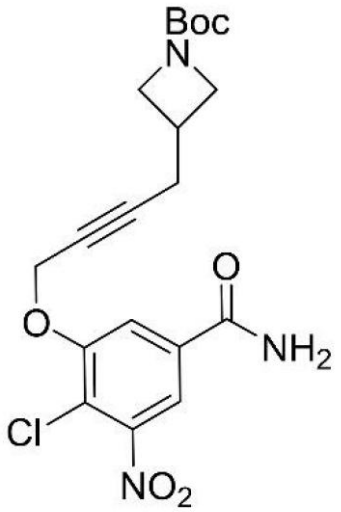
【０３０５】

【０３０６】

中間体２４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３０７】

【化３４】



【０３０８】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３０９】

０℃でＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエ

チル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２５．０ｇ、１０９ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＢＨ$_4$（１９１ｍＬ、３８２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を用いて反応を中断させた後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、無色油として標題化合物（２０．０ｇ、９１％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ４．０２（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．７６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１９．７，６．２Ｈｚ），３．６４－３．５７（３Ｈ，ｍ），２．７１－２．５６（１Ｈ，ｍ），１．８８－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１０】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３１１】

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２０．０ｇ、９９．４ｍｍｏｌ）とＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペリオジナン（８４．３ｇ、１９９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間攪拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加えた後、混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭで洗浄した。ろ液を真空で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（１０．０ｇ、５０％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ），３．７４－３．４２（４Ｈ，ｍ），２．８５－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｓ），１．４３（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１２】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３１３】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソエチル）アゼチジン－１－カルボキシレートおよびジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネートを使用して、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（６０％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．０６－３．９７（２Ｈ，ｍ），３．６９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．３Ｈｚ），２．４４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．７Ｈｚ），１．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１４】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３１５】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝７：３）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（３１％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），４．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．６８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ），２．７４－２．６３（１Ｈ，ｍ），２．４７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝６．８，２．２Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１６】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３１７】

標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として標題化合物（粗質）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３９．０［Ｍ－９９］$^+$。

【０３１８】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０３１９】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（２つの段階の間で２６％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｓ），５．０８（２Ｈ，ｓ），３．８３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．４６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．６７－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．５２（２Ｈ，ｓ），１．３３（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２４．０［Ｍ－９９］$^+$。

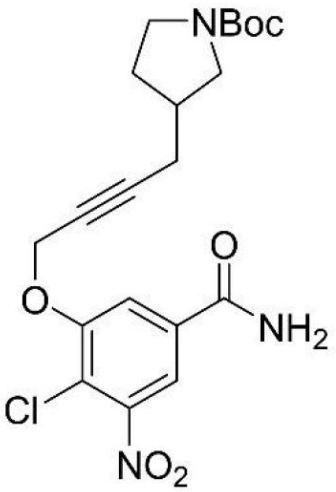
【０３２０】

【０３２１】

中間体２５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３２２】

【化３５】



【０３２３】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（Ｅ）－２－メトキシエテニル］ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３２４】

室温でＴＨＦ（１８０ｍＬ）中のＫＯ^{t}－Ｂｕ（２０．３ｇ、１８１ｍｍｏｌ）の混合物に（メトキシメチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファンクロライド（６２．１ｇ、１８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。室温でｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（１８．０ｇ、９０．３ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を用いて反応を中断した後、混

合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色液体として標題化合物（６．３０ｇ、３１％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，８．５Ｈｚ），３．６０（１Ｈ，ｓ），３．５２（２Ｈ，ｓ），３．２７（１Ｈ，ｓ），２．９３（１Ｈ，ｓ），２．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１．９８（１Ｈ，ｄｄｄｑ，Ｊ＝１５．５，９．４，６．６，２．９Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２５】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３２６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－［（Ｅ）－２－メトキシエテニル］ピロリジン－１－カルボキシレート（７．１０ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）とギ酸（２８ｍＬ）の混合物を室温で４０分間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した後、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、黄色油として標題化合物（５．００ｇ、７５％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．７９（１Ｈ　ｔ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），３．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，７．０Ｈｚ），３．４５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，８．２，３．８Ｈｚ），３．３４－３．２６（１Ｈ，ｍ），２．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，７．６Ｈｚ），２．６８－２．５１（３Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｄｔｄ，Ｊ＝１０．２，６．６，３．８Ｈｚ），１．６１－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２７】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３２８】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレートおよびジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネートを使用して、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。黄色油として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，７．１Ｈｚ），３．３９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１５．１，７．４，３．４Ｈｚ），３．２４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．９，７．７Ｈｚ），２．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，７．４Ｈｚ），２．３０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．１Ｈｚ），２．２１（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝６．９，２．５Ｈｚ），２．００－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．６８－１．５９（１Ｈ，ｍ），１．３９（９Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３２９】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３３０】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝７：３）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（２つの段階の間で５０％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．５６－３．４１（２Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．９，７．８Ｈｚ），３．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，６．８Ｈｚ），２．４３－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．３４－２．２７（１Ｈ，ｍ），２．０７－１．９５（２Ｈ，ｍ），１．６９（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝

１２．７，８．０Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３３１】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３３２】

標題化合物を、メチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートおよびｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物（定量）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．１６（２Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．２６－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．０９（１Ｈ，ｍ），２．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．２Ｈｚ），２．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），２．２９－２．２０（１Ｈ，ｍ），１．９１－１．８２（１Ｈ，ｍ），１．５７－１．４７（１Ｈ，ｍ），１．３６（９Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）。

【０３３３】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０３３４】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（７３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），３．３６－３．３３（１Ｈ，ｍ），３．３０－３．２５（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．０９（１Ｈ，ｍ），２．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．８Ｈｚ），２．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．２８－２．２４（１Ｈ，ｍ），１．８８－１．８６（１Ｈ，ｍ），１．５６－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。

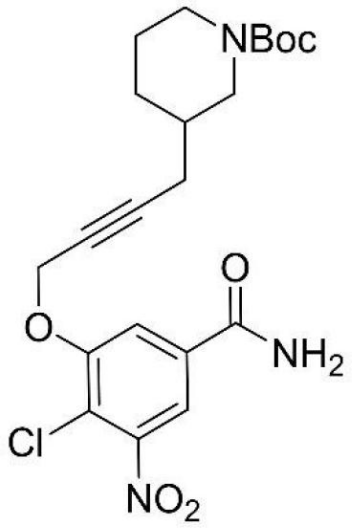
【０３３５】

【０３３６】

中間体２６：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３３７】

【化３６】



【０３３８】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（Ｅ）－２－メトキシエテニル］ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３３９】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレートおよび（メトキシメチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファンクロライドを使用して、中間体２５（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（６３％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３４０】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３４１】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－［（Ｅ）－２－メトキシエテニル］ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体２５（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。黄色油として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），３．９１－３．７８（２Ｈ，ｍ），２．８９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，１０．６，３．３Ｈｚ），２．６７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），２．４１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，６．６，１．７Ｈｚ），２．３０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，７．１，２．１Ｈｚ），２．１０（１Ｈ，ｔｔｔ，Ｊ＝１０．４，７．０，３．８Ｈｚ），１．８５（１Ｈ　ｄｄｔ，Ｊ＝１３．２，５．３，３．８Ｈｚ），１．６４（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１２．９，４．１Ｈｚ），１．５５－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．２０（１Ｈ，ｄｔｄ，Ｊ＝１４．０，１０．４，４．０Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３４２】
段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３４３】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネートを使用して、中間体１２（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。黄色油として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．０５－３．９８（１Ｈ，ｍ），３．８９（１Ｈ，ｄｔｔ，Ｊ＝１３．２，４．１，１．４Ｈｚ），２．７９（１

Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，１１．２，３．２Ｈｚ），２．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．１，１０．１Ｈｚ），２．１７－２．１１（２Ｈ，ｍ），１．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），１．８８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１３．１，３．９Ｈｚ），１．６８（３Ｈ，ｄｄｔ，Ｊ＝１８．０，１４．２，８．１，４．１Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．２５（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．８，１３．１，８．５，３．３Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４４】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３４５】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝４：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として標題化合物（３つの段階の間で１６％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．２５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），４．０５－３．９６（１Ｈ，ｍ），３．９３－３．７８（１Ｈ，ｍ），２．７９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，１１．１，３．２Ｈｚ），２．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．１，１０．１Ｈｚ），２．１７（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝６．８，２．２Ｈｚ），１．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ），１．６６（２Ｈ，ｄｔｔ，Ｊ＝１５．０，７．５，３．７Ｈｚ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．４３－１．３２（１Ｈ，ｍ），１．３２－１．１５（１Ｈ，ｍ），０．９２（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝２５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４６】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３４７】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ヒドロキシブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよびメチル４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロベンゾエートを用いて、中間体１２（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝３：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として標題化合物を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．１４（２Ｈ，ｓ），３．９０（３Ｈ，ｓ），３．７３－３．７０（２Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｓ），２．１９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），１．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．５２－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．３８（１Ｈ，ｓ），１．３５（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６７．１［Ｍ－９９］$^{+}$。

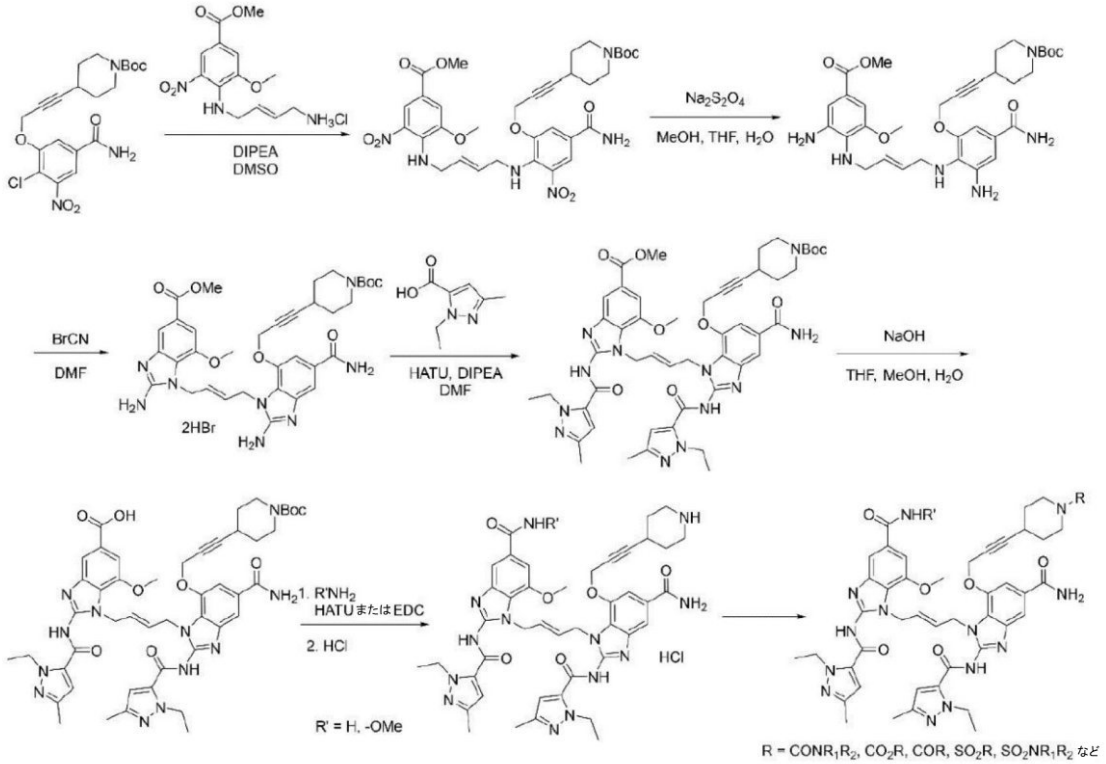
【０３４８】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３４９】

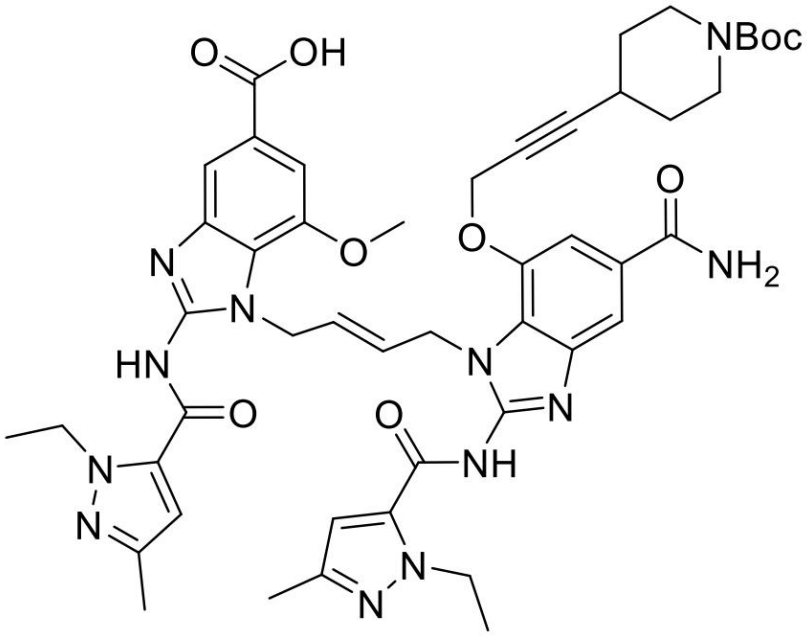
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、中間体１２（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色泡として標題化合物（２つの段階の間で３４％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．２４（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｓ），５．１０（２Ｈ，ｓ），３．８０－３．７３（２Ｈ，ｍ），２．６８－２．６３（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．１８（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．６８（１Ｈ，ｍ），１．５４－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．３８（９Ｈ，ｓ），１．２７－１．２４（１Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ

＝３５２．０［Ｍ－９９］$^{+}$。
【０３５０】
【０３５１】
【化３７】



【０３５２】
実施例
実施例１：（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸
【０３５３】

【化３８】



【０３５４】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３５５】
ＤＭＳＯ（４．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１５、０．３８８ｇ、０．８８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．７７４ｍＬ、４．４３ｍｍｏｌ）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１、０．５８８ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃で３時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を$NH-SiO_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（０．２６５ｇ、４３％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９６（２Ｈ，ｍ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），５．５９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），４．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．１０（４Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．４７－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．０７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．６６（１Ｈ，ｍ），１．６８－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．３７（１１Ｈ，ｍ）。
【０３５６】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）－アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０３５７】

０℃でＭｅＯＨ（７．５ｍＬ）とＴＨＦ（５．８ｍＬ）の混合物中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロ－フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２６５ｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５．８ｍＬ）中の次亜硫酸ナトリウム（０．９２７ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、淡褐色の固体として標題化合物（０．１９５ｇ、８１％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５８】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド

【０３５９】

室温でＤＭＦ（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１９５ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）の溶液にシアン酸ブロマイド（８１．０ｍｇ、０．７６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、７０℃で１時間加熱した。真空で濃縮した後、残渣をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化により精製した。固体をろ過により収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色の固体として標題化合物（０．２３０ｇ、８９％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６０】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０３６１】

室温でＤＭＦ（２．７ｍＬ）中のメチル（Ｅ）－２－（ブロモ－ｌ５－アザニル）－１－（４－（２－（ブロモ－ｌ５－アザニル）－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート（０．２３０ｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（９２．０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（０．２２７ｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２８４ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をＤＣＭに溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。分離した有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９５：５：０．１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（０．１０２ｇ、３つの段階の間で２８％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９６（２Ｈ，ｍ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），５

．５９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），４．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），４．１０（４Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．４７－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．０７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．６６（１Ｈ，ｍ），１．６８－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．３７（１１Ｈ，ｍ）。

【０３６２】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０３６３】

室温でＭｅＯＨ（０．３０ｍＬ）とＴＨＦ（０．３０ｍＬ）と水（０．３０ｍＬ）の混合物中のメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート（４５．０ｍｇ、０．０４７０ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（２８．０ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、室温まで冷却した。真空で濃縮した後、残渣をｐＨ２までクエン酸で酸性化した。沈殿した固体をろ過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（３８．０ｍｇ、８６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．８９（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），５．９０－５．８７（２Ｈ，ｍ），４．９１（ｓ，４Ｈ），４．６８（ｓ、２Ｈ）、４．５３（４Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、３．６５（３Ｈ、ｓ）、３．４５－３．４２（２Ｈ、ｍ）、２．９３－２．９０（２Ｈ、ｍ）、２．１５－２．１３（１Ｈ、ｍ）、２．１０および２．０８（６Ｈ、ｓ＋ｓ）、１．５４（２Ｈ、ｂｒｓ）、１．３４（９Ｈ、ｓ）、１．２９－１．２２（８Ｈ、ｍ）。

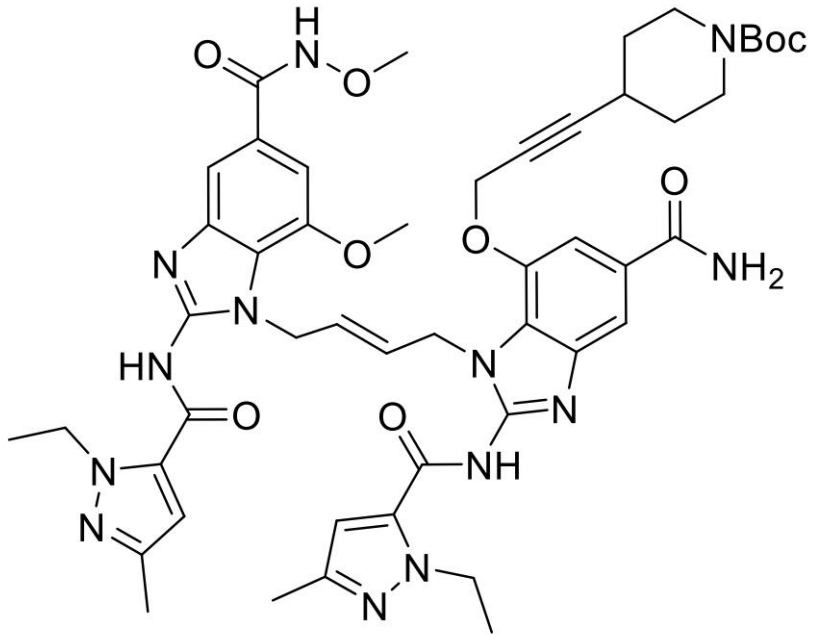
【０３６４】

【０３６５】

実施例２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１－（４－（２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－５－（メトキシカルバモイル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３６６】

【化３９】



【０３６７】

室温でＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸（実施例１、３８．０ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）の溶液にｏ－メチルヒドロキシルアミンヒドロクロライド（１７．０ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３９．０ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（６．１６ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０３５０ｍＬ、０．２０１ｍｍｏｌ）を連続的に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合物で希釈した後、混合物を水に続いて塩水で洗浄した後、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：０．１～９０：１０：０．１）上でカラムクロマトグラフィーに続いて、ヘキサン／アセトンから再結晶化により精製し、淡褐色の固体として標題化合物（１０．０ｍｇ、２６％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．７４（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．５７（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６５（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．６３（３Ｈ，ｓ），３．５０－３．４２（２Ｈ，ｍ），２．９３－２．８４（２Ｈ，ｍ），２．４４（１Ｈ，ｓ），２．１１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），１．６０－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．３４（１１Ｈ，ｓ），１．３０－１．２３（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６８】

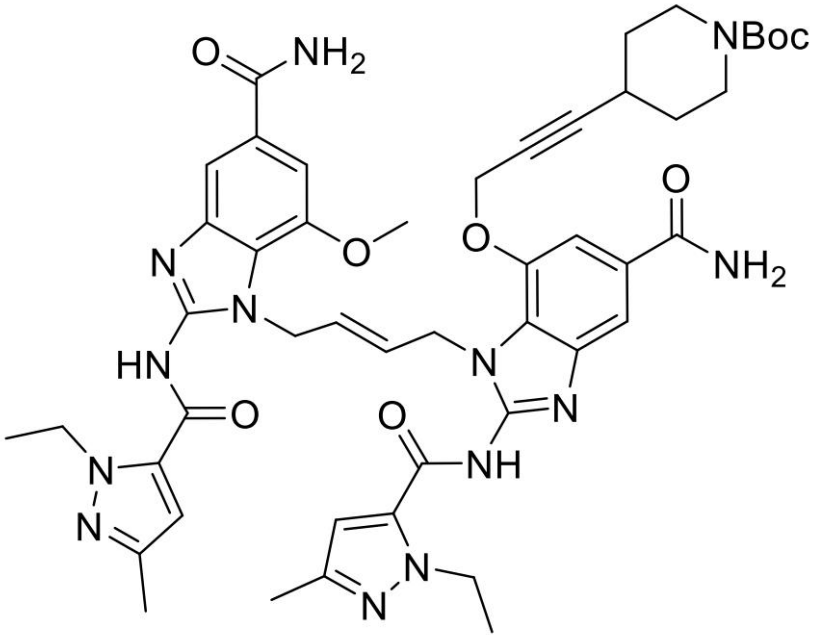
【０３６９】

実施例３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）

－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３７０】

【化４０】



【０３７１】

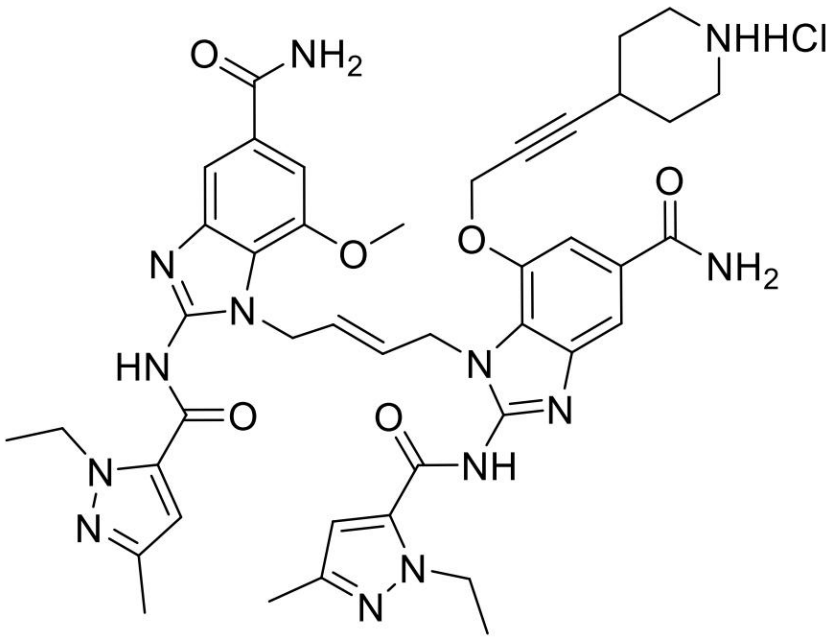
ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸（実施例１、２０．０ｍｇ、０．０２１０ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（１１．３ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２．１ｍｇ、０．０３２０ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（０．０１１０ｍＬ、０．０６３０ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で２時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（１２．４ｍｇ、６２％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．５２（４Ｈ，ｍ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．４６－３．４２（２Ｈ，ｍ），２．４４（１Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），１．５７－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），１．２９－１．２４（１０Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７２】

【０３７３】

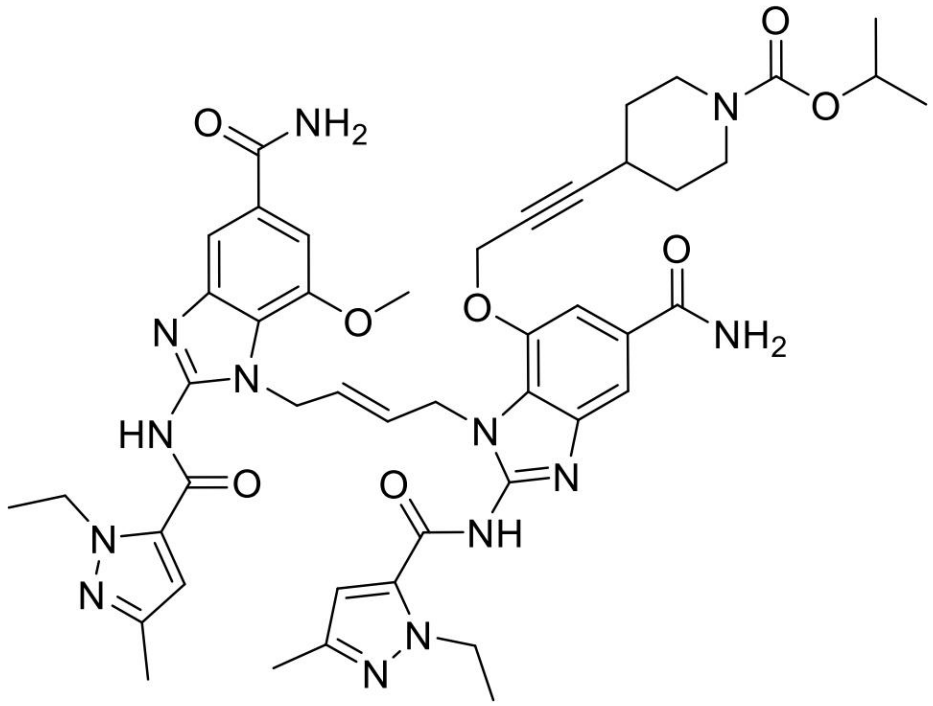
実施例４：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド

