

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5424657号
(P5424657)

(45) 発行日 平成26年2月26日 (2014. 2. 26)

(24) 登録日 平成25年12月6日 (2013. 12. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006. 01)

C O 7 D 231/56 A

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 Z

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/416 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

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

C O 7 D 231/56 C S P B

請求項の数 11 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-12496 (P2009-12496)
 (22) 出願日 平成21年1月23日 (2009. 1. 23)
 (62) 分割の表示 特願2006-508838 (P2006-508838)
 の分割
 原出願日 平成16年2月25日 (2004. 2. 25)
 (65) 公開番号 特開2009-102395 (P2009-102395A)
 (43) 公開日 平成21年5月14日 (2009. 5. 14)
 審査請求日 平成21年2月18日 (2009. 2. 18)
 (31) 優先権主張番号 10/378, 164
 (32) 優先日 平成15年3月3日 (2003. 3. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/688, 849
 (32) 優先日 平成15年10月15日 (2003. 10. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504344509
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、
 ボールダー、 ウォールナット ストリー
 ト 3200
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 暉夫
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

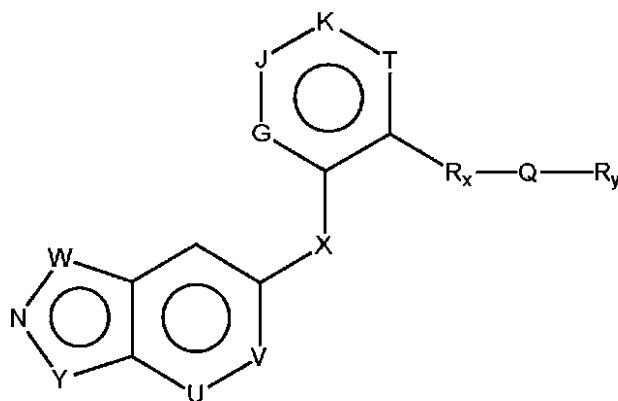
(54) 【発明の名称】 p 38 阻害剤及びその使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分割されたエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物及びその薬学的に許容可能な塩を含有する化合物であって、下記式を有する化合物：

【化 1】



〔式中、

YはC R¹又はN R²であり、

Wは CR^3 又はOであり、但しYが CR^1 である場合にはWはOであり、Yが NR^2 である場合にはWは CR^3 であり、

R^3 はH、 NH_2 、F、Cl、メチル又は置換メチルであり、

R^1 及び R^2 は独立にH、OH、アミン保護基、 $\text{Z}_n-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 Z_n-NR^a ($\text{C}=\text{O}$) R^b 、 $\text{Z}_n-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 Z_n-SOR^a 、 Z_n-SR^a 、 Z_n-OR^a 、 $\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{Z}_n-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^a$ 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^1 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリーール又はヘテロアリーールであり、

R^a 及び R^b は独立にH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、硫黄保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

或いは R^a 及び R^b はそれら両方が結合している原子と一緒にあって、環内に1つ又は複数のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和複素環を形成し、前記複素環は置換されていても置換されていなくてもよく、前記複素環は芳香環に縮合していてもよく、

Zは1から4個の炭素を有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素を有するアルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、

nは0又は1であり、

Uは CR^c であり、

Vは CR^c であり、

R^c はH、F、Cl、メチル、又は置換メチルであり、

XはO、S、 SO 、 SO_2 、 NR^5 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CH_2 、 $\text{CH}_2\text{Z}_n-\text{OH}$ 、又は $\text{C}=\text{NOR}^d$ であり、

R^5 はH、メチル、又は置換メチルであり、

R^d はH、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

G、K、J、及びTは CR^z であり、

R^z はH、F、Cl、Br、 CF_3 、 OR^6 、 SR^6 、低級アルキル ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$)、CN、又は NR^6R^7 であり、

R^6 及び R^7 は独立にH、 CF_3 、低級アルキル ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$) 又は低級ヘテロアルキ

10

20

30

40

50

ル ($C_1 \sim C_4$) であり、

Q は $-NR^8CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NH SO_2-$ 、又は $-CONR^{11}-$ であり、

R^8 は H 又は低級 ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{11} は H 又は低級 ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R_x は $-(CR^9R^{10})_m-$ であり、

R^9 及び R^{10} は独立に H、又は低級アルキルであるか、或いは R^9 及び R^{10} はそれら両方が結合している原子と一緒になって飽和でも部分不飽和でもよいシクロアルキル環を形成し、

m は 1 ～ 3 であり、

R_y は H、 PO_3H 、アミン保護基、酸素保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^2 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n-Ar^2 及び Z_n -ヘテロシクロアルキルは置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^2 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリール又はヘテロアリールであり、前記置換基は F、Cl、Br、 CF_3 、CN、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{12} 及び R^{13} は独立に H、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^2 が $-SO_2NR^{13}R^{12}$ で置換されている場合には、 R^{12} 及び R^{13} は置換されていても置換されていなくてもよいシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環を形成し、前記置換基はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 から選択される置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Q が $CONR^{11}$ の場合には R_y は R^{11} との組み合わせで更にシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環であり、前記環はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、

10

20

30

40

50

ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -Ar¹、-COR^{1 4}、又は-SO₂R^{1 4}から選択される基で置換されていても置換されていなくてもよく、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、 Z_n -Ar¹、-COR^{1 4}、及び-SO₂R^{1 4}は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{1 4}はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n -Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n -Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよい】。

【請求項 2】

2-（4- {2- [2-（1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-5-フルオロフェニル]-アセチル}-ピペラジン-1-イル）-N-イソプロピルアセトアミド；

2- [2-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-フェニル]-N-（4-モルホリン-4-イル-フェニル）-アセトアミド；

1- [5-シクロプロピル-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2H-ピラゾール-3-イル]-3- [5-フルオロ-2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ）-ベンジル] 尿素；

1-（5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル）-3- [2-（1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ）-5-フルオロベンジル] 尿素；

1-（5-tert-ブチル-2-p-クロロフェニル-2H-ピラゾール-3-イル）-3- [2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルスルファニル）-5-フルオロベンジル] 尿素；

1-（5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-3- {2- [1-（3-イソプロピルアミノ-プロピル）-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-ベンジル} 尿素；

1-（5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル）-3- [5-フルオロ-2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル] 尿素；

1- [5-tert-ブチル-2-（4-クロロフェニル）-2H-ピラゾール-3-イル]-3- [5-フルオロ-2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル] 尿素；

シクロプロパンカルボン酸 2-（1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール）-5-フルオロベンジルアミド；

N- [5-フルオロ-2-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド；

N- [2-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル]-2-（3-トリフルオロメチルフェニル）-アセトアミド；

5-tert-ブチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 5-フルオロ-2-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジルアミド；

2-シクロプロピル-N- [5-フルオロ-2-（1-イソブチル-1H-インダゾール

10

20

30

40

50

ル－5－イルオキシ）－ベンジル］－アセトアミド；

3－クロロ－N－〔5－フルオロ－2－（1－イソブチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］－ベンズアミド；

N－〔5－フルオロ－2－（1－イソブチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］－4－トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド；

N－〔5－フルオロ－2－（1－イソブチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］－メタンスルホンアミド；

3－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－1－〔5－フルオロ－2－（1－メチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］－1－メチル尿素；

1－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（1－メチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］－1－メチル尿素；

1－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（1－メチル－1H－ピラゾロ〔3, 4－c〕ピリジン－5－イルオキシ）－ベンジル］尿素；

1－（5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（3－ピロリジン－1－イルメチルベンゾ〔d〕イソオキサゾール－6－イルオキシ）－ベンジル］尿素；

1－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（3－ピロリジン－1－イルメチルベンゾ〔d〕イソオキサゾール－6－イルオキシ）－ベンジル］尿素；

1－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（3－メチルベンゾ〔d〕イソオキサゾール－6－イルオキシ）－ベンジル］尿素；

2－（5－〔2－〔3－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－ウレイドメチル〕－4－フルオロフェノキシ〕－インダゾール－1－イル）－N，N－ジメチルアセトアミド；

1－（5－tert－ブチル－イソオキサゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－（1－イソブチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジル］尿素；

1－（3－tert－ブチル－イソオキサゾール－5－イル）－3－〔5－フルオロ－2－〔1－（2－ピペラジン－1－イル－エチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－ベンジル〕尿素；

1－（3－tert－ブチル－イソオキサゾール－5－イル）－3－〔2－〔1－（2－ジメチルアミノエチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－5－フルオロベンジル〕－尿素；及び

1－（5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イル）－3－〔5－フルオロ－2－〔1－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－ベンジル〕尿素

から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に請求項1又は請求項2に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項4】

p38によって調節される炎症性サイトカインの過剰産生によって引き起こされる状態の治療のための薬剤の製造における請求項1又は2に定義される化合物の使用。

【請求項5】

前記状態が、炎症性疾患、自己免疫病、骨破壊障害、増殖障害、感染症、ウイルス性疾患、又は神経変性疾患である、請求項4に記載の使用。

【請求項6】

WがCH及びYが NR^2 である請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

XがNH、S又はOである請求項1に記載の化合物。

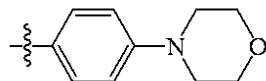
【請求項8】

R_x が CH_2 、及びQが $-\text{NHCO}-$ である請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R_y がイソプロピル又は

【化2】



10

である、請求項8に記載の化合物。

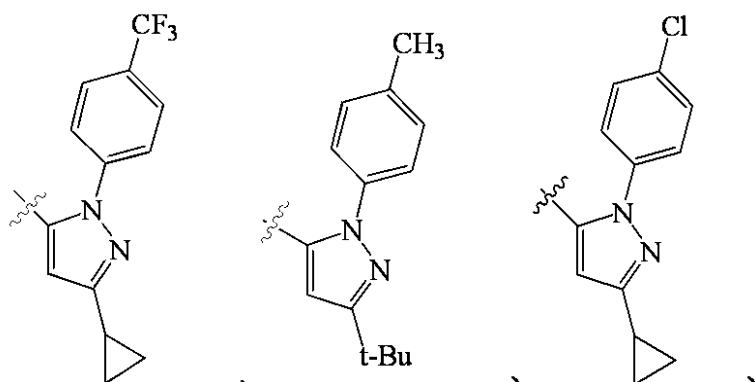
【請求項10】

R_x が CH_2 、及びQが $-\text{NR}^8\text{CONH}-$ である請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R_y が