【０３７４】
【化４１】



【０３７５】
室温でＤＣＭ（２．５ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例３、４７．０ｍｇ、０．０５００ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ、０．６２２ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留固体をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化により精製した。固体をろ過により収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として標題化合物（３２．０ｍｇ、７３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６９（１Ｈ，ｓ），８．５８（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｓ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），５．９３－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．７３（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．０５－３．０３（２Ｈ，ｍ），２．８４－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．５８（１Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），１．８３－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．６０－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１．３，７．１Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３７６】
【０３７７】
実施例５：イソプロピル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペ

リジン－１－カルボキシレート
【０３７８】
【化４２】

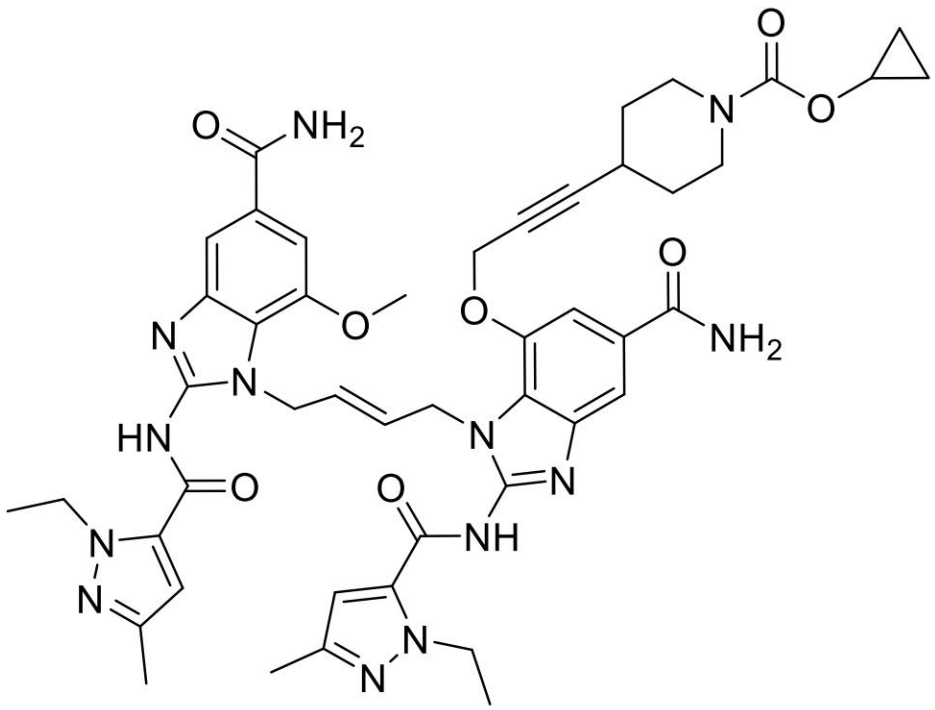


【０３７９】
室温でＤＣＭ（０．９７ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、１７．０ｍｇ、０．０１９０ｍｍｏｌ）の溶液に、イソプロピルカルボノクロリデート（９．６５μＬ、０．０１９０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０．１μＬ、０．０５８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（７．１ｍｇ、４０％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．７８（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７４－４．６８（３Ｈ，ｍ），４．５６－４．５０（４Ｈ，ｄ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．４９－３．４５（２Ｈ，ｍ），２．９５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），２．１４－２．１０（６Ｈ，ｍ），１．５７－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．２７（８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．１３（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３８０】
【０３８１】
実施例６：シクロプロピル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－

１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３８２】

【化４３】



【０３８３】

室温でＤＭＦ（０．２３ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１９．８μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）およびシクロプロピル（４－ニトロフェニル）カーボネート（中間体７、５．０７ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。Et_2Oで処理した後、沈殿した固体をろ過により収集し、SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９７：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体として標題化合物（１５ｍｇ、７２％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５７－４．５０（４Ｈ，ｍ），３．９５－３．９０（１Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．６３－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．１０（１Ｈ，ｍ），２．９６－２．９１（２Ｈ，ｍ），２．４６－２．４２（１Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．５９－１．５１１（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．２６（８Ｈ，ｍ），０．６０－０．５５（４Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８４】

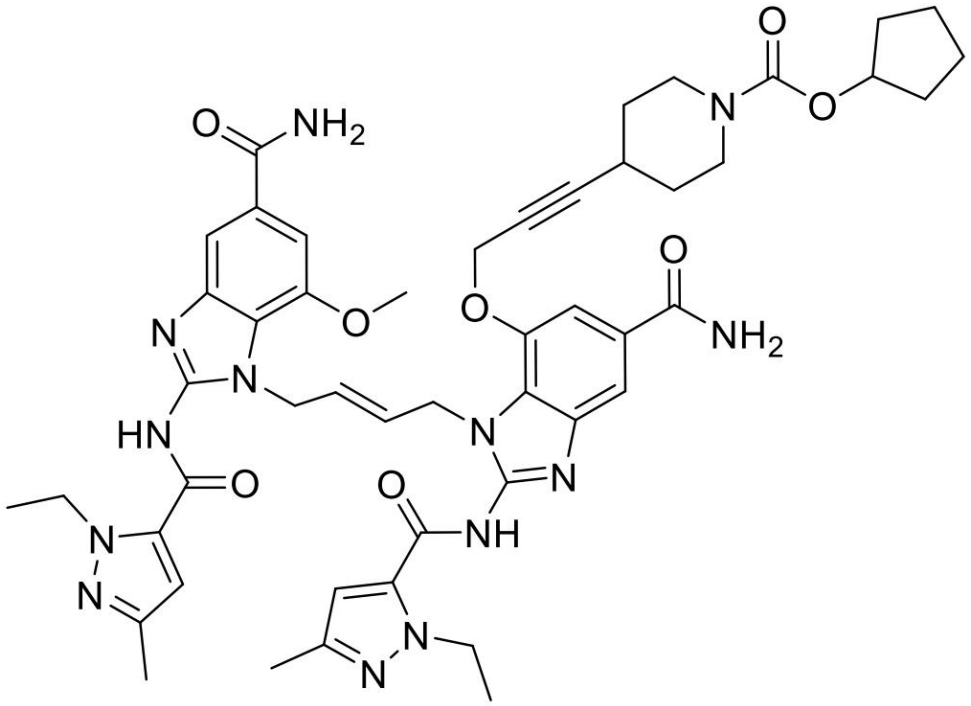
【０３８５】

実施例７：シクロペンチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１

－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３８６】

【化４４】



【０３８７】

室温でＤＭＦ（０．７９ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド（実施例４，２０．０ｍｇ、０．０２４０ｍｍｏｌ）の溶液に、シクロペンチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（実施例９、６．５５ｍｇ、０．０２６０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０２１０ｍＬ、０．１１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断させた後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（２．６ｍｇ、１１％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），７．３６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），５．９０－５．８７（２Ｈ，ｍ），４．９１（５Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），３．６９（３Ｈ，ｓ），２．９７－２．９２（２Ｈ，ｍ），２．５２（１Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），１．７４（２Ｈ，ｓ），１．５５－１．４８（８Ｈ，ｍ），１．２７（８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８８】

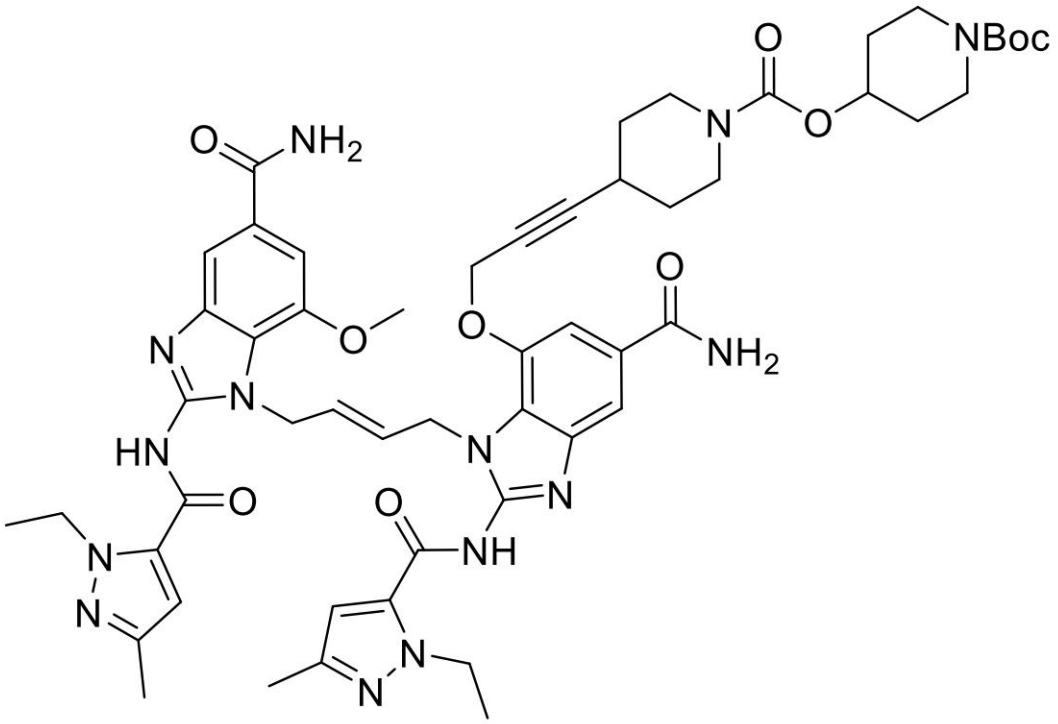
【０３８９】

実施例８：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル（Ｅ）－４－

（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３９０】

【化４５】



【０３９１】

室温でＤＭＦ（０．５７ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、５０．０ｍｇ、０．０５７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（４９．６μＬ、０．２８４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体８、２０．８ｍｇ、０．０５７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（３２ｍｇ、５３％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．７６（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６７（３Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．４９－３．４４（４Ｈ，ｍ），３．２３－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．０４－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．７４－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．６０－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．４５－１．４１（２Ｈ，ｍ），１．３８（１１Ｈ，ｓ），１．２７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：

ｍ／ｚ＝１０７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

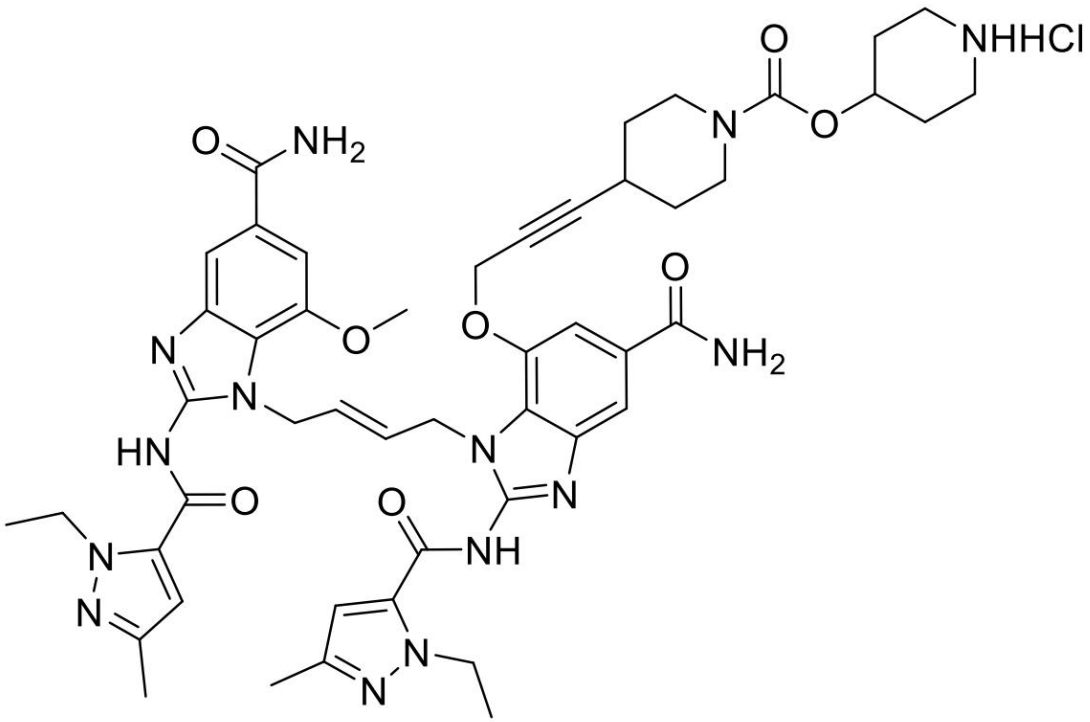
【０３９２】

【０３９３】

実施例９：ピペリジン－４－イル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートヒドロクロライド

【０３９４】

【化４６】



【０３９５】

室温でＤＣＭ（０．９３ｍＬ）中、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例８、２０．０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ、２３３μＬ、０．９３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留固体をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化した。固体をろ過により収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として標題化合物（１０ｍｇ、５３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．７４（２Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｓ），７．３９（３Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．７９－４．７４（１Ｈ，ｍ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．０８（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２２．９Ｈｚ），２．６７－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ）

，１．９７－１．９１（２Ｈ，ｍ），１．７６－１．６８（２Ｈ，ｍ），１．６０－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．２６（９Ｈ　ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

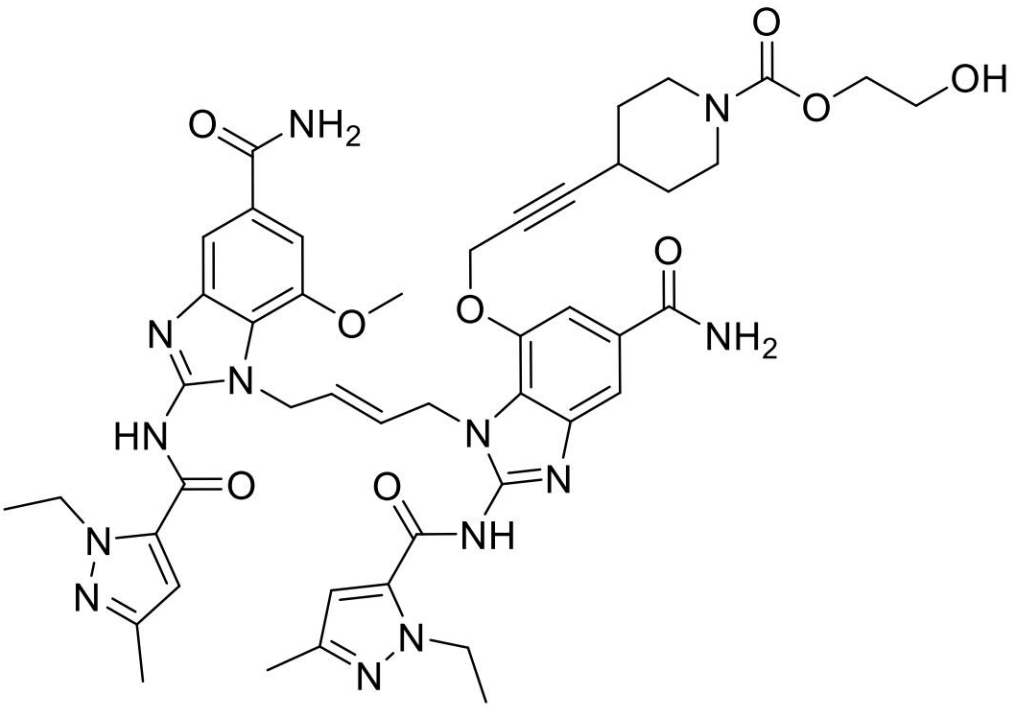
【０３９６】

【０３９７】

実施例１０：２－ヒドロキシエチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３９８】

【化４７】



【０３９９】

段階Ａ：２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４００】

室温でＤＭＦ（２．０ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド（実施例４、５０．０ｍｇ、０．０５９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（０．０４１０ｍＬ、０．２９６ｍｍｏｌ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（中間体１０、４０．０ｍｇ

、０．１１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を使用して反応を中断させた後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（３２ｍｇ、５１％）を提供した。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ）：δ１２．８４（２Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），５．９１－５．８７（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．９９－３．９９（２Ｈ，ｍ），３．６９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），２．９８－２．９８（２Ｈ，ｍ），２．０９（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），１．５６－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．２７（８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），０．８０（９Ｈ，ｓ）、－０．０２（６Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０４６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０１】

【０４０２】

段階Ｂ：２－ヒドロキシエチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４０３】

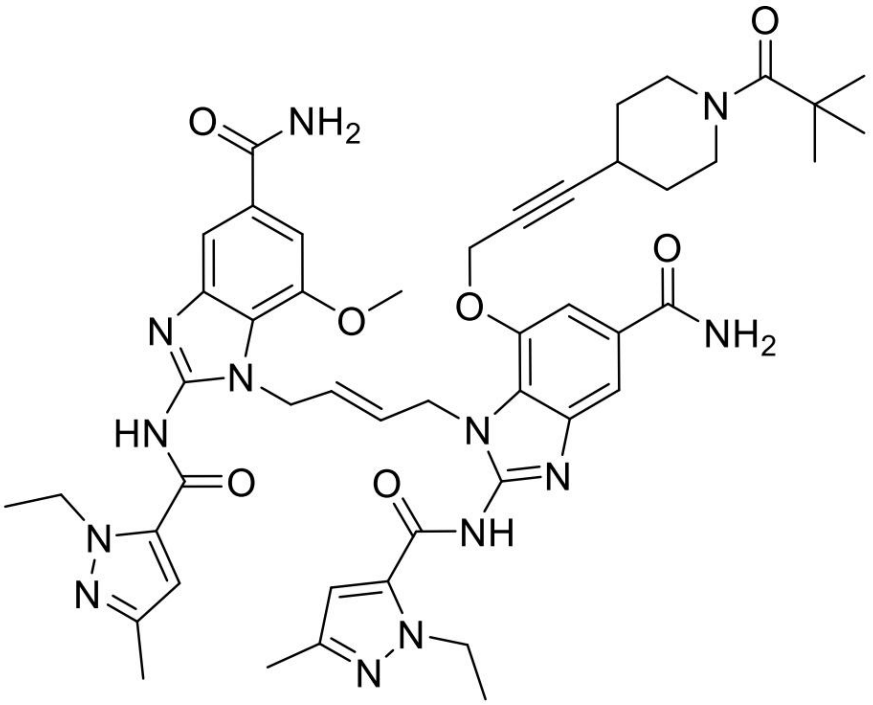
室温でＤＣＭ（０．９５ｍＬ）中、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０．０ｍｇ、０．０２９０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．０３６０ｍＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。沈殿した固体をＤＣＭ／ヘキサンで懸濁させ、ろ過により収集した。固体をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（８．０ｍｇ、２９％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．００（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．３７（３Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），５．８９－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９２－４．９１（４Ｈ，ｍ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），３．９５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．５９（２Ｈ，ｓ），２．９７－２．９７（２Ｈ，ｍ），２．４６－２．４６（１Ｈ，ｍ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１．５８－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．２８（８Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０４】

【０４０５】

実施例１１：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－ピバロイルピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４０６】
【化４８】

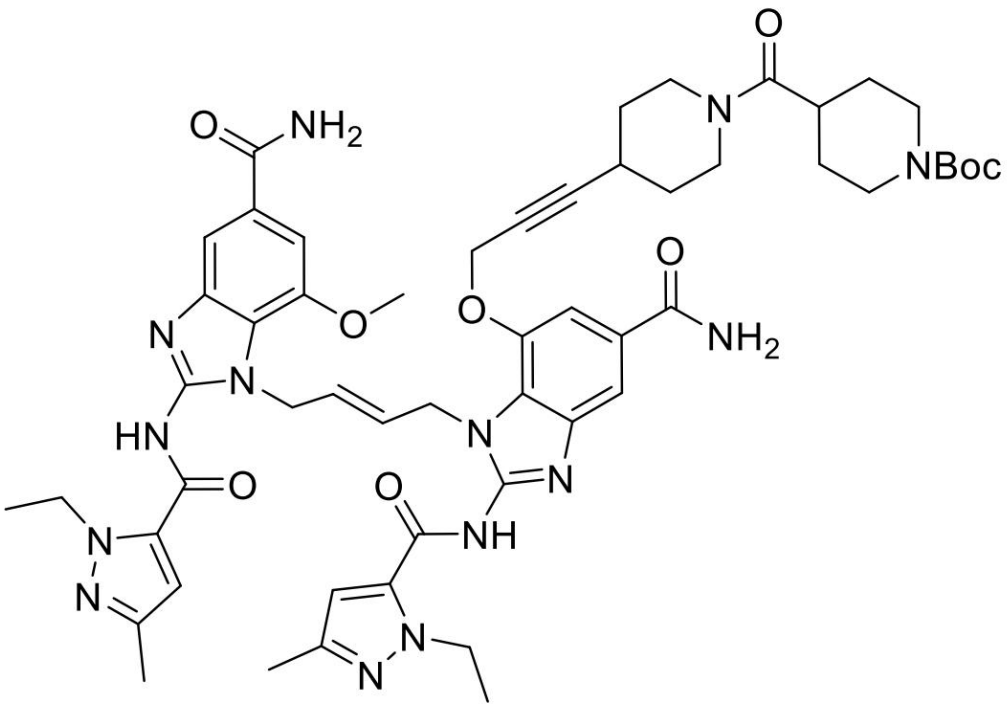


【０４０７】
室温でＤＭＦ（０．８５ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、１５．０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液にピバロイルクロライド（３．１３μＬ、０．０２６０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８．９３μＬ、０．０５１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（３．８ｍｇ、２４％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８２（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．３４（２Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９３－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．６６－３．５９（５Ｈ，ｍ），３．１０－３．０４（２Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６３－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．２３（８Ｈ，ｍ），１．１０（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４０８】
【０４０９】
実施例１２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキ

サミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４１０】

【化４９】

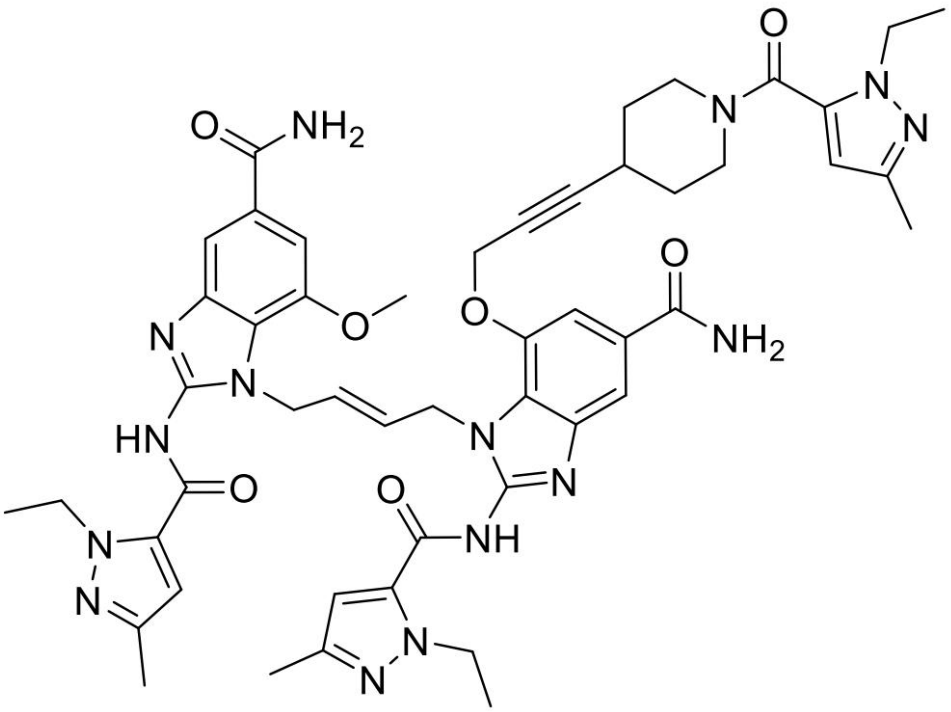


【０４１１】

ＤＭＦ（０．２２ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（６．２５ｍｇ、０．０２７０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８．７１ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０２０ｍＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、６０℃で５時間加熱した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（５．１ｍｇ、２１％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．７９（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．６２（２Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．３１（２Ｈ，ｓ），７．２５（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｓ），５．９１－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．８８（４Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．４９（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．８９－３．８３（２Ｈ，ｍ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．６０－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．１５－２．９３（２Ｈ，ｍ），２．７３－２．６２（３Ｈ，ｍ），２．０７（３Ｈ，ｓ），２．０６（３Ｈ，ｓ），１．９６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．５９－１．４４（４Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．２２（１０Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１２】