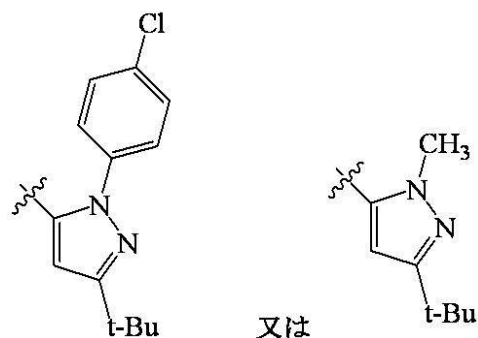
【化3】



20

30

【化4】



40

である、請求項10に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2003年10月15日に出願された米国特許出願第10/688,849

50

号及び2003年3月3日に出願された米国特許出願第10/378,164号の優先権を主張し、これら出願はいずれもその全体が本参照により本明細書に組み込まれている。

【0002】

本発明は、p38MAPキナーゼ及び関連キナーゼの新規な阻害剤、これらの阻害剤を含有する医薬組成物、及びこれらの阻害剤を調製するための方法に関する。これらは炎症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、癌、自己免疫病の治療に、及び他のサイトカイン介在性疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

多数の慢性及び急性炎症状態が炎症性サイトカインの過剰産生と関連している。そのようなサイトカインには腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）、インターロイキン1ベータ（IL-1 β ）、インターロイキン8（IL-8）及びインターロイキン6（IL-6）があるがそれらに限定されない。慢性関節リウマチ（RA）は、TNF- α 及びIL-1 β が疾患の発症、並びにこの消耗性の状態に伴ってみられる骨及び関節の破壊の進行に関係している慢性疾患であるとみなされている。最近承認されたRAのための治療的処置には可溶性TNF- α 受容体（エタネルセプト）及びIL-1受容体アンタゴニスト（アナキンラ）がある。これらの治療はそれらのそれぞれのサイトカインが天然受容体と結合する能力を遮断することにより働く。サイトカイン介在性疾患を処置するための代替法は現在検討中である。そのような方法の1つは、p38のような炎症性サイトカインの合成及び産生を調節するシグナル伝達経路の阻害を必要とする。

【0004】

（CSBP又はRKとも呼ばれる）p38は、炎症性サイトカインを調節することが示されたセリン/トレオニンマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）である。p38はリポ多糖（LPS）で処理後のマウス単球においてチロシンリン酸化されるキナーゼとして最初に同定された。p38とサイトカインに対する細胞の応答の連携は、Saklatvala J. ら、Cell、78:1039~1049頁（1994）により最初に立証された。この研究者は、マイトジェン活性化タンパク質により活性化されたタンパク質キナーゼ2（MAPKAPキナーゼ-2）により、IL-1がおそらく低分子熱ショックタンパク質Hsp27のリン酸化を生じるタンパク質キナーゼカスケードを活性化することを示した。精製したキナーゼから得られたペプチド配列の解析は、それがマウス単球においてLPSにより活性化されたP38MAPKに関係することを示した（Han, J. ら、Science、265:808~811頁（1994））。同時に、紫外線の曝露及び浸透圧ショックを含めた多様な細胞ストレスに応答して上流のキナーゼにより、p38MAPKはそれ自体活性化されることが示された。また、Hsp27を直接リン酸化するキナーゼはMAPKAPキナーゼ-2と確認された（Rouse, J. ら、Cell、78:1027~1037頁（1994））。次いで、スミスクラインビーチャムの研究員はP38MAPKがLPSにより攻撃誘発されたヒト単球からのTNFの産生を阻害する一連のピリジニルイミダゾール化合物の分子標的であることを示した（Lee, J. ら、Nature、372:739~746頁）。これは重大な発見であり、P38MAPKの多数の選択的阻害剤の開発及びサイトカインシグナル伝達におけるP38MAPKの役割の解明に導いた。

【0005】

それぞれ別々の遺伝子によりコードされている多数の形のp38MAPK（ α 、 β 、 γ 、 δ ）が、浸透圧ストレス、UV光及びサイトカイン介在性イベントを含めた多様な刺激に対する細胞応答に関与しているキナーゼカスケードの一部を形成していることが現在分かっている。p38のこれらの4つのアイソフォームは細胞内シグナル伝達の異なる面を調節すると考えられている。その活性化はTNF- α のような炎症性サイトカインの合成及び産生をもたらすシグナル伝達イベントのカスケードの一部となっている。他のキナーゼ及び転写因子を含む下流の基質をリン酸化することによってp38は機能する。p38キナーゼを阻害する薬剤は、in vitro及びin vivoモデルでTNF- α 、

IL-6、IL-8及びIL-1 β を含むがそれらに限定されないサイトカインの産生を遮断することが示された(Adams, J. L. ら、Progress in Medicinal Chemistry、38:1~60頁(2001))。

【0006】

リポ多糖(LPS)で*in vitro*刺激すると、末梢血単核細胞(PBMC)は炎症性サイトカインを発現し分泌することが示された。PBMCをLPSで刺激する前にp38阻害剤で前処理すると、これらの化合物はLPSの作用を効率的に遮断する(Lee, J. C. ら、Int. J. Immunopharmacol.、10:835~843頁(1988))。炎症性疾患の動物モデルにおけるp38阻害剤の有効性は、これらの阻害剤の作用を説明できる基本メカニズムの研究を促した。IL-1及びTNFに対する細胞応答に果たすp38の役割は、ピリジニルイミダゾール阻害剤を用いて炎症応答に関係する多数の細胞系で研究された(内皮細胞及びIL-8を用いて: Hashimoto, S. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、293:370~375頁(2001)、線維芽細胞及びIL-6/GM-CSF/PGE2を用いて: Beyaert, R. ら、EMBO J.、15:1914~1923頁(1996)、好中球及びIL-8を用いて: Albanyan, E. A. ら、Infect. Immun.、68:2053~2060頁(2000)、マクロファージ及びIL-1を用いて: Caivano, M. 及びCohen, P.、J. Immunol.、164:3018~3025頁(2000)、並びに平滑筋細胞及びRANTESを用いて: Maruoka, S. ら、Am. J. Respir. Crit. Care Med.、161:659~668頁(1999))。多くの疾患状態の破壊的な作用は炎症性サイトカインの過剰産生により引き起こされる。p38阻害剤がこの過剰産生を調節する能力から、p38阻害剤は疾患修飾剤の優れた候補となっている。

【0007】

p38阻害剤は広く認識されている多様な疾患モデルにおいて活性であり、ラットコラーゲン関節炎: Jackson, J. R. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、284:687~692頁(1998); ラットアジュバント関節炎: Badger, A. M. ら、Arthritis Rheum.、43:175~183頁(2000); Badger, A. M. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、279:1453~1461頁(1996); 及びマウスカラゲニン足浮腫: Nishikori, T. ら、Eur. J. Pharm.、451:327~333頁(2002)を含めた多数の標準的な動物炎症モデルにおいて正の作用を示す。p38の機能を遮断する分子は、これらの動物モデルにおける骨吸収、炎症、並びに他の免疫及び炎症性病理の阻害に有効であることが示された。このように、安全かつ有効なp38阻害剤は、RAを例とするがそれに限定されないp38シグナル伝達の調整により調節される消耗性の疾患を治療する手段をもたらす。

【0008】

p38阻害剤は当業者に十分公知である。初期の阻害剤の総説は、*in vitro*及び*in vivo*の両方で活性の増強に重要な構造活性相関を確立する助けとなった。Salituro, E. G. ら、Current Medicinal Chemistry、6:807~823頁(1999)及びFoster, M. L. ら、Drug News Perspect.、13:488~497(2000)を参照のこと。更に最新の総説はp38阻害剤として探索された新しい阻害剤の構造多様性に焦点を当てている(Boehm, J. D. 及びAdams, J. L.; Exp. Opin. Ther. Patents、10:25~37頁(2000))。本発明は、炎症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、癌、自己免疫病の治療、及び他のサイトカイン介在性疾患の治療に有用なp38阻害剤としての新規な系列の置換2-アザ-〔4.3.0〕-二環式複素芳香族化合物を記載する。

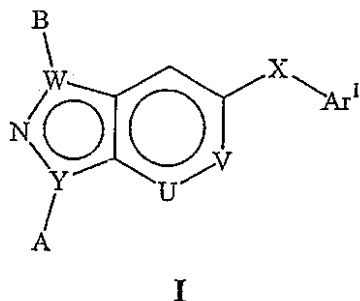
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、p38アルファ及び関連するp38介在性イベントを阻害する、例えばサイトカイン産生を阻害する化合物、これらの化合物の製造法、及びこれらを含む医薬組成物を提供する。そのような化合物は一般に2-アザ-[4.3.0]二環式複素芳香環と呼ばれ、p38シグナル伝達経路の阻害により治療できる疾患の治療剤として有用である。一般に、本発明は一般式Iのp38阻害剤に関する。

【化1】



10

[式中、

YはC、Nであり、

20

WはC、N、S、又はOであり、但しYがCの場合にはWはN、S、又はOであり、YがNの場合にはWはC又はNであり、

UはCH又はNであり、

VはC-E又はNであり、

XはO、S、SO、SO₂、NR⁷、C=O、CHR⁷、-C=NOR¹、-C=CHR¹、又はCHOR¹であり、

R¹はH、PO₃H₂、SO₃H₂、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよく、

30

Zは1から4個の炭素を有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素を有するアルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、

R⁷はH、又は置換若しくは非置換メチルであり、

Ar¹は置換又は非置換アリール又はヘテロアリールであり、

AはH、OH、アミン保護基、Z_n-NR²R³、Z_n-NR²(C=O)R²、Z_n-SO₂R²、Z_n-SOR²、Z_n-SR²、Z_n-OR²、Z_n-(C=O)R²、Z_n-(C=O)OR²、Z_n-O-(C=O)R²、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよく、

40

R²及びR³は独立にH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、チオ保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアル

50

キル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、又は Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、或いは R^2 は R^3 及びNと一緒にあって1つ又は複数のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和複素環を形成し、前記複素環は置換されていても置換されていなくてもよく、前記複素環は芳香環に縮合していてもよく、

BはH、 NH_2 、又は置換若しくは非置換メチルであり、

EはH、 $Z_n-NR^2R^3$ 、 $Z_n-(C=O)R^4$ 、 $Z_n-(C=O)R^5$ 、 Z_n-NR^5 、 $Z_n-(C=O)R^5$ 、 $Z_n-O(C=O)R^5$ 、 Z_n-OR^5 、 $Z_n-SO_2R^5$ 、 Z_n-SOR^5 、 Z_n-SR^5 、 $Z_n-NH(C=O)NHR^5$ 、又は R^5 であり、

10

R^4 は置換又は非置換天然又は非天然アミノ酸、保護された天然又は非天然アミノ酸、 $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ （式中、 m は1から4の整数である）、又は NR^2R^3 であり、