【０４１３】
実施例１３：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド
【０４１４】
【化５０】



【０４１５】
ＤＭＦ（０．４５ｍＬ）中の１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（５．２５ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１３．０ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５．２２ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９．５０μＬ、０．０６８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で５分間撹拌した。（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）を加えた後、反応混合物を室温で４０分間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（９．１ｍｇ、４１％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８５（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３９（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．０９（１Ｈ，ｓ），５．９０－５．８６（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．９９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）

，３．６６（３Ｈ，ｓ），３．２４－３．１７（２Ｈ，ｍ），２．５８（１Ｈ，ｓ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．６４－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．４１－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．２８－１．２４（９Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９８０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

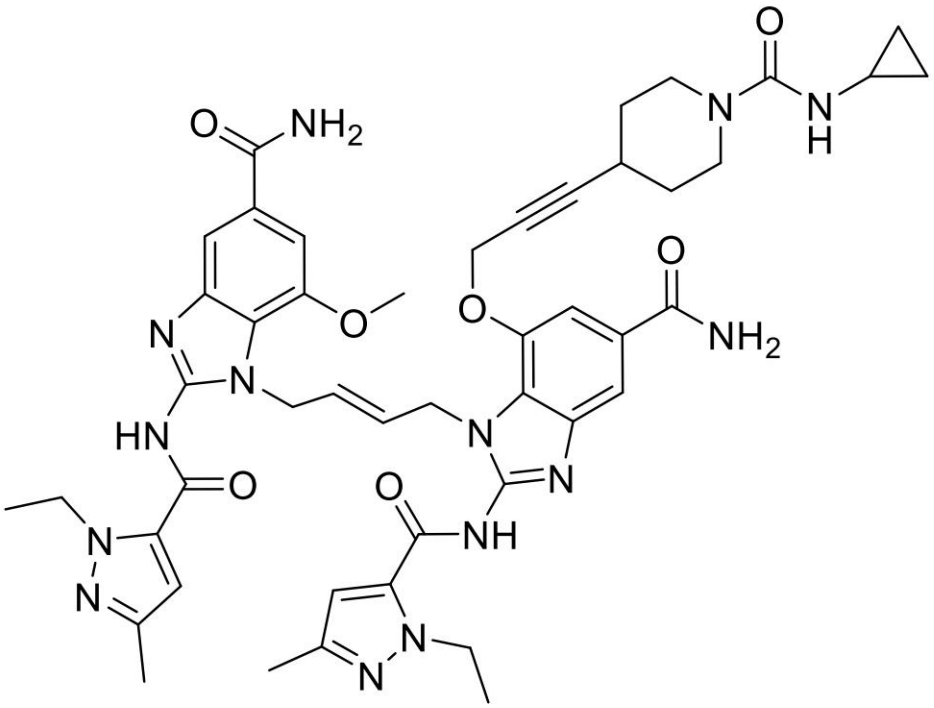
【０４１６】

【０４１７】

実施例１４：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（シクロプロピルカルバモイル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４１８】

【化５１】



【０４１９】

室温でＤＭＦ（０．２３ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０１９８ｍＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルシクロプロピルカルバメート（中間体５、５．０５ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０分間攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物（５．３ｍｇ、２５％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８０（２Ｈ，ｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，

ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），５．９４－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），２．８０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ），２．４６－２．４３（２Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．５３－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．２７（８Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），０．５１－０．４５（２Ｈ，ｍ），０．３４－０．３０（２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

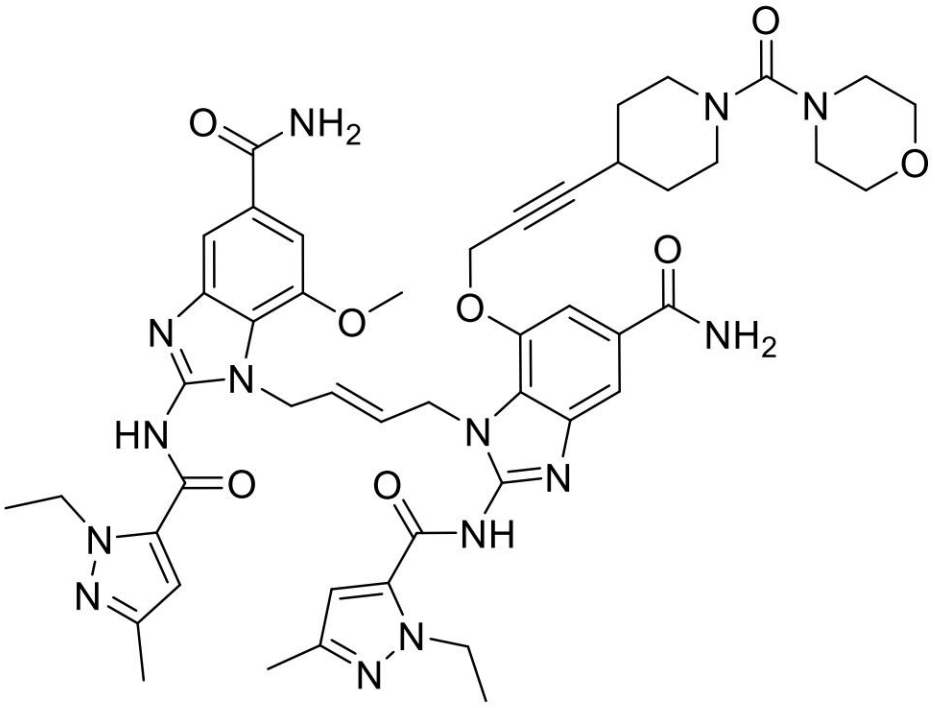
【０４２０】

【０４２１】

実施例１５：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（モルホリン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４２２】

【化５２】



【０４２３】

ＤＭＦ（３９μＬ）中のモルホリン－４－カルボニルクロライド（３．１８μＬ、０．０２７０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７．９２μＬ、０．０５７０ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃まで１．５時間加熱した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製

し、淡褐色の固体として標題化合物（２０ｍｇ、９３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．５０（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），３．２０－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．０２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），２．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．５８－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．２６（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

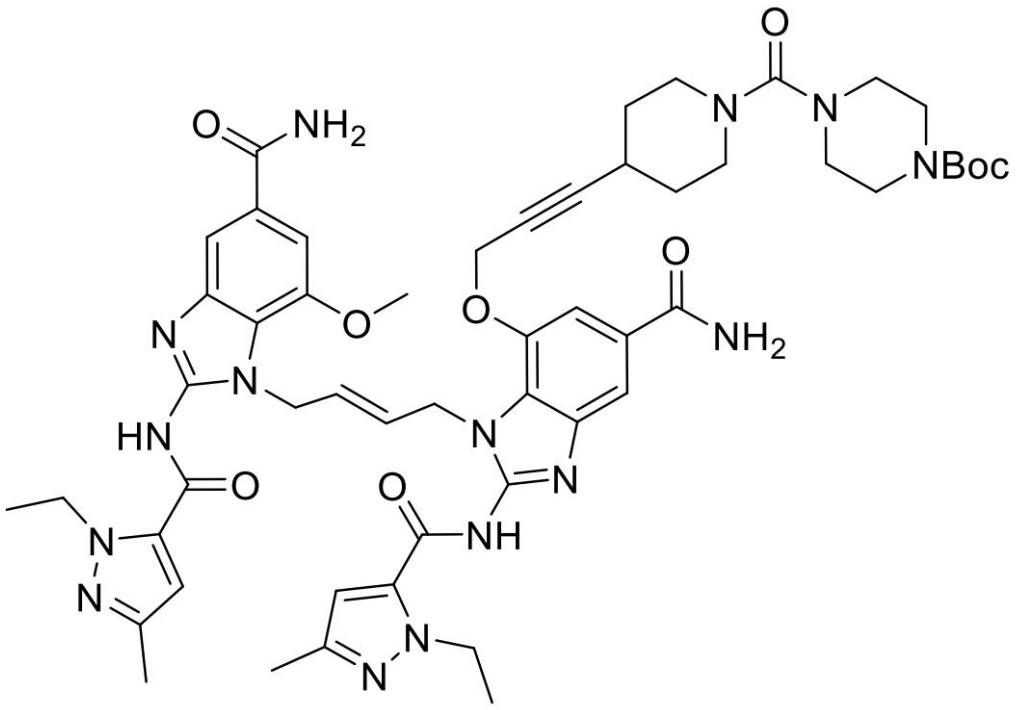
【０４２４】

【０４２５】

実施例１６：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０４２６】

【化５３】



室温でＤＭＦ（０．４５ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、４０．０ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０４０ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）および１－（ｔｅｒｔ－ブチル）４－（４－ニトロフェニル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（中間体６、１６．０ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２４時間撹拌した後、１２０℃で２時間加熱した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ

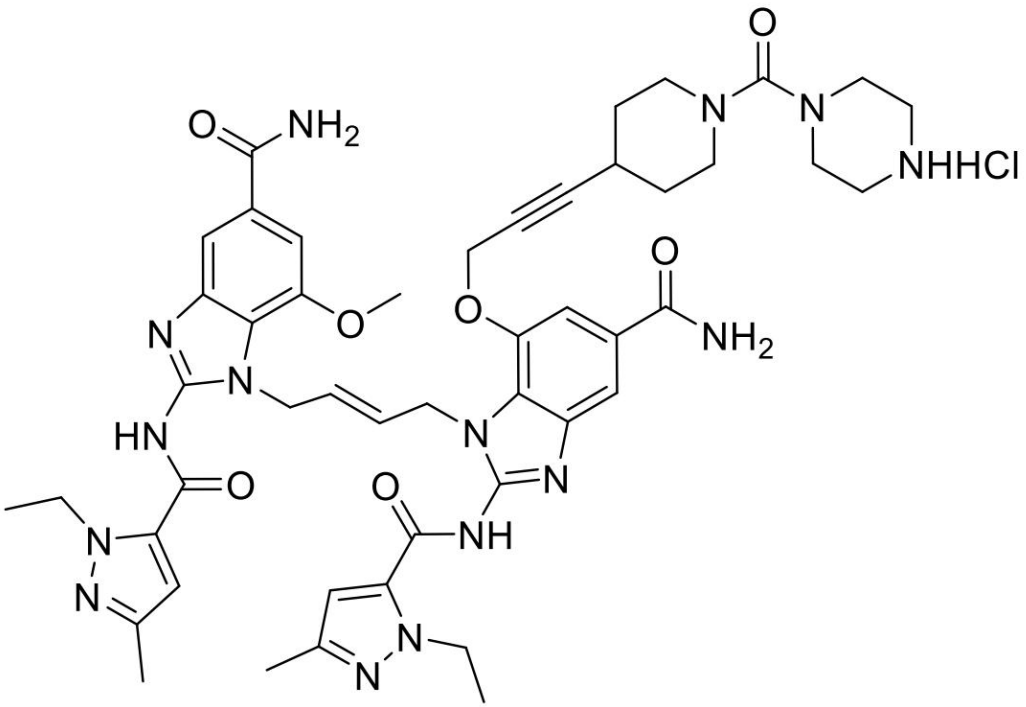
３水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（２５ｍｇ、５３％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８４（２Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），７．３７（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．２６（４Ｈ，ｓ），３．２０－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．００（４Ｈ，ｓ），２．７９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．５８－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３９（９Ｈ，ｓ），１．３２－１．２５（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０５６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２７】

実施例１７：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド

【０４２８】

【化５４】



【０４２９】

室温でＤＣＭ（０．４７ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１６、１０．０ｍｇ、９．４７μｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサ

ン中４Ｍ、０１１８ｍＬ、０．４７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留固体をEt_2Oおよび$MeOH$から再結晶化し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（６．１ｍｇ、６５％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．９２（２Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３８（２Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５６－４．５０（４Ｈ，ｍ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．２２（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．０４（４Ｈ，ｓ），２．８６－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．５４－２．５３（１Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．５８－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．２５（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

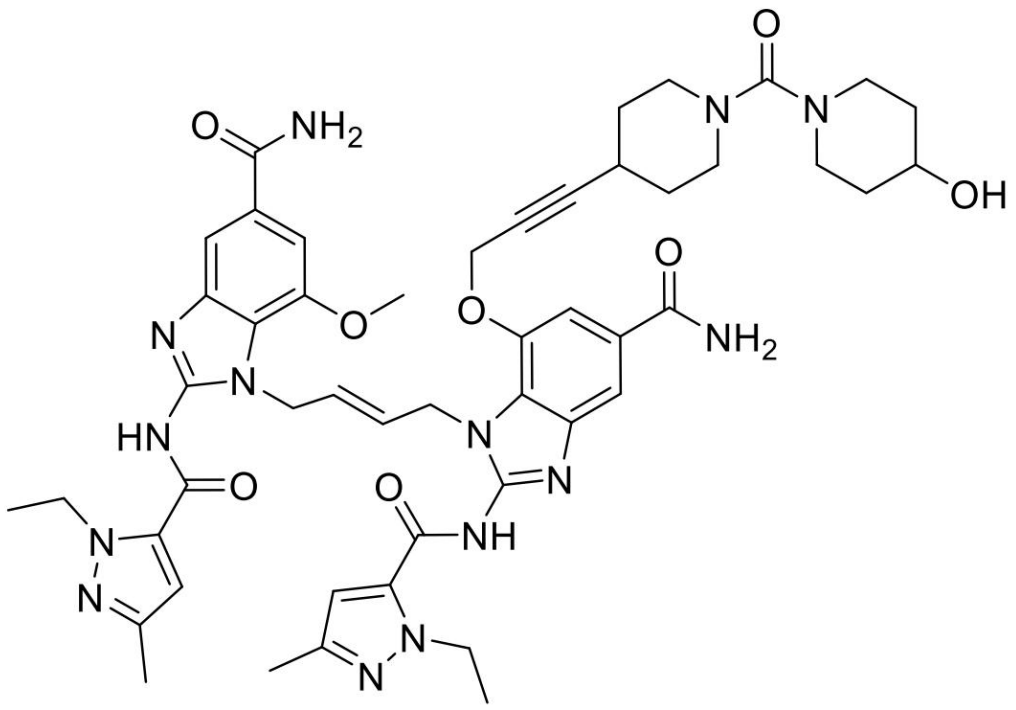
【０４３０】

【０４３１】

実施例１８：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４３２】

【化５５】



【０４３３】

段階Ａ：（Ｅ）－７－（（３－（１－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４３４】
室温でＤＭＦ（０．７３ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、６４．０ｍｇ、０．０７３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０６４ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１１、３０．４ｍｇ、０．０８００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃で一晩攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（１２ｍｇ、１６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．８４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ）７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６９（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），３．８３－３．７７（１Ｈ，ｍ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．２７－３．２３（２Ｈ，ｍ），３．１９－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．８４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），２．７６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），２．４４（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６３－１．５６（４Ｈ，ｍ），１．３２－１．２６（１０Ｈ，ｍ），０．８５（９Ｈ，ｓ），０．０３（６Ｈ，ｓ）

【０４３５】
段階Ｂ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４３６】
室温でＤＣＭ（０．３８ｍＬ）中（Ｅ）－７－（（３－（１－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド（１２．２ｍｇ、０．０１１０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．１４ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。沈殿した固体をＥｔ$_2$ＯおよびＭｅＯＨから再結晶させ、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（７．３ｍｇ、６７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９６－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．２３－３．２６（２Ｈ，ｍ），３．１９－３．１６（２Ｈ，ｍ），２．７８－２．７２（４Ｈ，ｍ），２．４２（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６７－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３４－

１．２１（１０Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

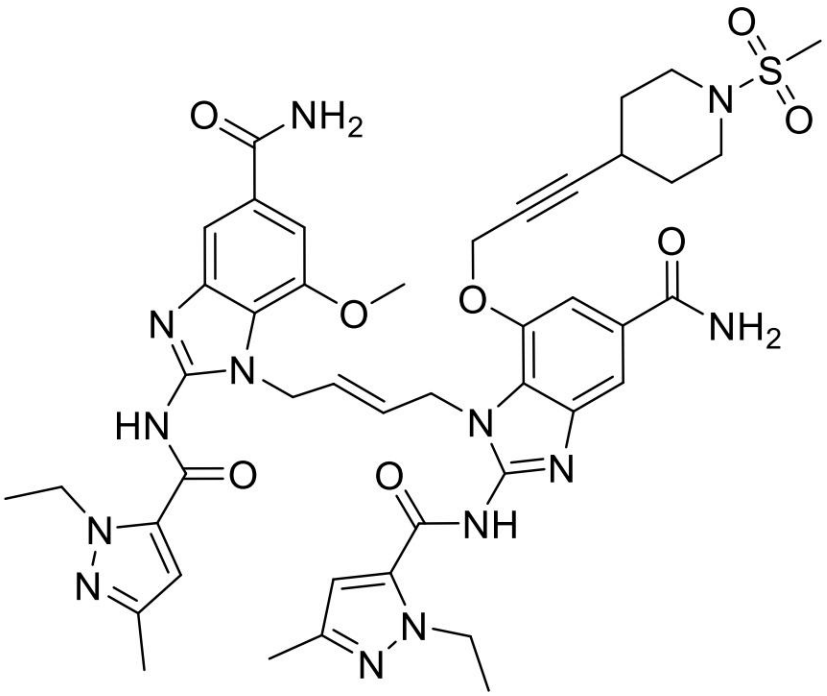
【０４３７】

【０４３８】

実施例１９：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４３９】

【化５６】



【０４４０】

０℃でＤＣＭ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７．０μＬ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液にＭｓＣｌ（３．５４μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を温度で４時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（２．９ｍｇ、１４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３７（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．１７－３．１３（２Ｈ，ｍ），２．７９－２．７６（５Ｈ，ｍ），２．４３－２．４１（１Ｈ，ｍ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．７１－１．６７（２Ｈ，ｍ），１．４６－１．４０（２Ｈ，ｍ）

，１．２８（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

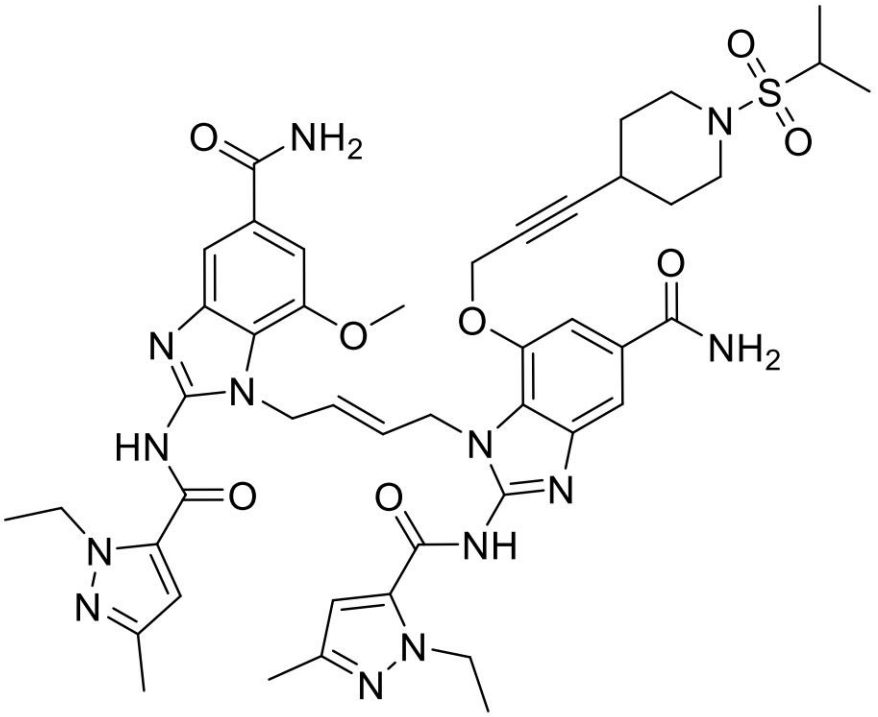
【０４４１】

【０４４２】

実施例２０：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（イソプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４４３】

【化５７】



【０４４４】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液にプロパン－２－スルホニルクロライド（５．０６μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（１．０ｍｇ、５％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６９（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｓ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．２１－３．１１（３Ｈ，ｍ），２．９３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６５－１．６０（２Ｈ，ｍ）

，１．３９－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．１０（３Ｈ，ｓ），１．０９（３Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

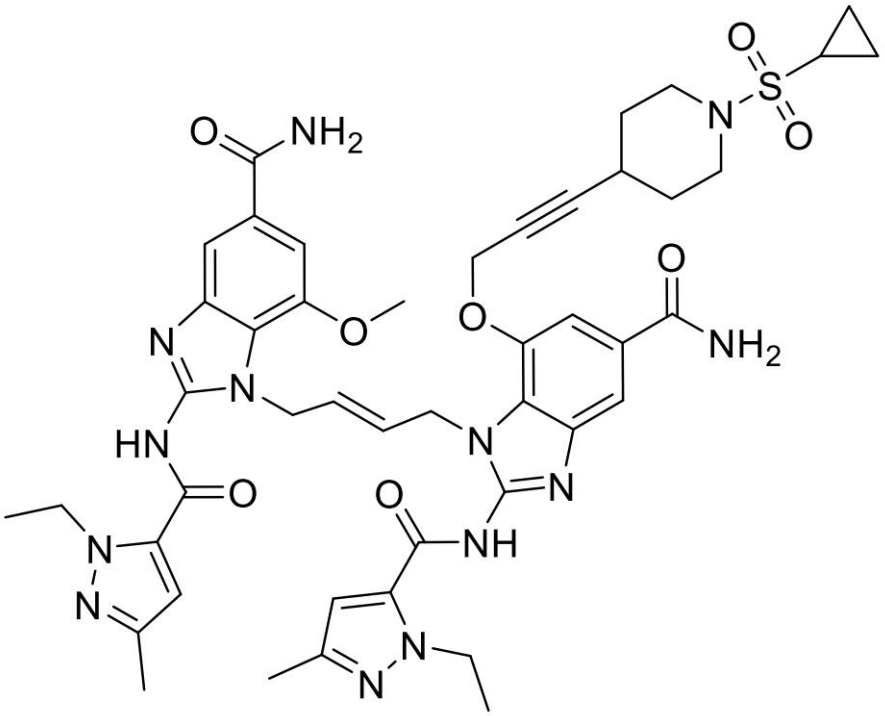
【０４４５】

【０４４６】

実施例２１：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４４７】

【化５８】



【０４４８】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液にシクロプロパンスルホニルクロライド（４．６３μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（１．１ｍｇ、５％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８５（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．６８（３

Ｈ，ｓ），３．１７（２Ｈ，ｓ），２．８６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），２．４６－２．４１（１Ｈ，ｍ），２．３８－２．３２（１Ｈ，ｍ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．７０－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．４６－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．５Ｈｚ），０．８８－０．８４（４Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

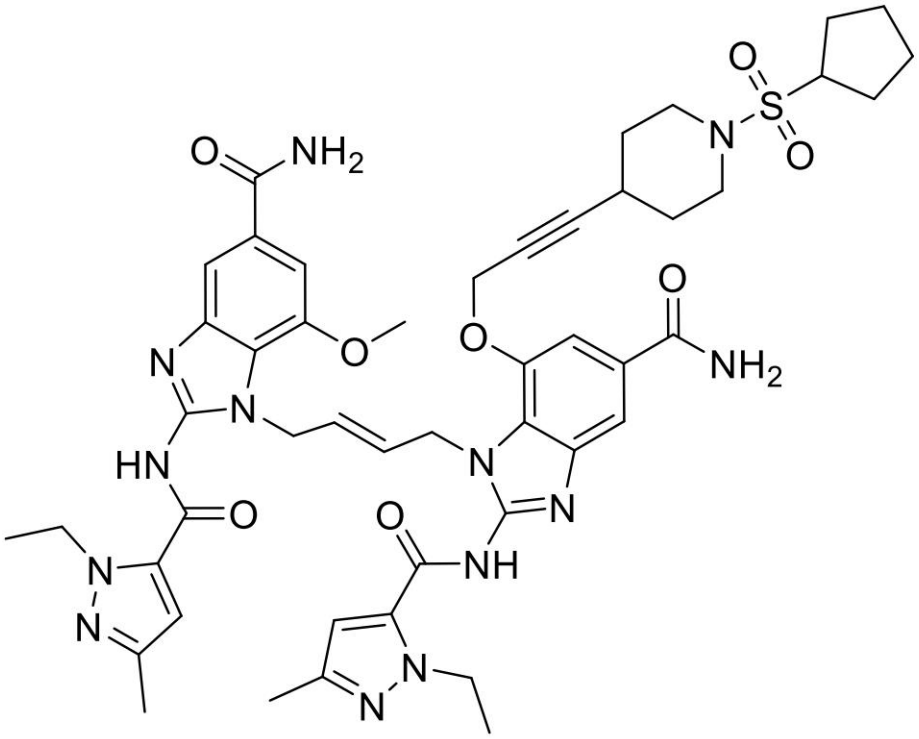
【０４４９】

【０４５０】

実施例２２：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（シクロペンチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４５１】