R^5 はH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、チオ保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、又は Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

20

R^6 は天然アミノ酸側鎖、 $Z_n-NR^2R^3$ 、 Z_n-OR^5 、 $Z_n-SO_2R^5$ 、 Z_n-SOR^5 、又は Z_n-SR^5 であり、

n は0又は1であり、

但し、BがHであり、Aが $CH=CH-R^8$ である（式中、 R^8 は置換又は非置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである）場合には、 $X-Ar^1$ は、 Ar^1 が置換又は非置換アリール、ヘテロアリール、NH-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-ヘテロシクロアルキル、NH-アリール、NH-ヘテロアリール、NH-アルコキシ、又はNH-ジアルキルアミド以外であり、XがO、S、C=O、S=O、C=CH₂、CO₂、NH、又はN(C₁~C₈アルキル)である置換基である]。

30

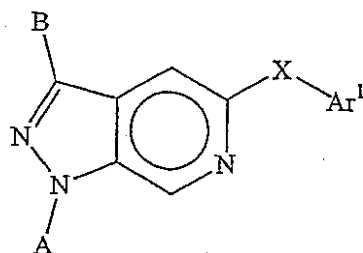
【0010】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグ、薬学的に活性な代謝物、及び薬学的に許容可能な塩も対象とする。式Iの化合物の製造法も記載する。

【0011】

別の実施形態において、本発明は一般式IIの化合物に関する。

【化2】



40

II

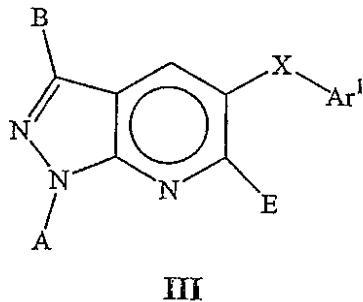
（式中、A、B、X及び Ar^1 は上に定義の通りである）。

50

【0012】

別の実施形態において、本発明は一般式 I I I の化合物に関する。

【化3】



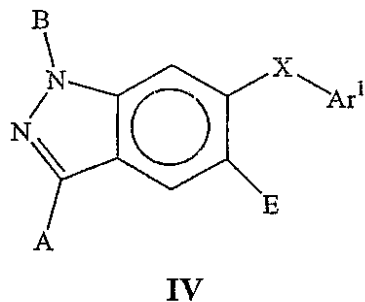
10

(式中、A、B、X、E 及び Ar^1 は上に定義の通りである)。

【0013】

別の実施形態において、本発明は一般式 I V の化合物に関する。

【化4】



20

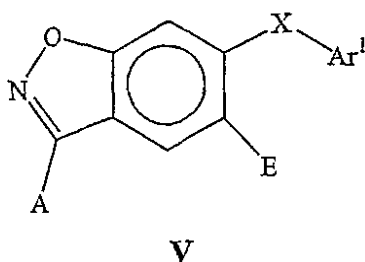
[式中、A、B、X、E 及び Ar^1 は上に定義の通りであり、但し、BがHであり、Aが $CH=CH-R^8$ である(式中、 R^8 は置換又は非置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである) 場合には、 $X-Ar^1$ は、 Ar^1 が置換又は非置換アリール、ヘテロアリール、NH-アルキル、NH-シクロアルキル、NH-ヘテロシクロアルキル、NH-アリール、NH-ヘテロアリール、NH-アルコキシ、又はNH-ジアルキルアミド以外であり、XがO、S、C=O、S=O、C=CH₂、CO₂、NH、又はN(C₁~C₈アルキル)である置換基である]

30

【0014】

別の実施形態において、本発明は一般式 V の化合物に関する。

【化5】



40

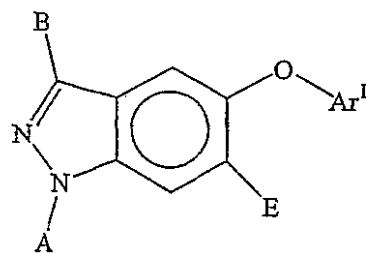
(式中、A、X、E 及び Ar^1 は上に定義の通りである)。

【0015】

別の実施形態において、本発明は一般式 V I の化合物に関する。

50

【化 6】



VI

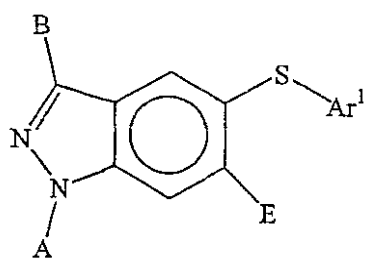
10

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0016】

別の実施形態において、本発明は一般式VIIの化合物に関する。

【化 7】



VII

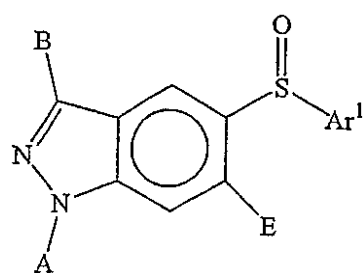
20

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0017】

別の実施形態において、本発明は一般式VIIIの化合物に関する。

【化 8】



VIII

30

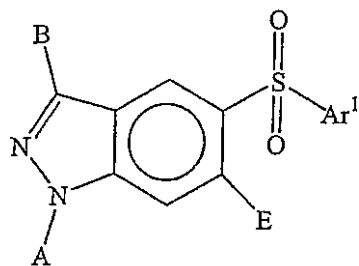
(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0018】

別の実施形態において、本発明は一般式IXの化合物に関する。

40

【化 9】

**IX**

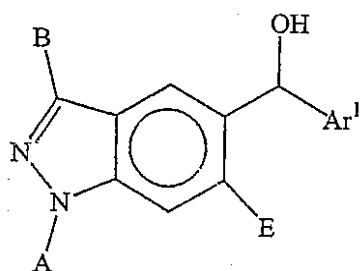
10

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0019】

別の実施形態において、本発明は一般式Xの化合物に関する。

【化10】

**X**

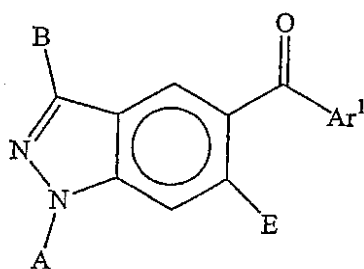
20

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0020】

別の実施形態において、本発明は一般式XIの化合物に関する。

【化11】

**XI**

30

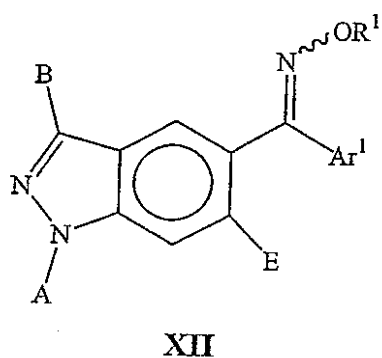
(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0021】

別の実施形態において、本発明は一般式XIIの化合物に関する。

40

【化 1 2】



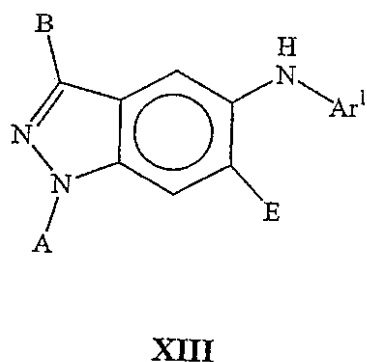
10

(式中、A、B、E、R¹ 及び Ar¹ は上に定義の通りである)。

【0022】

別の実施形態において、本発明は一般式 X I I I の化合物に関する。

【化 1 3】



20

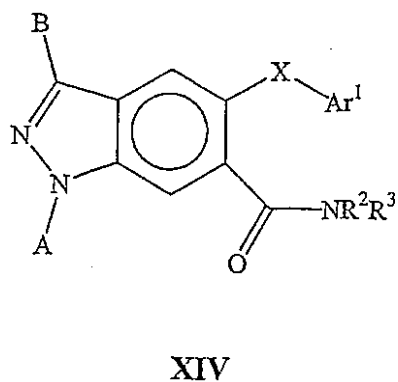
(式中、A、B、E 及び Ar¹ は上に定義の通りである)。

30

【0023】

別の実施形態において、本発明は一般式 X I V のエーテル化合物に関する。

【化 1 4】



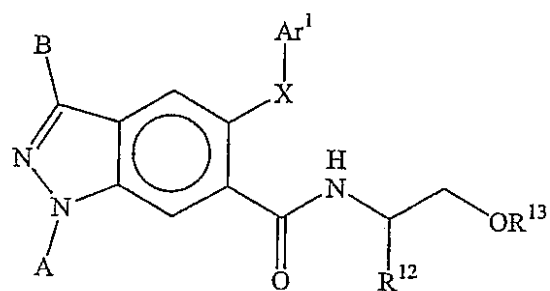
40

(式中、A、B、X、Ar¹、R² 及び R³ は上に定義の通りである)。

【0024】

別の実施形態において、本発明は一般式 X V の化合物に関する。

【化 1 5】



XV

10

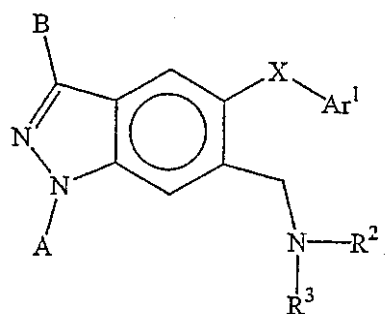
(式中、A、B、X、及びAr¹は上に定義の通りであり、R¹²及びR¹³は独立にアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは置換されていても置換されていなくてもよい)。

【0025】

20

別の実施形態において、本発明は一般式XVIの化合物に関する。

【化 1 6】



XVI

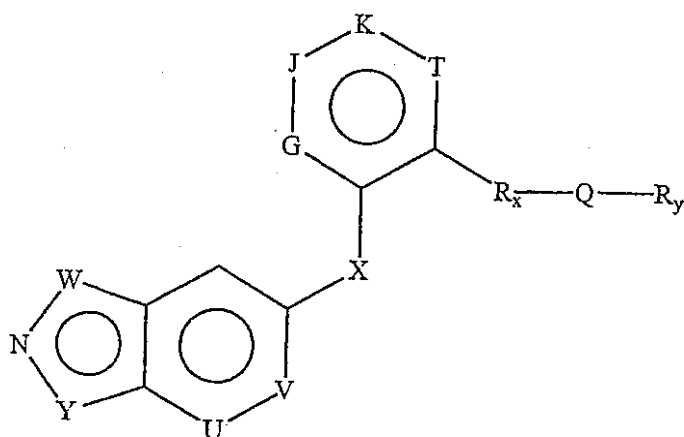
30

(式中、A、B、X、R²、R³、及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0026】

別の実施形態において、本発明は一般式XVIIの化合物に関する。

【化 17】



XVII

〔式中、

Yは CR^1 、O、S、又は NR^2 であり、Wは CR^3 、N、 NR^4 、S、又はOであり、但しYが CR^1 である場合にはWは NR^4 、S、又はOであり、Yが NR^2 である場合にはWは CR^3 又はNであり、 R^3 はH、 NH_2 、F、Cl、メチル又は置換メチルであり、 R^4 はH又はメチル若しくは置換メチルであり、