【化５９】



【０４５２】

室温でＤＭＦ（１．７ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド塩酸（実施例４、１５．０ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０１９０ｍＬ、０．１０７ｍｍｏｌ）およびシクロペンタンスルホニルクロライド（９．３７μＬ、０．０７１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断させた後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（６．７ｍｇ、３８％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８５（

２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．９７－５．８５（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５８－４．５１（４Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．０８（１Ｈ，ｍ），２．９２－２．８７（１Ｈ，ｍ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．７４－１．６８（２Ｈ，ｍ），１．６６－１．５２（６Ｈ，ｍ），１．５０－１．４３（２Ｈ，ｍ），１．４０－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

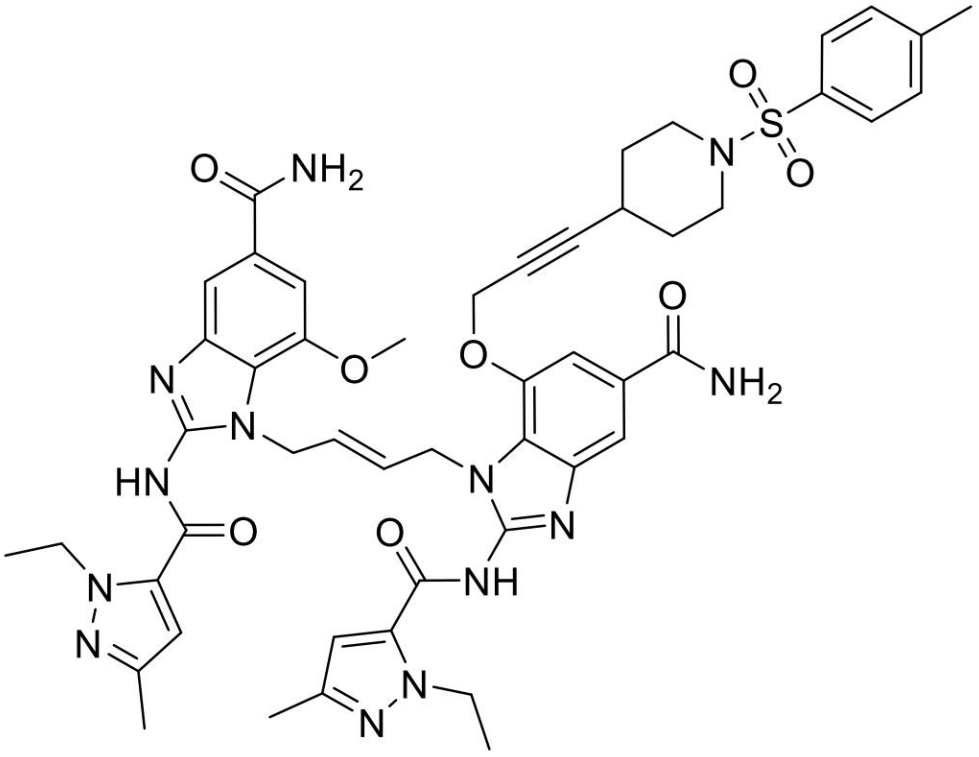
【０４５３】

【０４５４】

実施例２３：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－トシルピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４５５】

【化６０】



【０４５６】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－ＴｓＣｌ（８．６６ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝

９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（９．６ｍｇ、４２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８５（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．５３（１Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｓ），７．３８（２Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），７．２６（１Ｈ，ｓ），６．５７（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），５．８６－５．７３（２Ｈ，ｍ），４．８５（４Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１８．２，４．２Ｈｚ），４．５８－４．４８（６Ｈ，ｍ），３．６２（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．０１（２Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｓ），２．３３（３Ｈ，ｓ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．７１－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．４５－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．２７（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９９８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

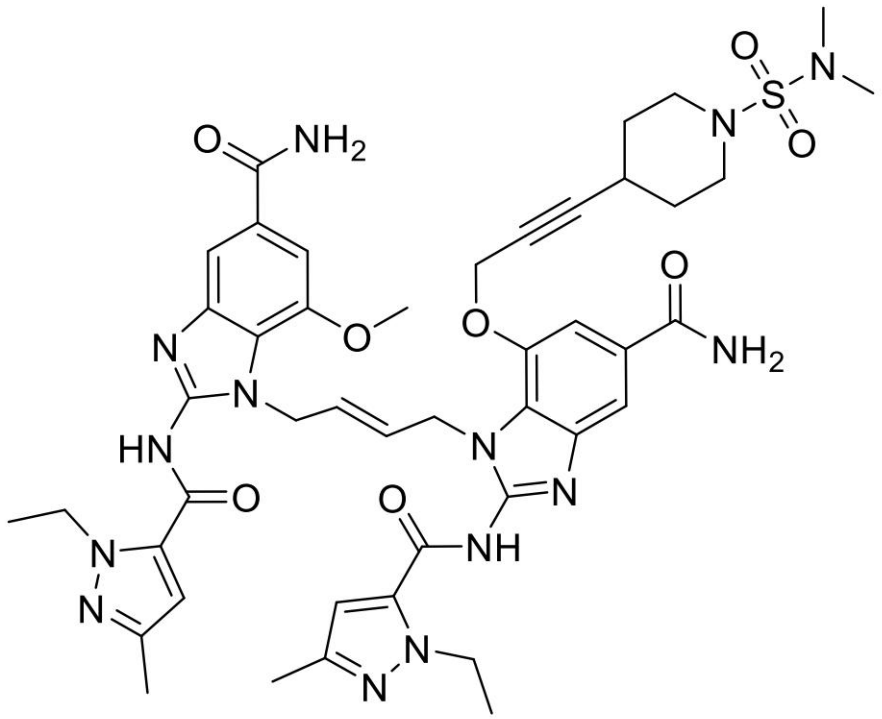
【０４５７】

【０４５８】

実施例２４：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４５９】

【化６１】



【０４６０】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルスルファモイ

ルクロライド（４．８８μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（８．４ｍｇ、３９％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９１－５．８５（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．２６－３．１８（２Ｈ，ｍ），２．８６－２．８０（２Ｈ，ｍ），２．６５（６Ｈ，ｓ），２．４７－２．４２（１Ｈ，ｍ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６８－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．４１－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

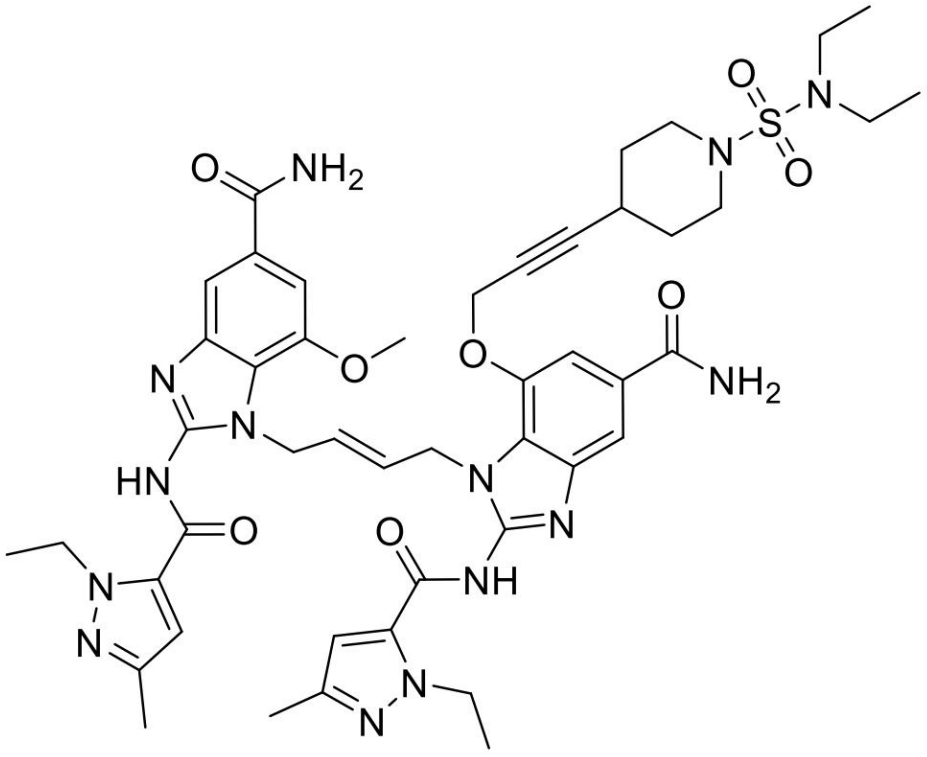
【０４６１】

【０４６２】

実施例２５：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（３－（１－（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４６３】

【化６２】



【０４６４】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－

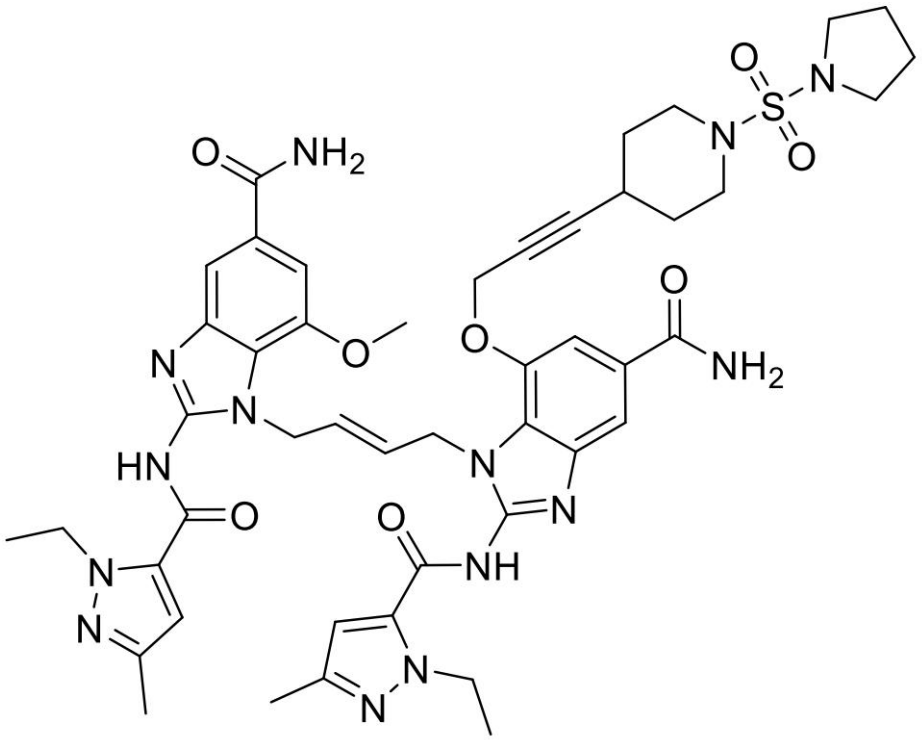
５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルスルファモイルクロライド（５．８３μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（９．４ｍｇ、４２％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．８９－５．８５（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６６（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．０４（６Ｈ，ｍ），２．７２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），２．４６（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６６－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．４２－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．２６（６Ｈ，ｍ），１．０１（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６５】

実施例２６：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４６６】

【化６３】



【０４６７】

０℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ

ール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２０．０ｍｇ、０．０２３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ピロリジン－１－スルホニルクロライド（５．２１μＬ、０．０４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（９．５ｍｇ、４３％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８２（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．１７－３．１４（２Ｈ，ｍ），３．０７（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．８３－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．４４（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．７９－１．７３（４Ｈ，ｍ），１．６６－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．４３－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

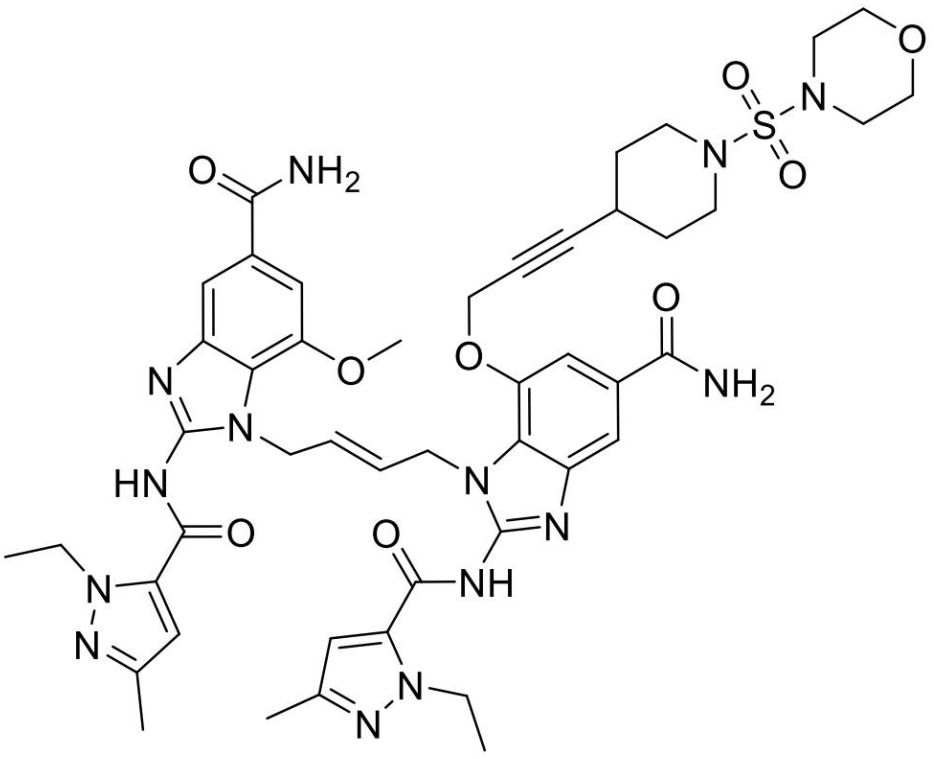
【０４６８】

【０４６９】

実施例２７：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（モルホリノスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０４７０】

【化６４】



【０４７１】

室温でＤＭＦ（１．７ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド（実施例４、１５．０ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（０．０１５０ｍＬ、０．１０７ｍｍｏｌ）およびモルホリン－４－スルホニルクロライド（５．３９μＬ、０．０４４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断させた後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（６．２ｍｇ、３５％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ）：δ１２．８５（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９１－５．８７（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｂｒｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．５３（４Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．５５（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．２４－３．２１（２Ｈ，ｍ），２．９９（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），２．８８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），２．４６（１Ｈ，ｓ），２．１１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．６４－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．３９－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

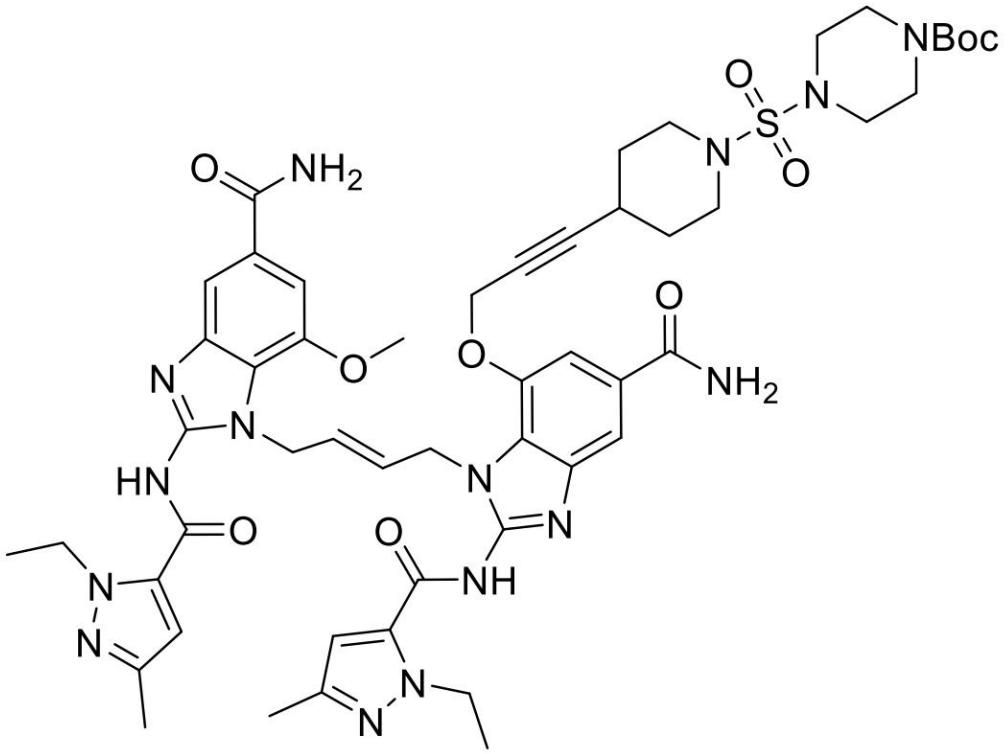
【０４７２】

【０４７３】

実施例２８：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（（４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０４７４】

【化６５】



【０４７５】

０℃でＤＭＦ（０．４１ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、５０．０ｍｇ、０．０５７０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０４０ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロスルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体４、３２．３ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨで希釈した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（４６ｍｇ、７４％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９３－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．６３（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．６３（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．２３（２Ｈ，ｍ），３．０２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），２．８３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．４２（１Ｈ，ｓ），２．１２（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６６－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．４１－１．３５（１１Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７６】

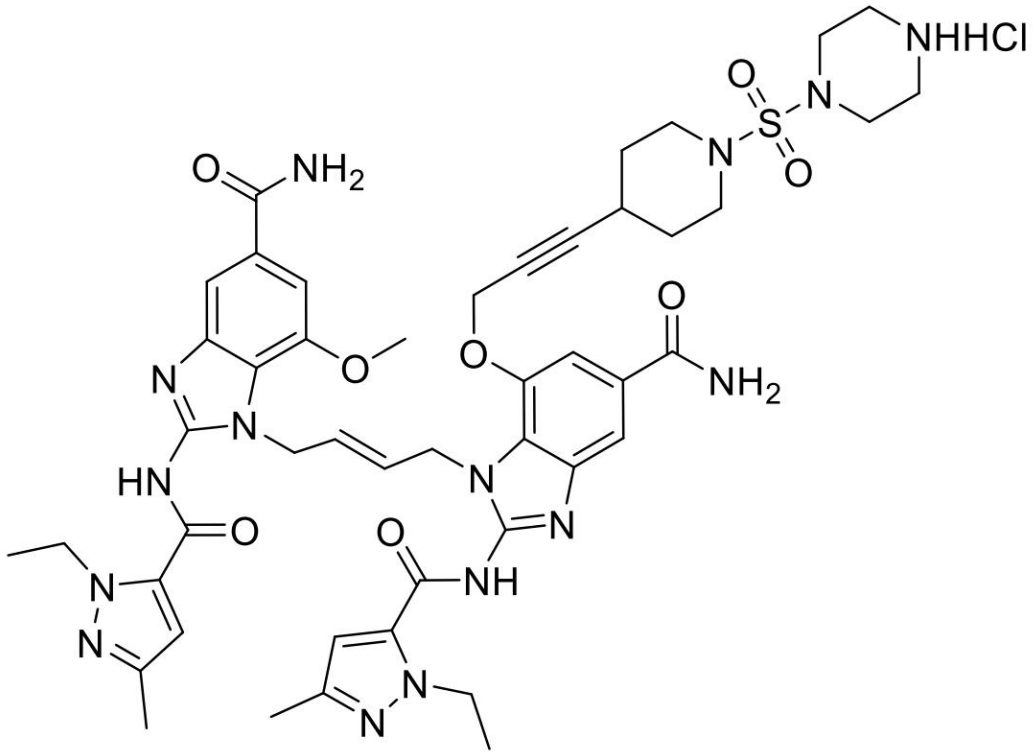
【０４７７】

実施例２９：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（１－（ピペラジン－１－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－

ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド

【０４７８】

【化６６】



【０４７９】

室温でＤＣＭ（０．９２ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２８、２０．０ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．２３ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１．５時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留固体をEt_2Oおよび$MeOH$から再結晶化し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて白色固体として標題化合物（１２ｍｇ、６４％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．００（２Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．４Ｈｚ），７．３９（３Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．５０（４Ｈ，ｍ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．３１－３．２３（６Ｈ，ｍ），３．１４（４Ｈ，ｓ），２．８６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．４３（１Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．６７－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．４３－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．２８（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８０】

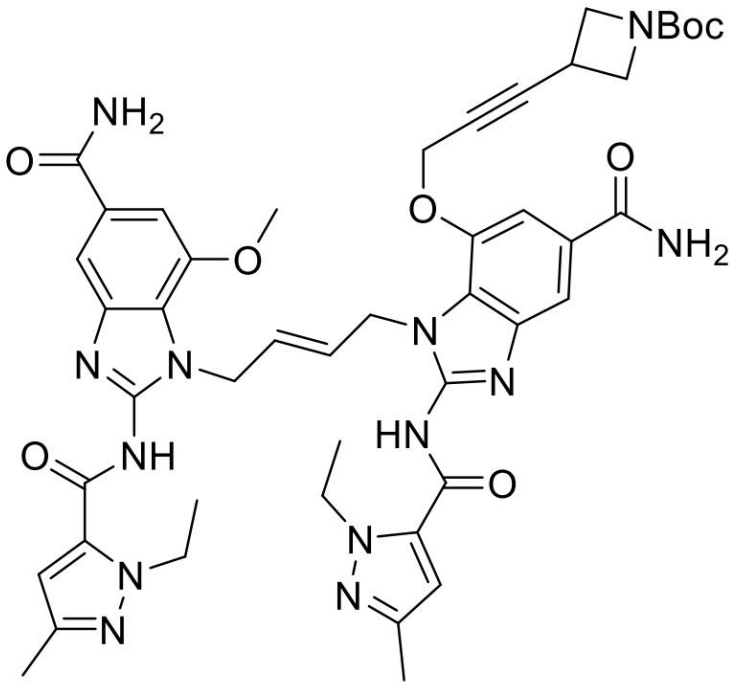
【０４８１】

実施例３０：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－

（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０４８２】

【化６７】



【０４８３】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０４８４】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（中間体１）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体１２）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９９：１～２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色泡として標題化合物（５５％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．５７（２Ｈ，ｓ），４．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），４．０６－４．０４（６Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７０－３．６６（３Ｈ，ｍ），３．５８（１Ｈ，ｓ），１．３４（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８５】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０４８６】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。白色泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６０９．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４８７】
段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド
【０４８８】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４８９】
段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート
【０４９０】
標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の油として標題化合物（３つの段階の間で３７％）を提供した。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８６（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．３４（２Ｈ，ｓ），７．２１（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｓ），５．９２－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．６９（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．５０（４Ｈ，ｍ），３．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．６４－３．６３（１Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｓ），３．５６（３Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），１．３１（９Ｈ，ｓ），１．３０－１．２４（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４９１】
段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－

メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０４９２】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をアセトン／ヘキサンで懸濁させ、ろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（３７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｓ），７．７３（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），５．８７－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），３．９８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．６７－３．６１（５Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），１．３１（９Ｈ，ｓ），１．２９－１．２５（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９３】

【０４９４】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０４９５】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（２３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），５．９３－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．７６（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），３．９８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．６２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），２．１０（６Ｈ，ｓ），１．３１（９Ｈ，ｓ），１．２９－１．２５（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９６】