R^1 及び R^2 は独立にH、OH、アミン保護基、 $Z_n-NR^aR^b$ 、 Z_n-NR^a ($C=O$) R^b 、 $Z_n-SO_2R^a$ 、 Z_n-SOR^a 、 Z_n-SR^a 、 Z_n-OR^a 、 $Z_n-(C=O)R^a$ 、 $Z_n-(C=O)OR^a$ 、 $Z_n-O-(C=O)R^a$ 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^1 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリール又はヘテロアリールであり、

R^a 及び R^b は独立にH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、硫黄保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

或いは R^a 及び R^b はそれらの両方が結合している原子と一緒にあって、環内に1つ又は複数のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和複素環を形成し、前記複素環は置換され

10

20

30

40

50

ていても置換されていなくてもよく、前記複素環は芳香環に縮合していてもよく、

Zは1から4個の炭素有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素有するアルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、

nは0又は1であり、

Uは CR^c 又はNであり、

Vは CR^c 又はNであり、

R^c はH、F、Cl、メチル又は置換メチルであり、

XはO、S、SO、 SO_2 、 NR^5 、 $C=O$ 、 CH_2 、 CH_2Z_n-OH 、又は $C=NO R^d$ であり、

10

R^5 はH、メチル、又は置換メチルであり、

R^d はH、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

G、H、J、及びTは独立にN又は CR^z であり、但し、前記G、H、J、及びTのいずれかがNである場合には、NであるG、H、J、又はTの総数は2を超えないものであり、

20

R^z はH、F、Cl、Br、 CF_3 、 OR^6 、 SR^6 、低級アルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）、CN、又は NR^6R^7 であり、

R^6 及び R^7 は独立にH、 CF_3 、低級アルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）又は低級ヘテロアルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）であり、

Qは $-NR^8CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^8SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-CONR^{11}-$ であり、

R^8 はH又は低級（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルであり、

R^{11} はH又は低級（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルであり、

30

R_x は $-(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $NH(CR^9R^{10})_m-$ 又は $-S(CR^9R^{10})_m-$ であり、但し、 R_x が $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-NH(CR^9R^{10})_m-$ 、又は $-S(CR^9R^{10})_m-$ である場合にはQは $-CONR^{11}-$ であり、

R^9 及び R^{10} は独立にH又は低級アルキルであるか、或いは R^9 及び R^{10} はそれら両方が結合している原子と一緒になって飽和でも部分不飽和でもよいシクロアルキル環を形成し、

mは1～3であり、

R_y はH、 PO_3H 、アミン保護基、酸素保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^2 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n-Ar^2 及び Z_n -ヘテロシクロアルキルは置換されていても置換されていなくてもよく、

40

Ar^2 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリール又はヘテロアリールであり、前記置換基はF、Cl、Br、 CF_3 、CN、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2$

50

R^{12} 、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 から独立に選択される1～3個の置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{12} 及び R^{13} は独立にH、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^2 が $-SO_2NR^{13}R^{12}$ で置換されている場合には、 R^{12} 及び R^{13} は置換されていても置換されていなくてもよいシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環を形成し、前記置換基はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 から選択される置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Qが $-CONR^{11}$ の場合には、 R_y は R^{11} との組み合わせで更にシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環であり、前記環はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n-Ar^1 、 $-COR^{14}$ 、又は $-SO_2R^{14}$ から選択される基で置換されていても置換されていなくてもよく、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、 Z_n-Ar^1 、 $-COR^{14}$ 、及び $-SO_2R^{14}$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{14} はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよい」。

【0027】

さらなる態様において本発明は、式I～XVIIの化合物を含む、TNF- α 、IL-1、IL-6及びIL-8のようなサイトカインの産生を阻害する化合物を提供する。

【0028】

さらなる態様において本発明は、有効量の式I～XVIIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは*in vivo*開裂可能なプロドラッグを温血動物に投与することを

10

20

30

40

50

含む、サイトカインにより仲介される疾患又は病状の治療法を提供する。

【0029】

さらなる態様において本発明は、有効量の式 I ~ X V I I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なプロドラッグを温血動物に投与することを含む、TNF- α 、IL-1、IL-6 及び IL-8 のようなサイトカインの産生を阻害する方法を提供する。

【0030】

さらなる態様において本発明は、有効量の式 I ~ X V I I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なプロドラッグを温血動物に投与することを含む、p38 キナーゼ阻害作用をもたらす方法を提供する。

10

【0031】

さらなる態様において本発明は、p38 介在性状態を治療又は予防するのに有効な化合物、又は前記化合物を含む医薬組成物をそれを必要とするヒト又は動物に任意の量投与することを含む、前記 p38 介在性状態の治療又は予防を提供し、前記化合物は式 I ~ X V I I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なプロドラッグである。本発明の方法により治療され得る p38 介在性状態には炎症性疾患、自己免疫病、骨破壊障害、増殖障害、感染症、ウイルス性疾患、又は神経変性疾患がある。