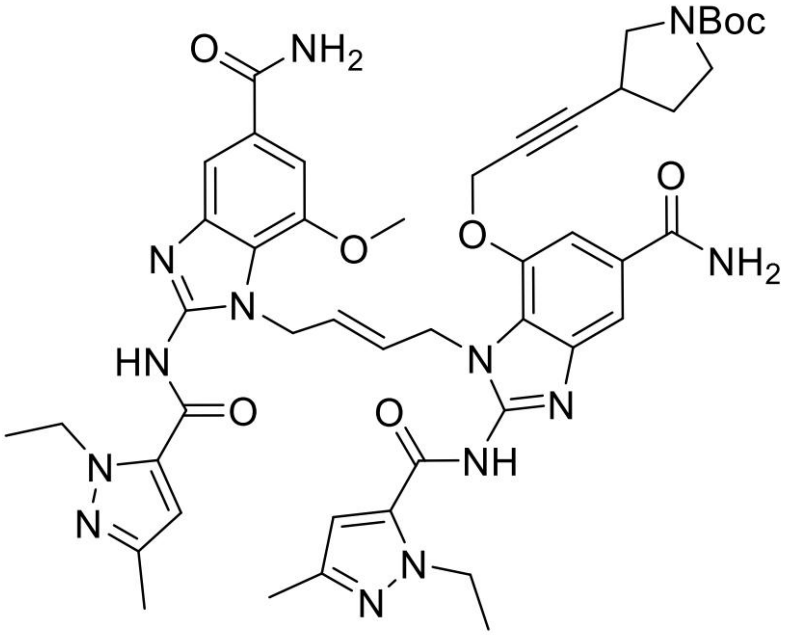
【０４９７】

実施例３１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０４９８】

【化６８】



【０４９９】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０５００】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（中間体１３）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（７７％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０１】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０５０２】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０３】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド

【０５０４】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥して、黄色固体として標題化合物（８２％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０５】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０５０６】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９５：５：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（３１％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８６（２Ｈ，ｓ），７．８７（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．３１（１Ｈ，ｓ），７．２０（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｓ），５．９１－５．８０（２Ｈ，ｍ），４．９３－４．８９（４Ｈ，ｍ），４．６２（２Ｈ，ｓ），４．５６－４．５１（４Ｈ，ｍ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．５９（３Ｈ，ｓ），３．０９－２．９２（３Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），１．９９－１．９１（１Ｈ　，ｍ），１．７０－１．６１（１Ｈ，ｍ），１．３４（１０Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），１．２８（６Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．０Ｈｚ）。

【０５０７】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５０８】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の

方法で製造した。粗固体生成物をろ過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（９１％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｓ），５．９３－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．７０（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．１１－２．９２（３Ｈ，ｍ），２．１０（６Ｈ，ｓ），１．９９－１．９２（１Ｈ，ｍ），１．７０－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．３３（１０Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．２７（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，３．５Ｈｚ）。

【０５０９】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０５１０】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_{2}$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（６３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３５（３Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），５．９４－５．８０（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６９（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．２４－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．１１－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．０５－３．０１（１Ｈ，ｍ），２．９５－２．９０（１Ｈ，ｍ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），１．９８－１．８９（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．３４（１０Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．２７（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．９Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

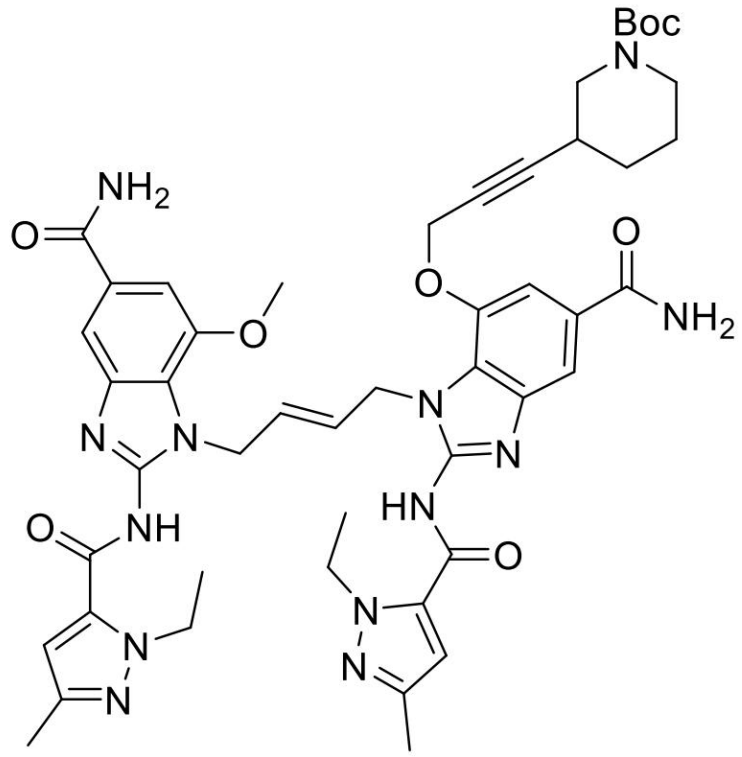
【０５１１】

【０５１２】

実施例３２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５１３】

【化６９】



【０５１４】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５１５】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（中間体１）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１４）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色の泡として標題化合物（＞９９％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１６】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５１７】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１８】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド

【０５１９】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２０】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０５２１】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の油として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２２】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５２３】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をアセトン／ヘキサンで懸濁させ、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２４】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－

１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５２５】

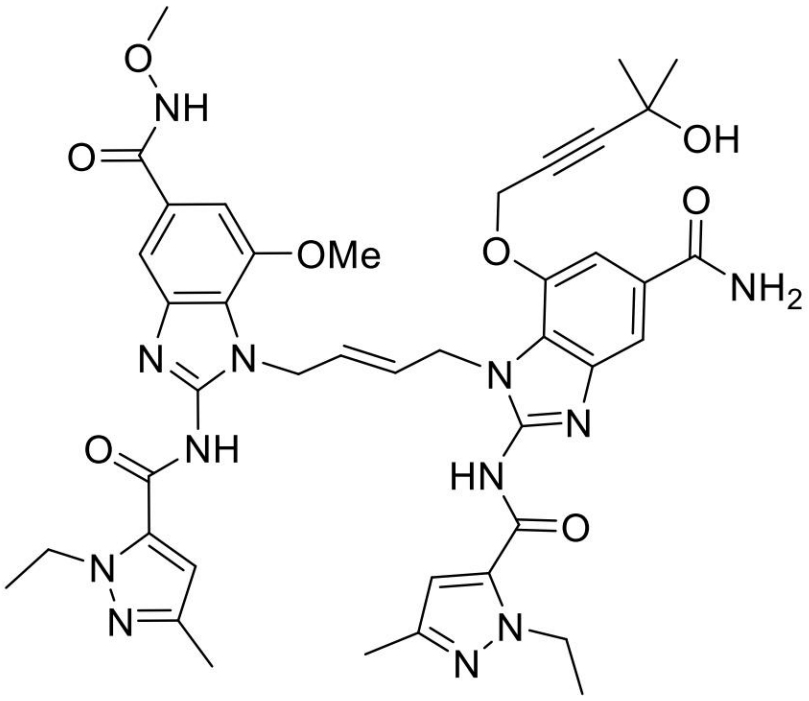
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（６つの段階の間で０．１％）を提供した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８５（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．３５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．９１－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｓ），４．６５（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．６４（３Ｈ，ｓ），３．４９－３．４０（１Ｈ，ｍ），２．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ），２．３４－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１０（６Ｈ，ｍ），１．７０－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．３３（９Ｈ，ｓ），１．２７（７Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１９－１．１７（１Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２６】

実施例３３：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０５２７】

【化７０】



【０５２８】
段階Ａ：メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート
【０５２９】
標題化合物を、４－クロロ－３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド（中間体１６）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（３６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）、８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９９－７．９４（２Ｈ，ｍ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｓ），５．６０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．３６（１Ｈ，ｓ），４．７８（２Ｈ，ｓ），４．１１－４．０７（４Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），１．３２（６Ｈ，ｓ）。
【０５３０】
段階Ｂ：メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート
【０５３１】
標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートを用いて、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．６８－５．６６（２Ｈ，ｍ），５．３４（１Ｈ，ｓ），４．７９（２Ｈ，ｓ），４．７１－４．７０（４Ｈ，ｍ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．６２－３．５８（３Ｈ，ｍ），３．６２－３．５３（３Ｈ，ｍ），１．３４（６Ｈ，ｓ）。
【０５３２】
段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート２ＨＢｒ
【０５３３】
標題化合物を、メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエートを用いて、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をＭｅＯＨ／Ｅｔ$_2$Ｏから再結晶化し、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（８２％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．７７－８．６５（４Ｈ，ｍ），８．０３－７．９５（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｓ），７．５０（１Ｈ，ｓ），７．４８（１Ｈ，ｓ），７．３２（１Ｈ，ｓ），５．８４－５．７８（２Ｈ，ｍ），５．３９（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８６－４．８３（６Ｈ，ｍ），３．８７（３Ｈ，ｓ），３．７４（３Ｈ，ｓ），１．３１（６Ｈ，ｓ）。

【０５３４】
段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート
【０５３５】
標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート２ＨＢｒおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。残渣をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９０：１０）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（６６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．８９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７５（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２４（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．４４（１Ｈ，ｓ），５．８９－５．８３（２Ｈ，ｍ），５．３３（１Ｈ，ｓ），４．９２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．７７（２Ｈ，ｓ），４．５５－４．４６（４Ｈ，ｍ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．０８（３Ｈ，ｓ），１．２７－１．２４（１２Ｈ，ｍ）。
【０５３６】
段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸
【０５３７】
標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として標題化合物（＞９９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．４２（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．４４（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８１（２Ｈ，ｍ），５．３４（１Ｈ，ｓ），４．９３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），４．５４－４．４８（４Ｈ，ｍ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．５０（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０８（３Ｈ，ｓ），１．２７－１．２２（１２Ｈ，ｍ）。
【０５３８】
段階Ｆ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド
【０５３９】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル

－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例２と同様の方法で製造した。粗生成物を分取－ＨＰＬＣにより精製し、白色固体として標題化合物（１８％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．７２（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．５５（１Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．４９（１Ｈ，ｓ），５．９０－５．８２（２Ｈ，ｍ），５．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９３－４．８９（４Ｈ，ｍ），４．８０（２Ｈ，ｓ），４．５２－４．４７（４Ｈ，ｍ），３．７２（３Ｈ，ｓ），３．６９（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．２７－１．２５（１２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

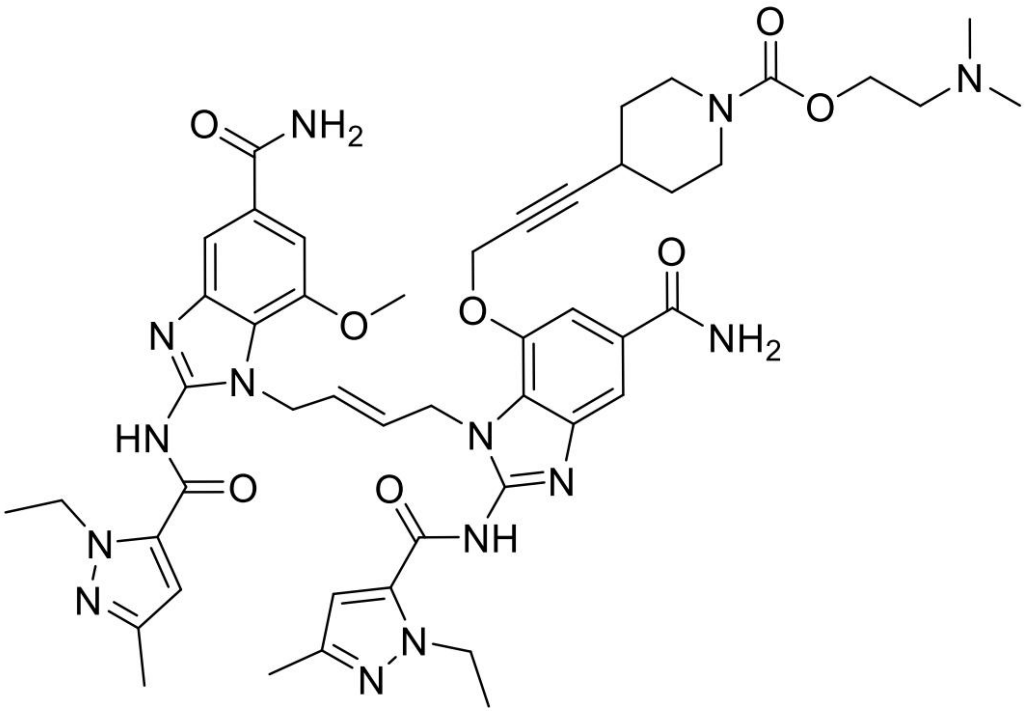
【０５４０】

【０５４１】

実施例３４：２－（ジメチルアミノ）エチル（Ｅ）－４－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５４２】

【化７１】



【０５４３】

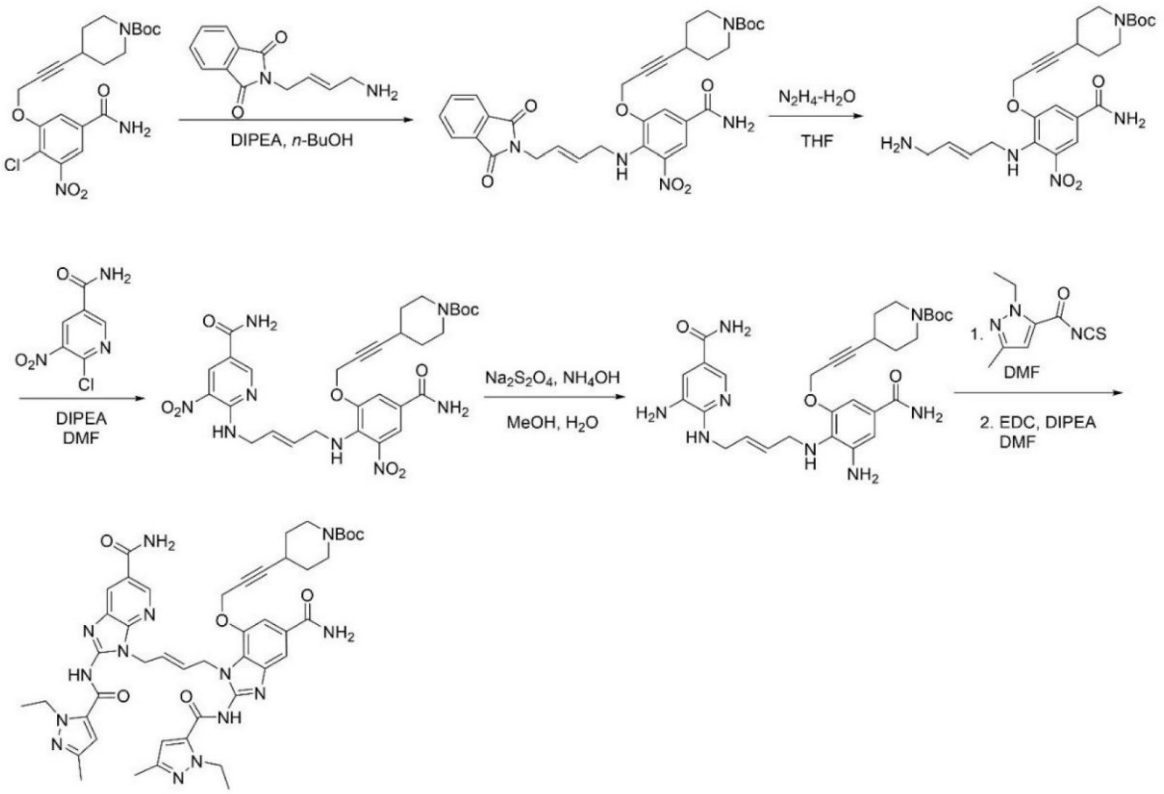
室温でＤＭＦ（０．２８ｍＬ）中（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（３－（ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４、２５．０ｍｇ、０．０２８０ｍｍｏｌ

）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２４．８μＬ、０．１４２ｍｍｏｌ）に続いて２－（ジメチルアミノ）エチル（４－ニトロフェニル）カーボネートヒドロクロライド（中間体１７、９．０８ｍｇ、０．０３１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で処理した後、沈殿した固体をろ過により収集した。固体をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝９７：７：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（８．３ｍｇ、３１％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．７８（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｓ），７．６６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．２，１．０Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６９（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），４．０１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．５１－３．４６（２Ｈ，ｍ），２．９８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），２．４１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），２．１２（６Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），１．５８－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．２４（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４４】

【０５４５】

【化７２】

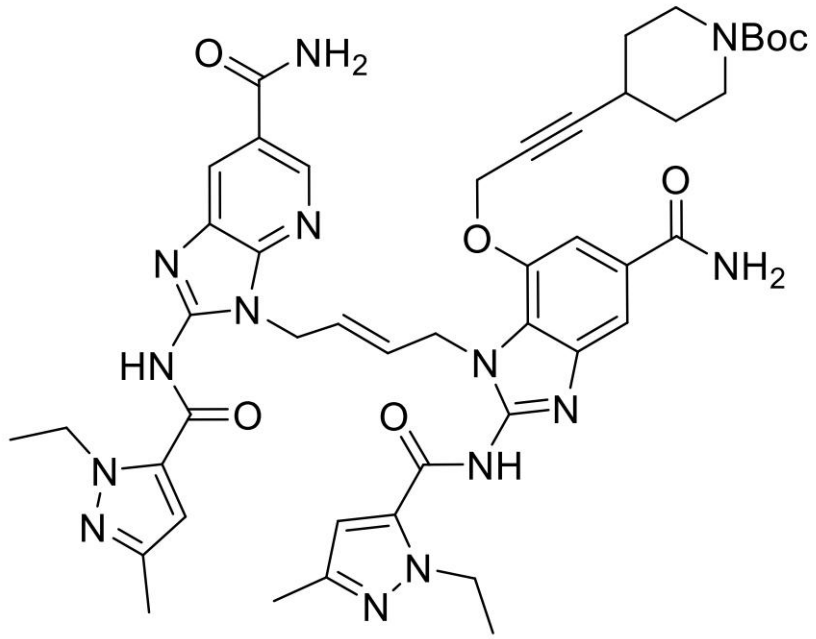


【０５４６】

実施例３５：メチル（Ｅ）－３－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート

【０５４７】

【化７３】



【０５４８】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０５４９】
室温でｎ－ＢｕＯＨ（１１ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体１５、１．００ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－２－（４－アミノブト－２－エン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体２、０．７４１ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．９９ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１４０℃で一晩撹拌した後、真空で濃縮し、標題化合物（０．３２０ｇ、２２％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８８－７．８２（４Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），５．７２－５．６１（２Ｈ，ｍ），４．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），４．１３－４．１０（４Ｈ，ｍ），３．４６－３．３９（２Ｈ，ｍ），３．０５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），２．６２（１Ｈ，ｓ），１．６５－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ），１．３４－１．２８（２Ｈ，ｍ）。
【０５５０】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０５５１】
室温でＴＨＦ（２．９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３２０ｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）の溶液にヒドラジン水和物（１．３８ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣を２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で処理した後、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、赤色の泡として標題化合物（０．２６９ｇ、定量）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８

８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５２】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（５－カルバモイル－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５５３】

ＤＭＦ（２．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６９ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．５４９ｍＬ、３．１４ｍｍｏｌ）および６－クロロ－５－ニトロニコチンアミド（１１７ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で処理した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（２５９ｍｇ、７２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．８９－８．８５（２Ｈ，ｍ），８．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），８．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｓ），７．３０（１Ｈ，ｓ），５．７８－５．６８（２Ｈ，ｍ），４．８　６（２Ｈ，ｓ），４．１９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），４．１４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．４８－３．３９（２Ｈ，ｍ），３．０９－３．０５（２Ｈ，ｍ），２．６６－２．６３（１Ｈ，ｍ），１．６７－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．３９－１．３０（１１Ｈ，ｍ）。

【０５５４】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（３－アミノ－５－カルバモイルピリジン－２－イル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０５５５】

ＭｅＯＨ（９．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（５－カルバモイル－２－（（４－（（５－カルバモイル－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）の溶液にＮＨ$_4$ＯＨ（２．９８ｍＬ、１９．２ｍｍｏｌ）に続いて水（３．７ｍＬ）中の次亜硫酸ナトリウム（８００ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣を水とＥｔＯＡｃの間で分配した。分離した水性層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して標題化合物（２７０ｍｇ、定量）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５６】

段階Ｅ：メチル（Ｅ）－３－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート

【０５５７】

０℃でＤＭＦ（１４ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（３－アミノ－２－（（４－（（３－アミノ－５－カルバモイルピリジン－２－イル）アミノ）ブト－２－

エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）プロプ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４８ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルイソチオシアネート（中間体３、１．６７ｍＬ、０．８３７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間攪拌した。ＤＩＰＥＡ（０．４３８ｍＬ、２．５１ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（３２１ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を一度に加えた後、反応混合物を７０℃で１時間攪拌し、室温まで冷却した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残留固体をＥｔＯＡｃで懸濁し、ろ過除去した。ろ液をEt_2O／ヘキサンから凝固させた。固体をろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（３４．０ｍｇ、８．８％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８０（２Ｈ，ｂｒｓ），８．６８（１Ｈ，ｓ），８．１２（２Ｈ，ｓ），７．８８（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．５２（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３３（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｓ），５．９３（２Ｈ，ｓ），４．９２（２Ｈ，ｓ），４．７８（４Ｈ，ｓ），４．５４－４．４７（４Ｈ，ｍ），３．４５－３．３９（２Ｈ，ｍ），２．９６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），２．４６（１Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．５８－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．２５（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

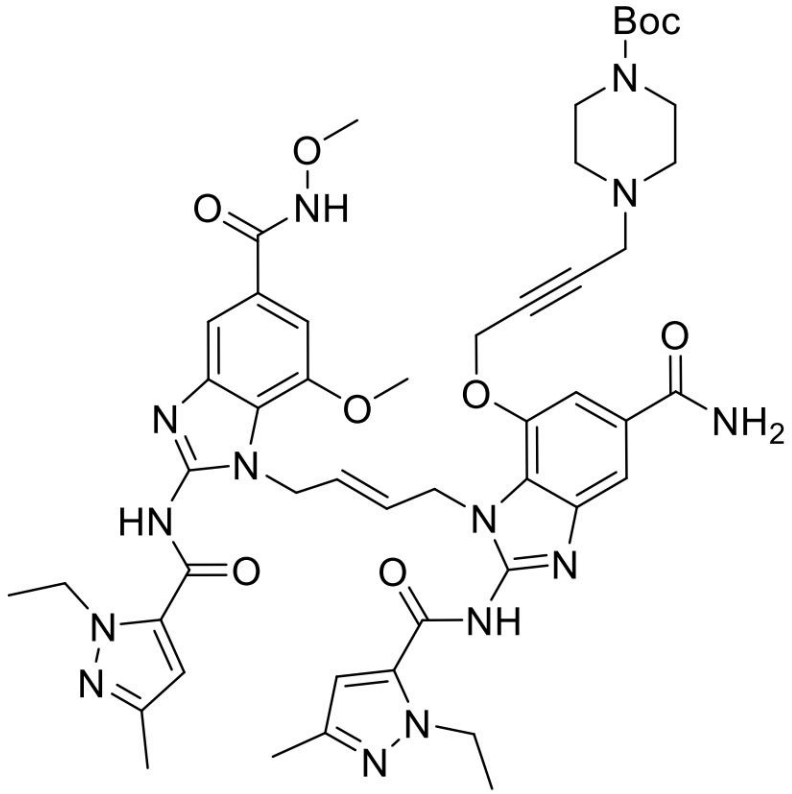
【０５５８】

【０５５９】

実施例３６：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１－（４－（２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－５－（メトキシカルバモイル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０５６０】

【化７４】



【０５６１】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０５６２】
標題化合物をメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１、０．９８９ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１８）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色泡として標題化合物（４６％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｓ），５．６０－５．５７（２Ｈ，ｍ），４．８４（２Ｈ，ｓ），４．０９－４．０８（４Ｈ，ｍ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．３０（３Ｈｍ　ｓ），３．２５（４Ｈ，ｓ），２．３１（４Ｈ，ｓ），１．３７（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５６３】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０５６４】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－

（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６５】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド

【０５６６】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６７】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０５６８】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色油として標題化合物（４つの段階の間で２７％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６９】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５７０】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をアセトンで懸濁し、ろ過により収集し、アセトンで洗浄

し、真空下で乾燥させて、白色固体として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７１】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１－（４－（２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－５－（メトキシカルバモイル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０５７２】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例２と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（２つの段階の間で１４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），１１．７３（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），７．３７（２Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），５．８９－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９０（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），４．７５（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．２０（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．１７（２Ｈ，ｓ），２．２３（４Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），１．３３（９Ｈ，ｓ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９８９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

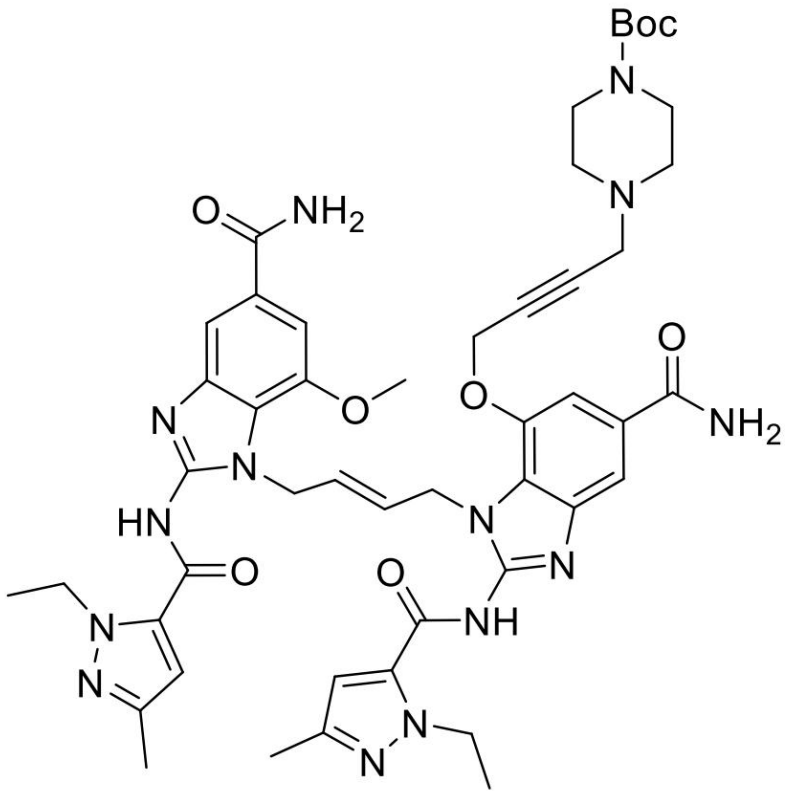
【０５７３】

【０５７４】

実施例３７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－クロロ－５－（メトキシカルボニル）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０５７５】

【化７５】



【０５７６】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸（実施例３６、段階Ｅ）を使用して、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（８％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．３５（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．８９－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），４．７６（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．１９－３．１７（６Ｈ，ｍ），２．２３－２．２１（４Ｈ，ｍ），２．０９（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），１．３３（９Ｈ，ｓ），１．２７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

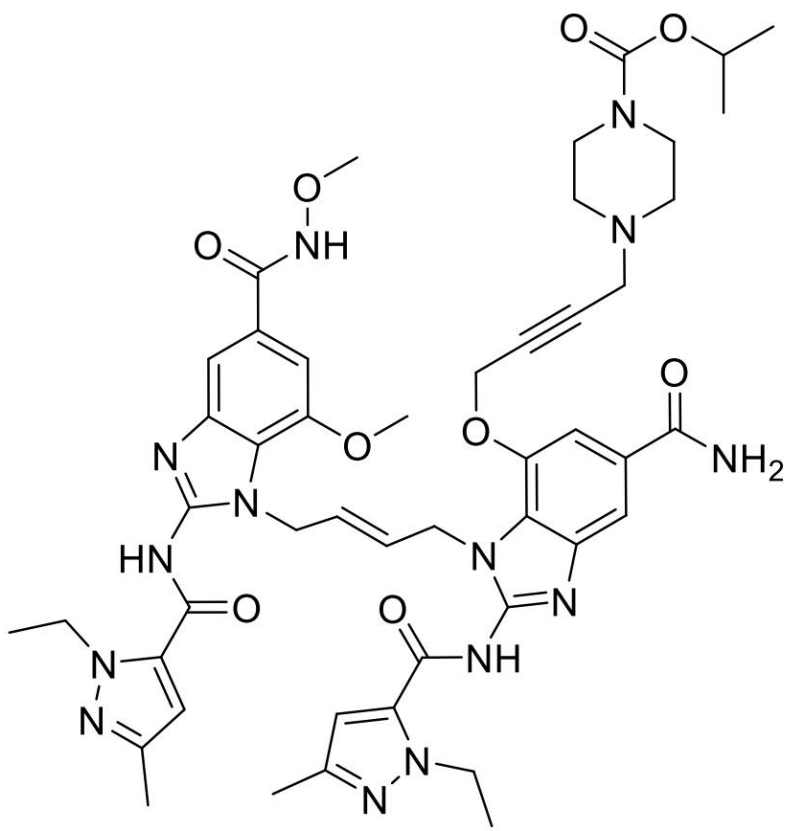
【０５７７】

【０５７８】

実施例３８：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５７９】

【化７６】



【０５８０】
段階Ａ：イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０５８１】
室温でＤＭＳＯ（６．０ｍＬ）中のイソプロピル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１９、６００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４０ｍＬ、８．０４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－（４－アミノブト－２－エン－１－イル）カルバメート（５２０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を密閉したチューブで１２０℃で３時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をＤＣＭに溶解し、飽和水性$NaHCO_3$で洗浄した。分離した有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＮＨ－SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色油として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５８２】
段階Ｂ：イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０５８３】
０℃でＭｅＯＨ（１１ｍＬ）中のイソプロピル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、

１．７０ｍＬ、６．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ｐＨ９まで２Ｎ水性ＮａＯＨで塩基性化した。混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して標題化合物（５８２ｍｇ、粗質）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝４８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８４】

段階Ｃ：イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０５８５】

ＤＭＦ（５．８０ｍＬ）中、イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５８２ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、メチル４－クロロ－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（５８５ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（１．００ｍＬ、５．７４ｍｍｏｌ）の混合物を密閉したチューブで１００℃で３時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をＮＨ－SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（５１３ｍｇ、３つの段階の間で５２％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．４２（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｓ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．４３（１Ｈ，ｓ），５．７４（２Ｈ，ｂｒｓ），４．８９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．７８（２Ｈ，ｓ），４．２６（４Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），３．４４（４Ｈ，ｓ），３．３４（２Ｈ，ｓ），２．４０（４Ｈ，ｓ），１．２３（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

【０５８６】

段階Ｄ：イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０５８７】

標題化合物を、イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロ－フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８８】

段階Ｅ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド

【０５８９】

標題化合物を、イソプロピル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシ－カルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化し、黄色固体として標題化合物を提

供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９０】

段階Ｆ：メチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０５９１】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＴＥＡ＝１００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９２】

段階Ｇ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５９３】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９４】

段階Ｈ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０５９５】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－（イソプロポキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例２と同様の方法で製造した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＮＨ－SiO_2）（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、黄色固体として標題化合物（５つの段階の間で６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ

，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．８８（１Ｈ，ｓ），７．６４（１Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｓ），７．３４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１０（１Ｈ，ｓ），６．４９（２Ｈ，ｓ），５．９０－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．８８－４．８７（５Ｈ，ｍ），４．７４－４．７２（２Ｈ，ｍ），４．５５－４．４９（４Ｈ，ｍ），３．７２（３Ｈ，ｓ），３．６６（３Ｈ，ｓ），３．５７－３．５６（２Ｈ，ｍ），３．１７（２Ｈ，ｂｒｓ），２．２５－２．２３（４Ｈ，ｍ），２．０９（６Ｈ，ｓ），１．２６－１．２５（６Ｈ，ｍ），１．１１（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

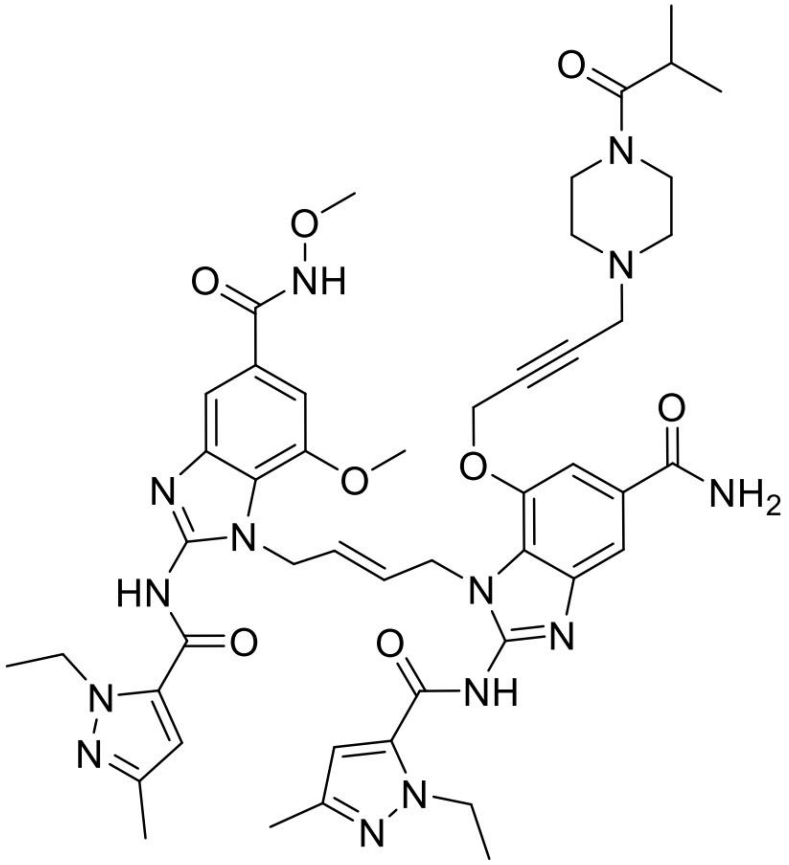
【０５９６】

【０５９７】

実施例３９：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０５９８】

【化７７】



【０５９９】

段階Ａ：メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（９）（Ｋ００８０３－０２２）

【０６００】

標題化合物をメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１）および４－クロロ－３－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル

）オキシ）－５－ニトロベンズアミド（中間体２０）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色泡として標題化合物（３６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．７６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．５９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．６，４．４Ｈｚ），４．８５（２Ｈ，ｓ），４．０９－４．０８（４Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．４１（６Ｈ，ｓ），２．８４－２．７６（１Ｈ，ｍ），２．３７（２Ｈ，ｓ），２．３２－２．３１（２Ｈ，ｍ），０．９５（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０１】

段階Ｂ：メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート

【０６０２】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートを用いて、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０３】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシルレートジヒドロブロマイド

【０６０４】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０５】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０６０６】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：Ｎ

Ｈ$_4$ＯＨ＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色油として標題化合物を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０７】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０６０８】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０９】

段階Ｆ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０６１０】

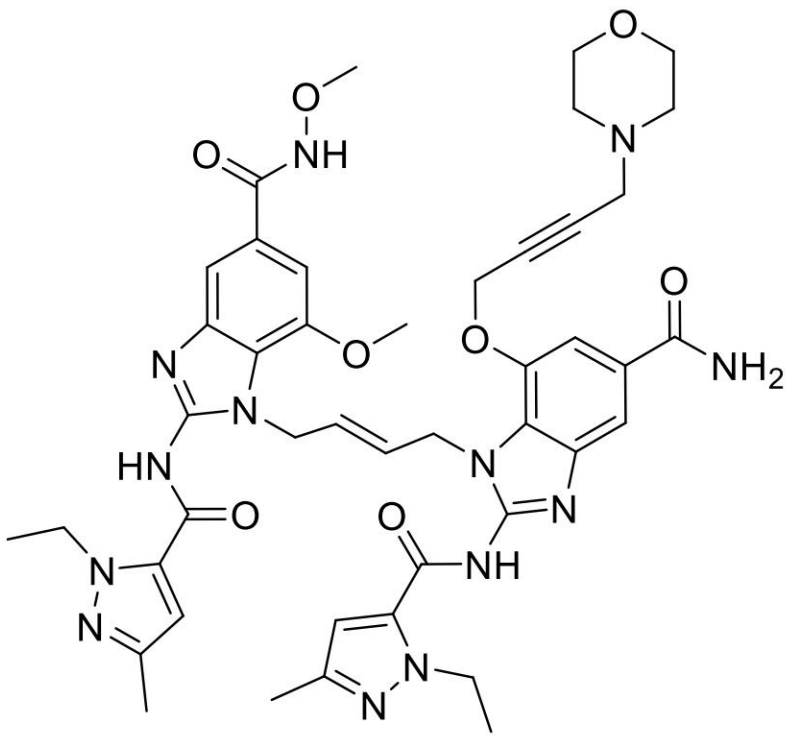
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（４－イソブチリルピペラジン－１－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例２と同様の方法で製造した。粗生成物をＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝２００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（６つの段階の間で４％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．５７（１Ｈ，ｓ），７．３８（２Ｈ，ｓ），７．１５（１Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｓ），５．９０－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．８９（４Ｈ，ｓ），４．７５（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．１９（２Ｈ，ｓ），２．６６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），２．２３（４Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．８９（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１１】

【０６１２】

実施例４０：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０６１３】
【化７８】



【０６１４】
段階Ａ：メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート
【０６１５】
標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１）および４－クロロ－３－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－ニトロベンズアミド（中間体２１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）に続いてＳｉＯ$_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ＝９５：５：０．１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（３０％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９５－７．９０（２Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｓ），７．３１（１Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｂｒｓ），５．５６（２Ｈ，ｓ），４．８２（２Ｈ，ｓ），４．０６（４Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．４７（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），３．２３（２Ｈ，ｓ），２．３０（４Ｈ，ｓ）。
【０６１６】
段階Ｂ：メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート
【０６１７】
標題化合物を、メチル（Ｅ）－４－（（４－（（４－カルバモイル－２－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートを用いて、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１８】
段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－５－カルバモイル－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイド
【０６１９】
標題化合物を、メチル（Ｅ）－３－アミノ－４－（（４－（（２－アミノ－４－カルバモイル－６－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗生成物をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化により精製し、ろ過により収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（９５％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６２０】
段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート
【０６２１】
標題化合物をメチル（Ｅ）－２－（（ｌ２－ブロマニル）－ｌ４－アザニル）－１－（４－（２－（（ｌ２－ブロマニル）－ｌ４－アザニル）－５－カルバモイル－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９５：５：０．１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色固体として標題化合物（１１％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６２２】
段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸
【０６２３】
標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６２４】
段階Ｆ：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ，７－ジメトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド
【０６２５】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル

－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－モルホリノブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例２と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９３：７：０．１～９０：１０：０．１）上でカラムクロマトグラフィーに続いて、ヘキサン／アセトンから再結晶化によって精製し、白色固体として標題化合物（４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．７９（２Ｈ，ｂｒｓ），１１．７３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．１３（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），５．８８－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７８（２Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．４８－３．４５（４Ｈ，ｍ），３．１３（２Ｈ，ｓ），２．２７（４Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｓ），１．２９－１．２３（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

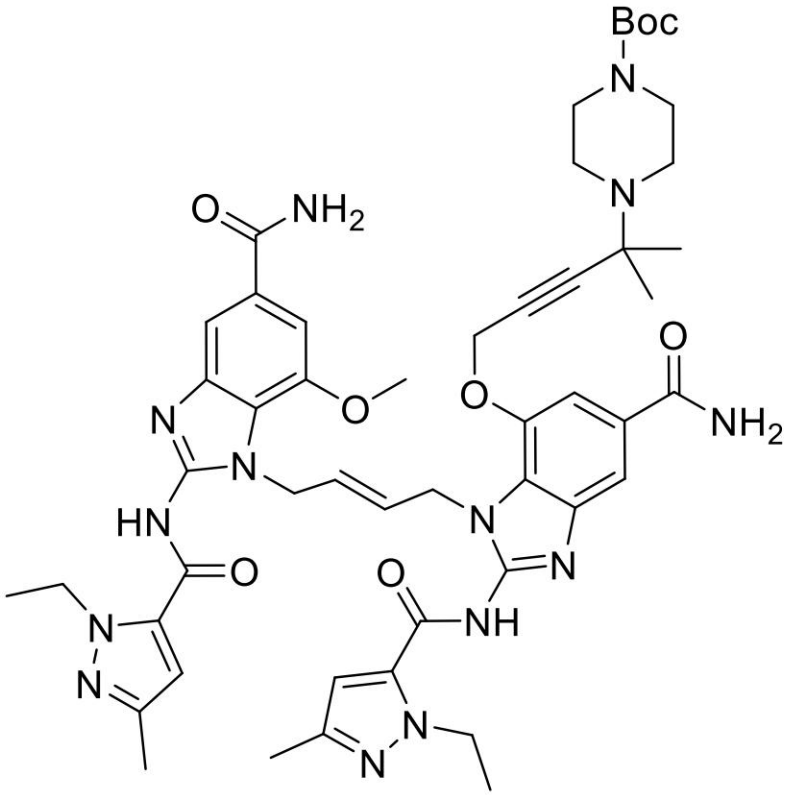
【０６２６】

【０６２７】

実施例４１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０６２８】

【化７９】



【０６２９】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－

エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０６３０】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体２２）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（＞９９％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３１】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０６３２】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３３】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０６３４】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３５】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０６３６】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－２－（（ｌ２－ブロマニル）－ｌ４－アザニル）－１－（４－（２－（（ｌ２－ブロマニル）－ｌ４－アザニル）－７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用し

て、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９５：５：０．１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色の固体として標題化合物（４つの段階の間で７％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８５（２Ｈ，ｓ），７．８８（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｓ），７．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｓ），５．８８－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．９０（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．７４（２Ｈ，ｓ），４．５６－４．４９（４Ｈ，ｍ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．１７（４Ｈ，ｓ），２．３１（４Ｈ，ｓ），２．１１（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．３２（９Ｈ，ｓ），１．２８（６Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．１９（６Ｈ，ｓ）。

【０６３７】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０６３８】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８７（１Ｈ，ｓ），１２．８５（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８０（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７９（２Ｈ，ｓ），４．５８－４．４９（４Ｈ，ｍ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．１６（４Ｈ，ｓ），２．３１（４Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０８（３Ｈ，ｓ），１．３２（９Ｈ，ｓ），１．３０－１．２５（６Ｈ，ｍ），１．１８（６Ｈ，ｓ）。

【０６３９】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（５－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）－２－メチルペント－３－イン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０６４０】

標題化合物を、（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（２つの段階の間で６１％）を提供

した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．３６（２Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），６．５３（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９７－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．７８（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７０（３Ｈ，ｓ），３．１７（４Ｈ，ｓ），２．３１（４Ｈ，ｓ），２．１０（３Ｈ，ｓ），２．０９（３Ｈ，ｓ），１．３２（９Ｈ，ｓ），１．２７（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．１，４．５Ｈｚ），１．１８（６Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

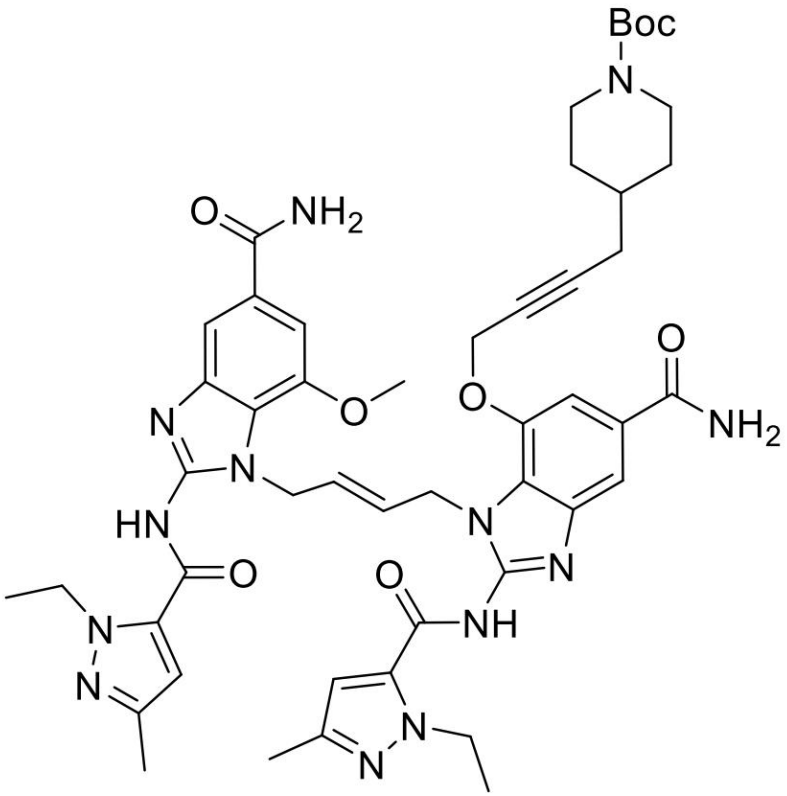
【０６４１】

【０６４２】

実施例４２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６４３】

【化８０】



【０６４４】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６４５】

ｎ－ＢｕＯＨ（６．５ｍＬ）中、イソプロピル４－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２３、６５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－（４

－アミノブト－２－エン－１－イル）カルバメート（中間体２、４６７ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（１．３０ｍＬ、７．４６ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で３時間マイクロ波で照射した。反応混合物を真空で濃縮し、褐色油として標題化合物（９０９ｍｇ、粗質）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４６】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６４７】

ＴＨＦ（１４．０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６０ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）とヒドラジン一水和物（６．８０ｍＬ、２８．０ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣を２Ｎ水性ＮａＯＨで希釈した後、ＤＣＭで抽出した。分離した有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、赤色泡として標題化合物（１．２０ｇ、粗質）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５０２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４８】

段階Ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６４９】

ＤＭＦ（１１ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（２－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイル－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２０ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、メチル４－クロロ－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（１．１８ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（２．１０ｍＬ、１２．０６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を使用して反応を中断した後、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣を$NH－SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の泡として標題化合物（７７０ｍｇ、３つの段階の間で４３％）を提供した。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ８．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．１０－８．０９（２Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），５．８０－５．６７（２Ｈ，ｍ），４．７３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），４．２９－４．２４（４Ｈ，ｍ），３．９１（３Ｈ，ｓ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．６０（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１７－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），１．７６－１．７１（２Ｈ，ｍ），１．５５－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ）。

【０６５０】

段階Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６５１】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロ－フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製

造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５２】

段階Ｅ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０６５３】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルイソチオシアネート（中間体３）を使用して、実施例３５（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を$NH-SiO_2$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１～２０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題化合物（３つの段階の間で４９％）を提供した。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．８８－７．７８（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３７－７．２１（３Ｈ，ｍ），６．５６－６．５１（２Ｈ，ｍ），５．８９－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｂｒｓ），４．５９（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５４（４Ｈ，ｂｒｓ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．８２（２Ｈ，ｂｒｓ），３．５８（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（８Ｈ，ｍ），１．９９（２Ｈ，ｂｒｓ），１．４９－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），１．２８－１．２５（７Ｈ，ｍ），０．９２－０．８６（２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５４】

段階Ｆ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０６５５】

標題化合物を、メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５６】

段階Ｇ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６５７】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニ

ル）ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／アセトンから結晶化により精製し、淡黄色の固体として標題化合物（２つの段階の間で５４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．９６－７．９０（２Ｈ，ｍ），７．６４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．３６－７．２８（４Ｈ，ｍ），６．５４－６．５２（２Ｈ，ｍ），５．９４－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｂｒｓ），４．６７（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５４（４Ｈ，ｂｒｓ），３．８２（２Ｈ，ｂｒｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｍ），１．９９（２Ｈ，ｂｒｓ），１．４９－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．３３（９Ｈ，ｓ），１．２８－１．２５（８Ｈ，ｍ），０．９２－０．８６（２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

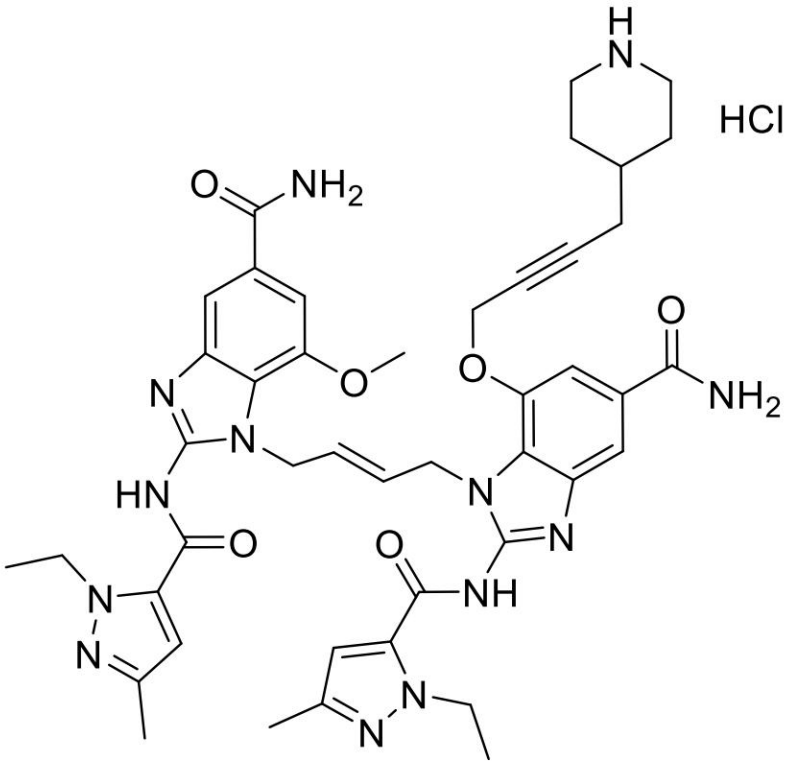
【０６５８】

【０６５９】

実施例４３：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド

【０６６０】

【化８１】



【０６６１】

０℃でＤＣＭ（１０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾー

ル－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例４２、２２０ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ　０．８００ｍＬ、３．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。真空で濃縮した後、残渣をEt_2O／ＭｅＯＨから結晶化により精製し、淡黄色の固体として標題化合物（１９０ｍｇ、９３％）を提供した。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．７８－８．７６（１Ｈ，ｍ），８．３９－８．３７（１Ｈ，ｍ），８．０１－７．９９（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．４１－７．３８（３Ｈ，ｍ），７．３０（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９２－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．９１－４．９０（４Ｈ，ｍ），４．７１（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．５１（４Ｈ，ｍ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．１８－３．１５（２Ｈ，ｍ），２．７０－２．６７（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．０９（６Ｈ，ｍ），２．０６－２．０４（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．６７（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．２５（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝８５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

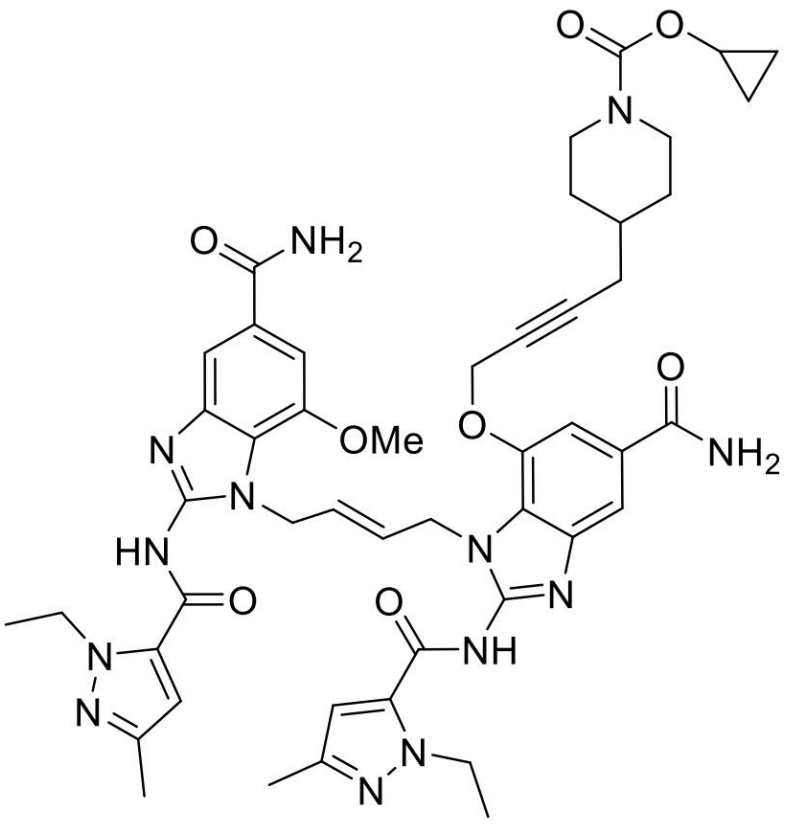
【０６６２】

【０６６３】

実施例４４：シクロプロピル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

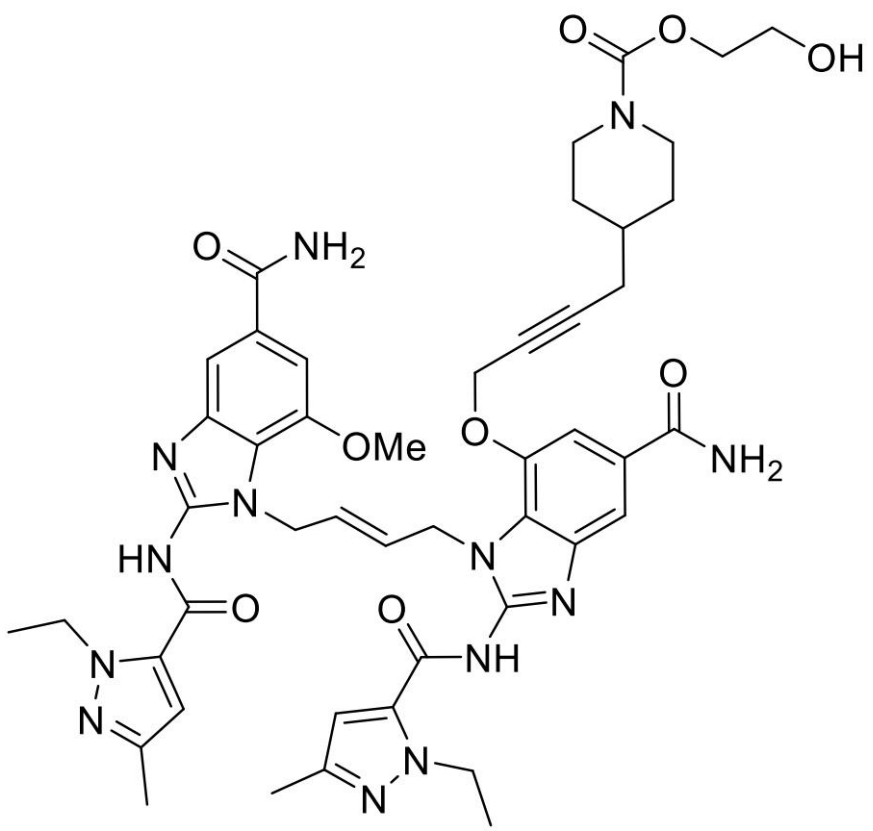
【０６６４】

【化８２】



【０６６５】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）およびシクロプロピル（４－ニトロフェニル）カーボネート（中間体７）を使用して、実施例６と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／ＤＣＭからの結晶化に続いて、SiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（６％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９９（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．３８（２Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），５．９２－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９０（４Ｈ，ｓ），４．６６（２Ｈ，ｓ），４．５８－４．５０（４Ｈ，ｍ），３．９３－３．８３（２Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｓ），１．９７（２Ｈ，ｂｒｓ），１．４７（２Ｈ，ｂｒｓ），１．３２－１．２２（８Ｈ，ｍ），０．８９（２Ｈ，ｂｒｓ），０．６０－０．５２（５Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６６６】
【０６６７】
実施例４５：２－ヒドロキシエチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０６６８】

【化８３】



【０６６９】
段階Ａ：２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシルレート
【０６７０】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（中間体１０）を使用して、実施例１０（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／Et_2Oからの結晶化に続いて、SiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（４５％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９７（１Ｈ，ｓ），７．９１（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．２７（１Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９０－４．８９（４Ｈ，ｍ），４．６４（２Ｈ，ｓ），４．５３－４．５２（４Ｈ，ｍ），３．９８－３．９６（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．６９－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．６５（３Ｈ，ｓ），３．５０（１Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｓ），１．９８（２Ｈ，ｂｒｓ），１．５

２－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．２６（７Ｈ，ｍ），１．２２（２Ｈ，ｓ），０．７９（９Ｈ，ｓ）、－０．０２（６Ｈ，ｓ）。

【０６７１】

段階Ｂ：２－ヒドロキシエチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６７２】

標題化合物を２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル（Ｅ）－４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ－［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１０（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。粗生成物をEt_2O／ＭｅＯＨから結晶化により精製し、白色固体として標題化合物（９５％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．６６－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．２８（１Ｈ，ｓ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９１－４．９０（４Ｈ，ｍ），４．６６（２Ｈ，ｓ），４．５６－４．５１（４Ｈ，ｍ），３．９４－３．８７（４Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），２．３２（１Ｈ，ｓ），２．１１－２．０９（７Ｈ，ｓ），２．００－１．９８（２Ｈ，ｍ），１．５２－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．２３（７Ｈ，ｍ），０．９６－０．８６（２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

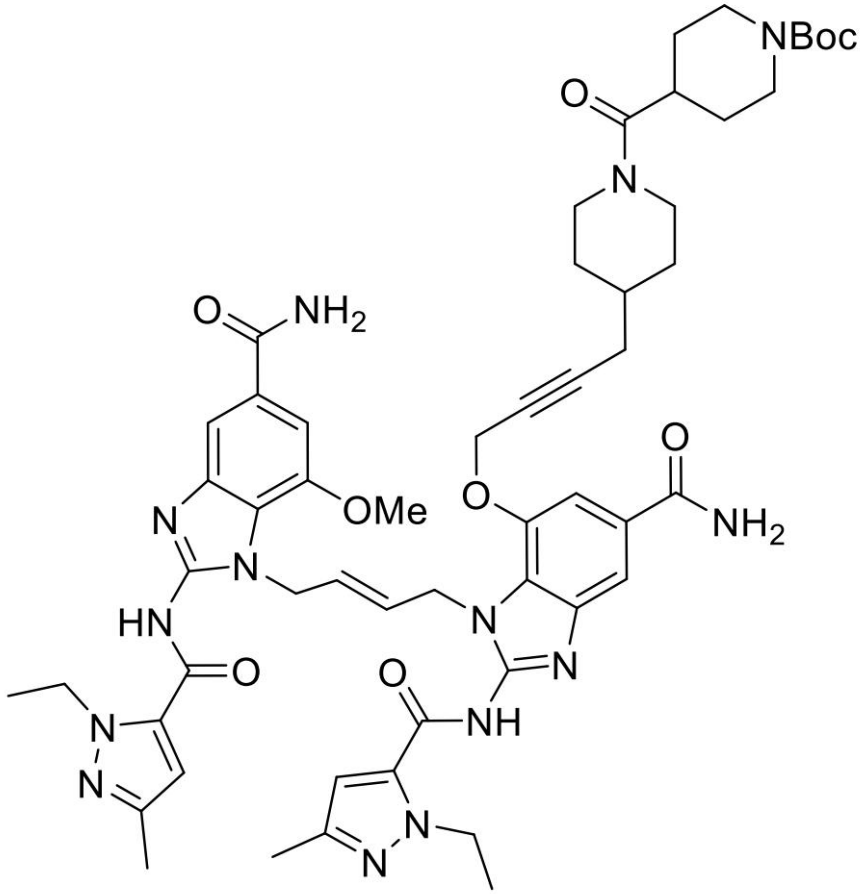
【０６７３】

【０６７４】

実施例４６：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０６７５】

【化８４】

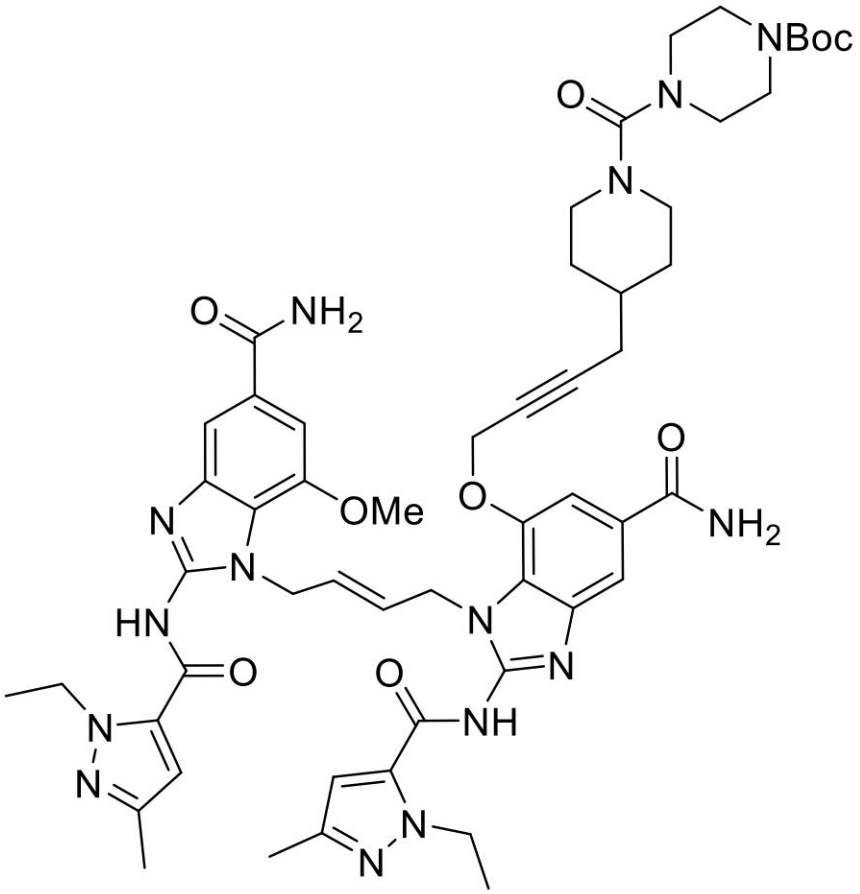


【０６７６】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）および１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸を使用して、実施例１２と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１～７０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（２９％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．００－７．９３（２Ｈ，ｍ），７．６５－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．４０－７．２９（４Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９５－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１－４．９０（４Ｈ，ｍ），４．６６（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５７－４．５０（４Ｈ，ｍ），４．２７－４．２４（１Ｈ，ｍ），３．６８（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｍ），１．９８（２Ｈ，ｂｒｓ），１．３７（９Ｈ，ｓ），１．３０－１．２２（１８Ｈ，ｍ），１．１７（４Ｈ，ｂｒｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７７】

【０６７８】
実施例４７：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－

イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０６７９】
【化８５】

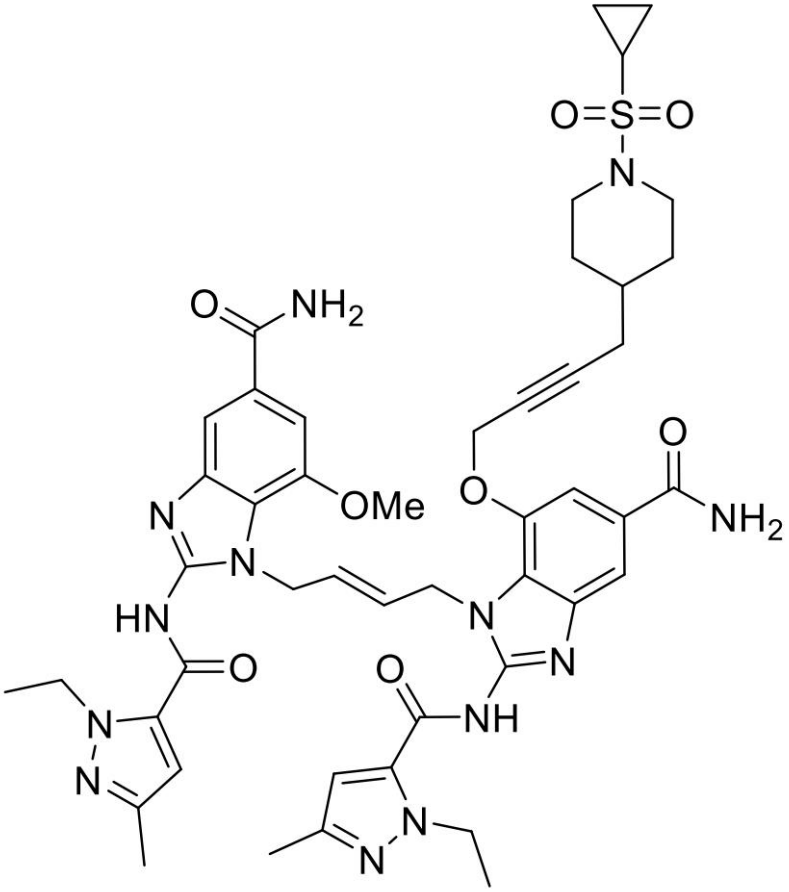


【０６８０】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）および１－（ｔｅｒｔ－ブチル）４－（４－ニトロフェニル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（中間体６）を使用して、実施例１６と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／ＤＣＭからの結晶化に続いてSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として標題化合物（６％）を提供した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８－７．９１（２Ｈ，ｍ），７．６５－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．２９（４Ｈ，ｍ），６．５４（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．９１－５．８３（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｂｒｓ），４．６７（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５３－４．５２（４Ｈ，ｍ），３．６８（３Ｈ，ｓ），３．５０－３．４３（６Ｈ，ｍ），３．２６（４Ｈ，ｂｒｓ），２．９８（４Ｈ，ｂｒｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｍ），１．９８－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．４８－１．４５（２Ｈ，ｍ），１．３８（９Ｈ，ｓ），１．２９－１．２５（８Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１０７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６８１】
【０６８２】
実施例４８：（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダ

ゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－（（４－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド

【０６８３】

【化８６】



【０６８４】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）およびシクロプロパンスルホニルクロライドを使用して、実施例２１と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／ＤＣＭからの結晶化に続いて、SiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（１９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．０１－７．９３（２Ｈ，ｍ），７．６６－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．３９－７．３１（４Ｈ，ｍ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ），５．９４－５．８８（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｂｒｓ），４．７０（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５５－４．５３（４Ｈ，ｍ），３．７１（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．０８（７Ｈ，ｍ），１．９７－１．９６（２Ｈ，ｍ），１．５５－１．５３（２Ｈ，ｍ），１．３０－１．２６（７Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

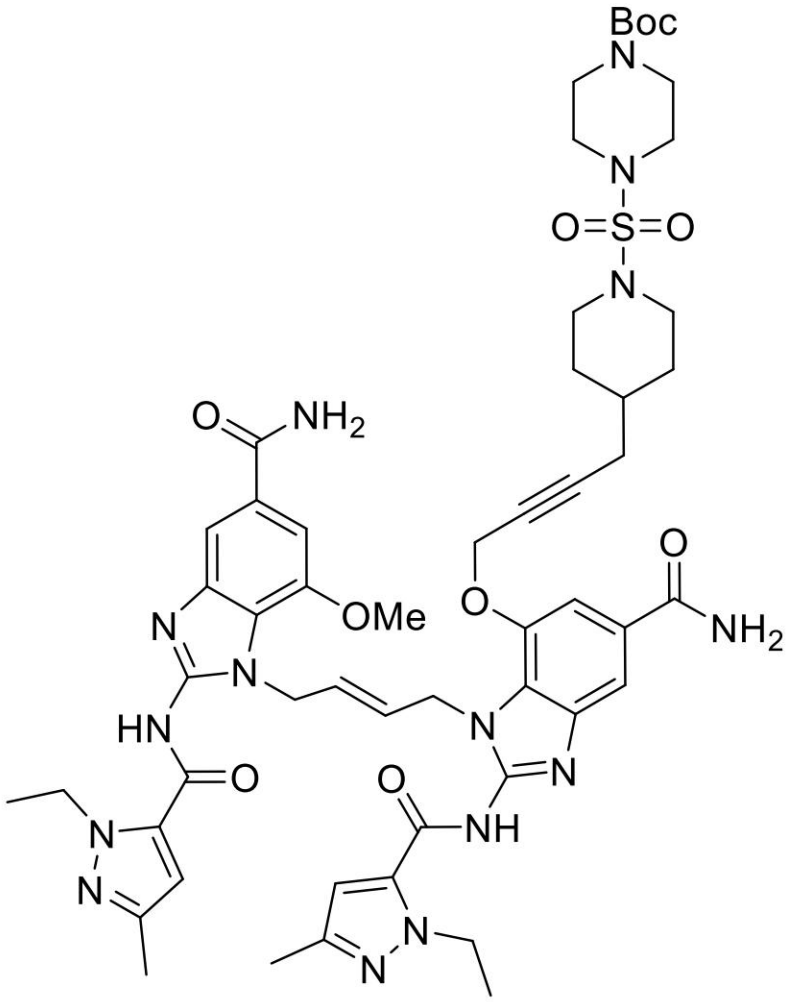
【０６８５】

【０６８６】

実施例４９：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（（４－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０６８７】

【化８７】



【０６８８】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－（（４－（ピペリジン－４－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミドヒドロクロライド（実施例４３）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロスルホニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体４）を使用して、実施例２８と同様の方法で製造した。粗生成物をヘキサン／ＤＣＭからの結晶化に続いてSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝１００：１０：１～８０：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として標題化合物（４４％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９８－７．９２（２Ｈ，ｍ），７．６５－７．６４（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．２８（４Ｈ，ｍ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），５．８９－５．８６（２Ｈ，ｍ），４．９０（４Ｈ，ｂｒｓ），４．６

５（２Ｈ，ｂｒｓ），４．５３－４．５２（４Ｈ，ｍ），３．６７（３Ｈ，ｓ），３．０２（４Ｈ，ｂｒｓ），２．６５－２．５９（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．０９（７Ｈ，ｍ），２．０１－１．９９（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．５３（２Ｈ，ｍ），１．３９（９Ｈ，ｓ），１．２９－１．２５（８Ｈ，ｍ），１．２２（４Ｈ，ｂｒｓ），１．０６－１．００（２Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１１０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

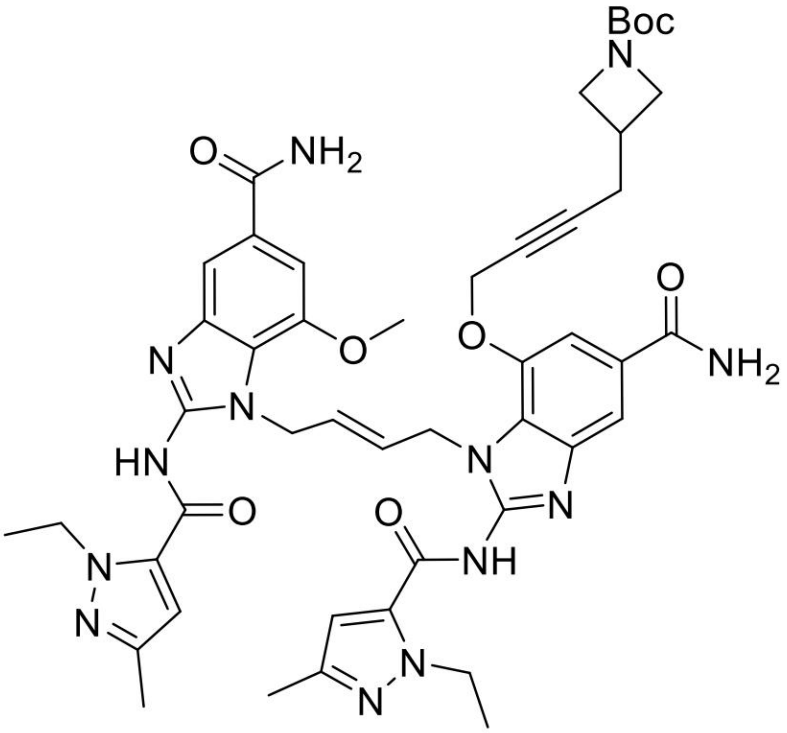
【０６８９】

【０６９０】

実施例５０：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０６９１】

【化８８】



【０６９２】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０６９３】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（中間体２４）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（中間体１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。

【０６９４】

粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色泡として標題化合物（４９％）を提供した。^1H

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．５６－５．４７（２Ｈ，ｍ），４．７２（２Ｈ，ｓ），４．０６－４．０６（４Ｈ，ｍ），３．７９（５Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），１．３０（９Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９５】

【０６９６】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【０６９７】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９８】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０６９９】

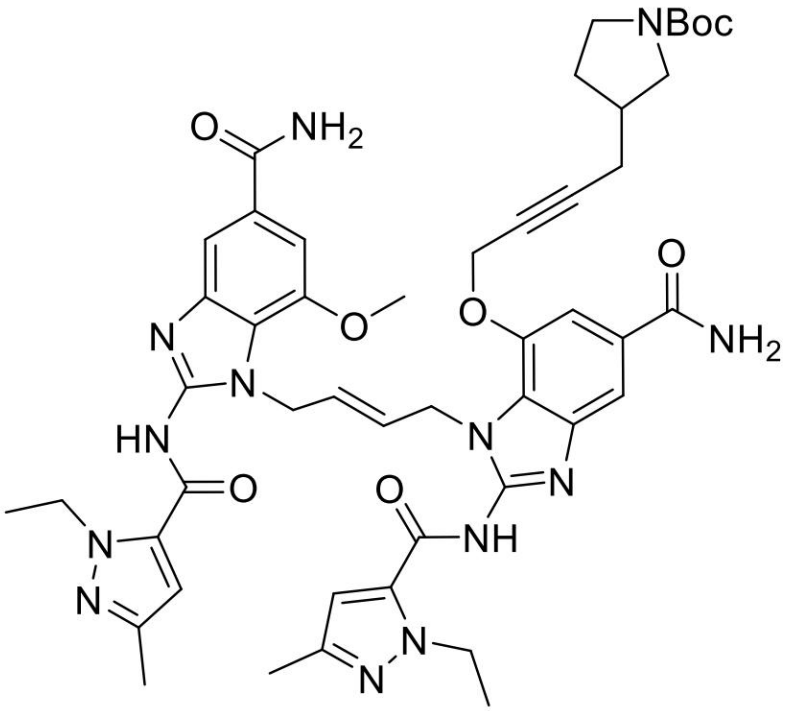
標題化合物をジオキサン中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルイソチオシアネート（中間体３）を使用して、実施例３５（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をＥｔＯＡｃで懸濁させ、固体をろ過除去した。ろ液をEt_2O／ヘキサンから凝固させ、ろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡褐色の固体として標題化合物（２つの段階の間で１８％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．９０（１Ｈ，ｓ），１２．８４（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｓ），７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），６．５６（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｓ），５．８７－５．８４（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），４．５７－４．５３（６Ｈ，ｍ），３．８７（３Ｈ，ｓ），３．７５－３．７１（２Ｈ，ｍ），３．５９（３Ｈ，ｓ），３．４０－３．３５（２Ｈ，ｍ），２．３３－２．３１（２Ｈ，ｍ），２．１２（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），１．３１（９Ｈ，ｓ），１．３０－１．２７（６Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７００】

段階Ｄ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イ

ミダゾール－５－カルボン酸
【０７０１】
標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をアセトン／ヘキサンで懸濁させ、ろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として標題化合物（８７％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８４（２Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３２（２Ｈ，ｓ），７．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），６．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），５．８７－５．８５（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｓ），４．６２（２Ｈ，ｓ），４．５３（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），３．６３（３Ｈ，ｓ），２．３３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．１１（６Ｈ，ｓ），１．３１（９Ｈ，ｓ），１．２８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０２】
段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート
【０７０３】
標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗固体化合物を水に懸濁させ、ろ過により収集した。粗固体をアセトン／Ｅｔ$_{2}$Ｏから再結晶化により精製し、ろ過により収集し、真空下で乾燥して白色固体として標題化合物（６２％）を提供した。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．７９（２Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），７．３０（３Ｈ，ｓ），７．２４（１Ｈ，ｓ），６．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．８５－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．８７（４Ｈ，ｓ），４．６２（２Ｈ，ｓ），４．４９（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．７０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．６３（３Ｈ，ｓ），３．３７－３．３５（２Ｈ，ｍ），２．２９－２．２８（２Ｈ，ｍ），２．０６（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），１．２７（９Ｈ，ｓ），１．２４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０４】
【０７０５】
実施例５１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０７０６】
【化８９】



【０７０７】
段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート
【０７０８】
標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（中間体２５）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエートヒドロクロライド（中間体１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_2$（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９８：２）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体として標題化合物（８３％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７０９】
段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート
【０７１０】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の固体として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７１１】
段階Ｃ：メチル２－（（アミノ－ｌ３－ブロマニリデン）アミノ）－１－（（２Ｅ）－

４－（２－（（アミノ－ｌ３－ブロマニリデン）アミノ）－７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０７１２】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をEt_2O／ＭｅＯＨから再結晶化し、ろ過により収集し、Et_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題化合物（５２％）を提供した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１３】

段階Ｄ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０７１４】

標題化合物をメチル（Ｅ）－２－アミノ－１－（４－（２－アミノ－７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートジヒドロブロマイドおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１（段階Ｄ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝９５：５：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、紫色の固体として標題化合物（１５％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８９（１Ｈ，ｓ），１２．８３（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），７．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），６．５５（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），５．９３－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．９１（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．５７－４．５０（６Ｈ，ｍ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．５９　および　３．５２（３Ｈ，ｓ＋ｓ），３．２９－３．２４（１Ｈ，ｍ），３．２０－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．０６－２．９８（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．７３（１Ｈ，ｍ），２．１４（２Ｈ，ｓ），２．１０（７Ｈ，ｓ），１．７４－１．７３（１Ｈ，ｍ），１．３５（１０Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），１．２９（６Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，２．５Ｈｚ）。

【０７１５】

段階Ｅ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０７１６】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチ

ル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物を水で洗浄し、真空下で乾燥させ、紫色の固体として標題化合物（６９％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｓ），７．６２（１Ｈ，ｓ），７．３２－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），６．５０（１Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｓ），５．８８－５．７８（２Ｈ，ｍ），４．８８（４Ｈ，ｓ），４．６２－４．５６（２Ｈ，ｍ），４．５０（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．６２－３．５６（３Ｈ，ｓ＋ｓ），３．０３－２．９３（１Ｈ，ｍ），２．７１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），２．１１（２Ｈ，ｓ），２．０６（７Ｈ，ｓ），１．７０（１Ｈ，ｂｒｓ），１．３０（１０Ｈ，ｓ），１．２４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）。

【０７１７】

段階Ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０７１８】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗生成物をＮＨ－ＳｉＯ$_{2}$（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９３：７）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤褐色の固体として標題化合物（３１％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｓ），７．８７（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．６５（１Ｈ，ｓ），７．３０－７．２４（４Ｈ，ｍ），６．５１（２Ｈ，ｓ），５．９３－５．７９（２Ｈ，ｍ），４．９０（４Ｈ，ｓ），４．６４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２２．０Ｈｚ），４．５６－４．５３（４Ｈ，ｍ），３．６７－３．６２（３Ｈ，ｓ＋ｓ），３．２５－３．１７（１Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），２．１６（２Ｈ，ｓ），２．１０（７Ｈ，ｓ），１．７５（１Ｈ，ｂｒｓ），１．３４（１０Ｈ，ｓ），１．２７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

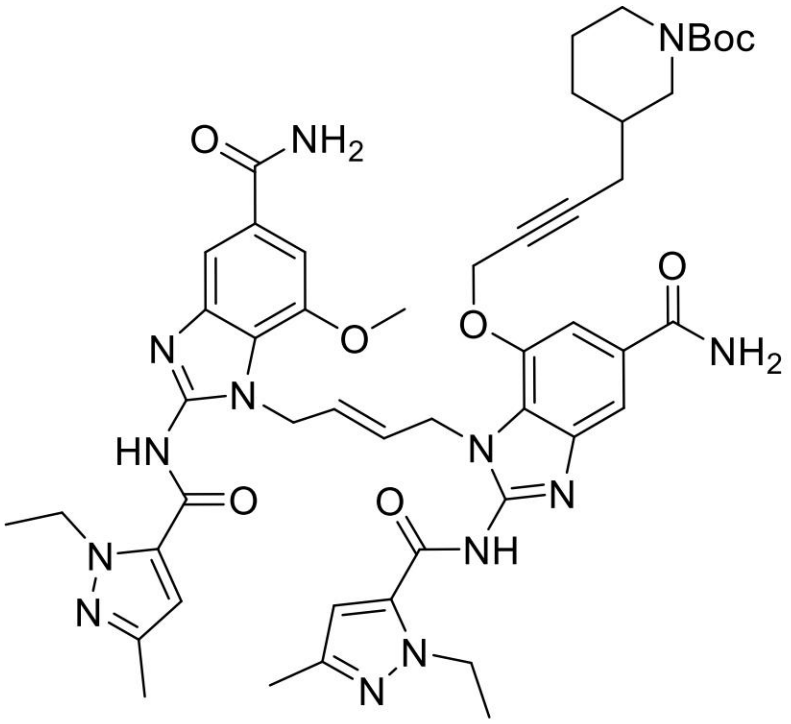
【０７１９】

【０７２０】

実施例５２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０７２１】

【化９０】



【０７２２】

段階Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０７２３】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（５－カルバモイル－２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２６）およびメチル（Ｅ）－４－（（４－アミノブト－２－エン－１－イル）アミノ）－３－メトキシ－５－ニトロベンゾエート（中間体１）を使用して、実施例１（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭのみ～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、赤色の泡として標題化合物（４１％）を提供した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．９４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），５．５６－５．５５（２Ｈ，ｍ），４．７５（２Ｈ，ｓ），４．０６（４Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．６３－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．１２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１．６６－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．４８－１．４４（２Ｈ，ｍ），１．３２（９Ｈ，ｓ），１．１９（１Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２４】

段階Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０７２５】

標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（５－カルバモイル－２－（（４－（（２－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）－６－ニトロフェニル）アミノ）ブト

－２－エン－１－イル）アミノ）－３－ニトロフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートを使用して、実施例１（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。淡褐色の泡として粗生成物を精製せずに次の反応に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝６５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２６】

段階Ｃ：メチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート

【０７２７】

標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－２－（（４－（（２－アミノ－６－メトキシ－４－（メトキシカルボニル）フェニル）アミノ）ブト－２－エン－１－イル）アミノ）－５－カルバモイルフェノキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートおよび１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルイソチオシアネート（中間体３）を用いて、実施例３５（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗生成物をSiO_2（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH＝２００：１０：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡褐色の固体として標題化合物（２つの段階の間で５４％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８６（１Ｈ，ｓ），１２．８０（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｓ），７．６３（１Ｈ，ｓ），７．３２（１Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｓ），７．１８（１Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．４６（１Ｈ，ｓ），５．８２－５．８１（２Ｈ，ｍ），４．８９（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ），４．５６－４．４９（６Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．６５－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．５５（３Ｈ，ｓ），２．０７（６Ｈ，ｓ），１．９７－１．９３（２Ｈ，ｍ），１．４５－１．６０（１Ｈ，ｍ），１．３７（２Ｈ，ｓ），１．２９（９Ｈ，ｓ），１．２４（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．１９（１Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９７３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２８】

段階Ｄ：（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸

【０７２９】

標題化合物をメチル（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例１（段階Ｅ）と同様の方法で製造した。粗固体生成物をアセトン／ヘキサンで懸濁させ、ろ過により収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として標題化合物（９３％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８３（２Ｈ，ｓ），７．９４（１Ｈ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．３３（２Ｈ，ｓ），７．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），６．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），５．８７－５．８２（２Ｈ，ｍ），４．９２（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ），４．６３（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ），３．６２（３Ｈ，ｓ），２．１２（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ

），１．９９－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．５７－１．５７（１Ｈ，ｍ），１．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．３２（１０Ｈ，ｓ），１．２８（７Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．３Ｈｚ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３０】

段階Ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（（５－カルバモイル－１－（４－（５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－イル）オキシ）ブト－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０７３１】

標題化合物を（Ｅ）－１－（４－（７－（（４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）ブト－２－イン－１－イル）オキシ）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－メトキシ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３と同様の方法で製造した。粗固体生成物を水に懸濁させ、ろ過により収集した。固体をアセトン／Et_2Oから再結晶化により精製し、ろ過により収集し、真空下で乾燥させ、淡褐色の固体として標題化合物（７０％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．８４（２Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｓ），７．６７－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．３６（３Ｈ，ｓ），７．２９（１Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），５．８９－５．８６（２Ｈ，ｍ），４．９３（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１９．２Ｈｚ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．５４（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．６７（４Ｈ，ｓ），２．１０（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），１．９９－１．９７（２Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｓ），１．４２－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．３２（９Ｈ，ｓ），１．２８（７Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．２３（１Ｈ，ｓ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝９５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３２】

【０７３３】

生物学的活性

Ａ：５０ｎＭ未満、Ｂ：５０～５００ｎＭ、Ｃ：５００ｎＭ超え

【０７３４】

【表１】

実施例番号	ＴＨＰ１－二重細胞においてＩＳＧレポーター活性	実施例番号	ＴＨＰ１－二重細胞においてＩＳＧレポーター活性	実施例番号	ＴＨＰ１－二重細胞においてＩＳＧレポーター活性
１	Ｃ	１９	Ａ	３７	Ａ
２	Ｃ	２０	Ａ	３８	Ｃ
３	Ａ	２１	Ａ	３９	Ｃ
４	Ｂ	２２	Ａ	４０	Ｂ
５	Ａ	２３	Ａ	４１	Ａ
６	Ａ	２４	Ａ	４２	Ａ
７	Ａ	２５	Ａ	４３	Ｂ
８	Ａ	２６	Ａ	４４	Ａ
９	Ｂ	２７	Ａ	４５	Ａ
１０	Ａ	２８	Ａ	４６	Ａ
１１	Ａ	２９	Ａ	４７	Ａ
１２	Ａ	３０	Ａ	４８	Ａ
１３	Ａ	３１	Ａ	４９	Ａ
１４	Ａ	３２	Ａ	５０	Ａ
１５	Ａ	３３	Ｃ	５１	Ａ
１６	Ａ	３４	Ａ	５２	Ａ
１７	Ａ	３５	Ａ		
１８	Ａ	３６	Ｂ		

【０７３５】

【０７３６】

細胞株および試薬

【０７３７】

ＴＨＰ１－ブルー細胞（カタログ番号ｔｈｐ－ｉｓｇ）をＩｎｖｉｖｏＧｅｎ（米国、サンディエゴ）から購入した。ペニシリン－ストレプトマイシン（カタログ番号Ｌ００２２－１００）、ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（カタログ番号Ｓ１４８０－５００）およびＲｏｓｗｅｌｌ Ｐａｒｋ Ｍｅｍｏｒｉａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＲＰＭＩ）１６４０培地（カタログ番号Ｌ０４９８－５００）をｂｉｏｗｅｓｔ（フランス、ノワイエ）から購入した。ゼオシン（Ｚｅｏｃｉｎ）（カタログ番号ａｎｔ－ｚｎ－０５）およびノルモシン（Ｎｏｒｍｏｃｉｎ）（カタログ番号ａｎｔ－ｎｒ－１）をＩｎｖｉｖｏＧｅｎ（米国、サンディエゴ）から購入した。ＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ（商標）（カタログ番号ｒｅｐ－ｑｂｓ）をＩｎｖｉｖｏＧｅｎから購入した。ＴＨＰ１－青色細胞を、１０％加熱不活化されたＦＢＳ、１００μｇ／ｍｌノルモシン、１００μｇ／ｍｌゼオシン、および１００Ｕ／ｍｌ～１００μｇ／ｍｌペニシリン－ストレプトマイシンがあるＲＰＭＩ １６４０培地で培養した。細胞を湿った５％CO_2雰囲気で３７℃で培養した。

【０７３８】

ＩＳＧレポーター分析

【０７３９】

ＴＨＰ１－青色細胞を５ｘ１０^{4}細胞／ウェル（９０μｌ／ウェル）で播種した。１０μｌの化合物を細胞に添加し、２４時間培養した。２０μｌの細胞培養上清液を１８０μ

ｌのＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ™溶液が入った新しい９６ウェルプレート（カタログ番号３００９６）に分配し、３７℃で１５分間培養した。６５５ｎｍでＶａｒｉｏｓｋａｎ Ｌｕｘ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、米国）により吸光度を測定した。

【産業上の利用可能性】

【０７４０】

本発明の化合物は、インターフェロン遺伝子の刺激剤（ＳＴＩＮＧ）の作用剤として使用することができ、癌および特定の感染性疾患の治療に有用である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/000464

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14(2006.01)i; **A61K 31/4184**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61K 31/454**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/14(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 405/14(2006.01); C07D 413/14(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO Internal), STN (Registry, Caplus), PubChem, google & keyword: fused heteroaryl hydroxamates, sting-mediated disease, sting agonist

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017-175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 12 October 2017 (2017-10-12) page 212; example 5; claims 1, 15, 16	1-4
A	CN 113248475 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 13 August 2021 (2021-08-13) the whole document	1-4
A	CN 112521371 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 19 March 2021 (2021-03-19) the whole document	1-4
A	WO 2020-156363 A1 (HITGEN INC.) 06 August 2020 (2020-08-06) the whole document	1-4
A	WO 2021-202984 A1 (MERSANA THERAPEUTICS, INC.) 07 October 2021 (2021-10-07) the whole document	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 April 2023	**14 April 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/000464

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **5-9,11-17**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5-9 and 11-17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy or surgery (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).

2. ☑ Claims Nos.: **14**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claim 14 is regarded to be unclear because it refers to claim 12 which does not comply with PCT Rule 6.4(a).

3. ☑ Claims Nos.: **10-13, 15-17**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/000464

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2017-175147 A1	12 October 2017	AR 110463 A1	03 April 2019
		AR 114231 A2	05 August 2020
		AR 114304 A2	19 August 2020
		AU 2017-247798 A1	27 September 2018
		AU 2017-247798 B2	31 October 2019
		AU 2017-247798 C1	27 August 2020
		AU 2018-229497 A1	04 October 2018
		AU 2018-229497 B2	27 June 2019
		AU 2018-229497 C1	03 September 2020
		AU 2018-229498 A1	04 October 2018
		AU 2018-229498 B2	27 June 2019
		AU 2018-229498 C1	03 September 2020
		AU 2020-200692 A1	20 February 2020
		AU 2020-200692 B2	27 August 2020
		AU 2020-200692 C1	04 March 2021
		BR 112018070655 A2	05 February 2019
		BR 122018070836 A2	10 September 2019
		BR 122018070836 A8	19 July 2022
		BR 122018070838 A2	10 September 2019
		BR 122018070838 A8	19 July 2022
		CA 3019630 A1	12 October 2017
		CL 2018002850 A1	14 December 2018
		CL 2018003290 A1	01 February 2019
		CL 2018003291 A1	01 February 2019
		CN 109071514 A	21 December 2018
		CN 109071514 B	06 July 2021
		CN 109608443 A	12 April 2019
		CN 109608443 B	07 September 2021
		CN 113549110 A	26 October 2021
		CO 2018010727 A2	22 October 2018
		CR 20200044 A	11 March 2020
		CR 20200045 A	11 March 2020
		DK 3440076 T3	11 July 2022
		DO P2018000217 A	31 October 2018
		DO P2020000018 A	15 March 2020
		DO P2020000019 A	15 March 2020
		EA 036338 B1	28 October 2020
		EA 036435 B1	10 November 2020
		EA 037671 B1	29 April 2021
		EA 201892261 A1	30 April 2019
		EA 201892424 A1	30 April 2019
		EA 201892425 A1	30 April 2019
		EP 3440076 A1	13 February 2019
		EP 3440076 B1	01 June 2022
		EP 4032885 A1	27 July 2022
		ES 2921855 T3	01 September 2022
		HR P20220936 T1	28 October 2022
		HU E058932 T2	28 September 2022
		IL 261482 A	31 October 2018
		IL 261482 B	30 September 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/000464

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		IL	261657	A	31 October 2018
		IL	261657	B	30 September 2021
		IL	285702	A	30 September 2021
		IL	285702	B	01 September 2022
		IL	295649	A	01 October 2022
		JO	P20170083	B1	14 March 2022
		JP	2019-510796	A	18 April 2019
		JP	2020-100646	A	02 July 2020
		JP	2021-105013	A	26 July 2021
		JP	2022-166060	A	01 November 2022
		JP	6746712	B2	26 August 2020
		JP	6861307	B2	21 April 2021
		JP	7119158	B2	16 August 2022
		KR	10-2018-0124149	A	20 November 2018
		KR	10-2018-0132806	A	12 December 2018
		LT	3440076	T	26 September 2022
		MA	44606	A	13 February 2019
		MA	44606	B1	29 July 2022
		MX	2018012333	A	07 March 2019
		MX	2020009947	A	26 October 2021
		MX	2020009948	A	26 October 2021
		MY	189100	A	25 January 2022
		NZ	745957	A	31 July 2020
		PE	20181884	A1	07 December 2018
		PE	20181919	A1	11 December 2018
		PE	20181920	A1	11 December 2018
		PH	12018502151	A1	08 July 2019
		PH	12018502151	B1	08 July 2019
		PH	12018502179	A1	15 June 2020
		PH	12018502202	A1	22 June 2020
		PL	3440076	T3	05 September 2022
		PT	3440076	T	29 July 2022
		RS	63462	B1	31 August 2022
		SG	10201900628	RA	27 February 2019
		SG	10201900629	VA	27 February 2019
		SG	11201808621	TA	30 October 2018
		SI	3440076	T1	30 September 2022
		TW	201738235	A	01 November 2017
		TW	201920161	A	01 June 2019
		TW	I776806	B	11 September 2022
		TW	I777014	B	11 September 2022
		UA	123407	C2	31 March 2021
		US	10189820	B2	29 January 2019
		US	10981901	B1	20 April 2021
		US	11365190	B2	21 June 2022
		US	2018-0105514	A1	19 April 2018
		US	2021-0139473	A1	13 May 2021
		US	2023-0071675	A1	09 March 2023
		UY	37195	A	31 October 2017
CN	113248475 A	13 August 2021	None		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/000464

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112521371	A	19 March 2021	CN	112521371	B	25 November 2022
WO	2020-156363	A1	06 August 2020	AU	2020-214477	A1	02 September 2021
				AU	2020-214477	B2	27 October 2022
				CA	3128069	A1	06 August 2020
				CN	111499617	A	07 August 2020
				CN	111499617	B	06 August 2021
				CN	113563313	A	29 October 2021
				CN	113563313	B	04 November 2022
				EP	3919488	A1	08 December 2021
				EP	3919488	A4	06 April 2022
				JP	2022-518853	A	16 March 2022
				KR	10-2021-0120070	A	06 October 2021
				US	2022-0119379	A1	21 April 2022
WO	2021-202984	A1	07 October 2021	AR	121743	A1	06 July 2022
				AU	2021-248635	A1	27 October 2022
				AU	2022-259796	A1	01 December 2022
				BR	112022019919	A2	14 February 2023
				CA	3174297	A1	07 October 2021
				CN	115768485	A	07 March 2023
				CO	2022015650	A2	09 December 2022
				EP	4126065	A1	08 February 2023
				IL	296901	A	01 December 2022
				IL	297859	A	01 January 2023
				KR	10-2023-0004896	A	06 January 2023
				KR	10-2023-0005189	A	09 January 2023
				TW	202203977	A	01 February 2022
				US	2022-0378749	A1	01 December 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ　31/14　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ　31/20　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/68	
Ａ６１Ｋ　9/127(2025.01)	Ａ６１Ｋ	9/127	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　39/395(2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｅ	
Ａ６１Ｋ　31/454(2006.01)	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｔ	
Ａ６１Ｋ　31/4545(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/454	
Ａ６１Ｋ　31/496(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ｃ０７Ｄ　403/14　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ　31/4184(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ｃ０７Ｄ　471/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	403/14	
	Ａ６１Ｋ	31/4184	
	Ｃ０７Ｄ	471/04　１０７Ｅ	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ソ，ジョンボブ
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　ハン，チョルキュ
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　ユン，チョルファン
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　ヤン，インホ
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　キム，ソンジュ
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　カン，ホンジュン
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　シン，ヨンド
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　ジョン，セウン
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　イ，ジョンウ
大韓民国 キョンギード １３４８６、ソンナムーシ、プンダンーグ、パンギョーロ ２５５ボンーギル、７４、サード フロアー

(72)発明者　カン，ビョンナム
大韓民国 キョンギ－ド １３４８６、ソンナム－シ、プンダン－グ、パンギョ－ロ ２５５ボン－ギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　ジョン，スンファ
大韓民国 キョンギ－ド １３４８６、ソンナム－シ、プンダン－グ、パンギョ－ロ ２５５ボン－ギル、７４、サード フロアー
(72)発明者　イ，ジヌ
大韓民国 キョンギ－ド １３４８６、ソンナム－シ、プンダン－グ、パンギョ－ロ ２５５ボン－ギル、７４、サード フロアー

Ｆターム（参考）　4C076　AA19 AA95 BB11 BB13 CC27 CC31 CC35 CC41 EE41 EE59
4C084　AA19 MA24 NA05 ZB26 ZB31 ZB33 ZC75
4C085　AA13 AA14 CC22 CC23 DD62 EE03 GG01 GG02
4C086　AA01 AA02 AA03 BC39 BC50 BC73 CB05 MA01 MA02 MA04
MA24 MA65 MA66 NA05 NA13 NA14 ZB26 ZB31 ZB33 ZC41 ZC75