【0032】

本発明の化合物は、細胞死及び増生の予防法にも有用であり、したがって脳卒中、心臓発作、及び臓器低酸素症における再灌流／虚血の治療又は予防に本発明の化合物を使用できる。本発明の化合物は、トロンビン誘発血小板凝集の予防法にも有用である。

20

【0033】

本発明化合物を、他の公知の治療剤と組み合わせて有利に使用してもよい。

【0034】

本発明は、式 I ~ X V I I の化合物から選択される薬剤、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、薬学的に活性な代謝物若しくは薬学的に許容可能な塩の有効量を含む医薬組成物も対象とする。

【0035】

本発明のさらなる利点及び新規の特性は以下の記載に部分的に説明され、以下の明細書の調査の際に当業者に一部明白となるか、又は本発明の実施から突き止めることができる。特に添付の特許請求の範囲に指摘された手段、組み混合し、組成物及び方法により、本発明の利点を実現及び達成することができる。

30

【0036】

本明細書に組み込まれており明細書の一部を形成している添付の図面は、本発明の非限定的な実施形態を例示し、明細書と共に本発明の原理を説明する役目を果たす。

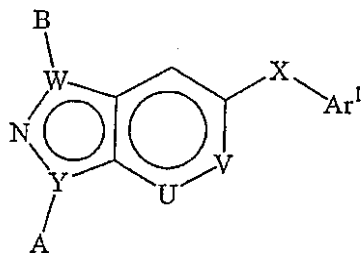
【発明を実施するための形態】

【0037】

式 I ~ X V I I の本発明化合物は、p38 アルファ及びサイトカイン産生のような関連する p38 介在性イベントの阻害に有用である。そのような化合物は、p38 シグナル伝達経路の阻害により治療できる疾患の治療剤として有用である。一般に、本発明は一般式 I の化合物に関する。

40

【化 18】



I

10

〔式中、

YはC、Nであり、

WはC、N、S、又はOであり、但し、YがCである場合にはWはN、S、又はOであり、YがNである場合にはWはC又はNであり、

UはCH又はNであり、

VはC-E又はNであり、

XはO、S、SO、SO₂、NR⁷、C=O、CHR⁷、-C=NOR¹、-C=CHR¹、又はCHOR¹であり、 20

R¹はH、PO₃H₂、SO₃H₂、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよく、

Zは1から4個の炭素を有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素を有するアルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、 30

R⁷はH又は置換若しくは非置換メチルであり、Ar¹は置換又は非置換アリール又はヘテロアリールであり、

AはH、OH、アミン保護基、Z_n-NR²R³、Z_n-NR²(C=O)R²、Z_n-SO₂R²、Z_n-SOR²、Z_n-SR²、Z_n-OR²、Z_n-(C=O)R²、Z_n-(C=O)OR²、Z_n-O-(C=O)R²、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよく、 40

R²及びR³は独立にH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、チオ保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、Z_n-シクロアルキル、Z_n-ヘテロシクロアルキル、又はZ_n-Ar¹は置換されていても置換されていなくてもよく、或いはR²はR³及びNと一緒に1つ又は複数のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和複素 50

環を形成し、前記複素環は置換されていても置換されていなくてもよく、前記複素環は芳香環に縮合していてもよく、

BはH、 NH_2 、又は置換若しくは非置換メチルであり、

EはH、 $\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{Z}_n\text{-(C=O)R}^4$ 、 $\text{Z}_n\text{-(C=O)R}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-NR}^5\text{(C=O)R}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-O(C=O)R}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-OR}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-SOR}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-SR}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-NH(C=O)NHR}^5$ 又は R^5 であり、

R^4 は置換又は非置換天然又は非天然アミノ酸、保護された天然又は非天然アミノ酸、 $\text{NH(CHR}^6\text{)(CH}_2\text{)}_m\text{OR}^5$ (式中、 m は1から4の整数である)、又は NR^2R^3 であり、

R^5 はH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、チオ保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 $\text{Z}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $\text{Z}_n\text{-ヘテロシクロアルキル}$ 、又は $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 $\text{Z}_n\text{-シクロアルキル}$ 、 $\text{Z}_n\text{-ヘテロシクロアルキル}$ 、又は $\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^6 は天然アミノ酸側鎖、 $\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{Z}_n\text{-OR}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{Z}_n\text{-SOR}^5$ 、又は $\text{Z}_n\text{-SR}^5$ であり、

n は0又は1であり、

但し、BがHであり、Aが CH=CH-R^8 である (式中、 R^8 は置換又は非置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである) 場合、 X-Ar^1 は、 Ar^1 が置換又は非置換アリール、ヘテロアリール、 NH-アルキル 、 NH-シクロアルキル 、 NH-ヘテロシクロアルキル 、 NH-アリール 、 NH-ヘテロアリール 、 NH-アルコキシ 、又は NH-ジアルキルアミド 以外であり、XがO、S、C=O、S=O、C=CH₂、CO₂、NH、又はN(C₁~C₈アルキル)である置換基である]。

【0038】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、1から12個の炭素原子の飽和直鎖又は分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指すが、但し、アルキルラジカルは場合によっては下記の1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。アルキル基の例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、イソペンチル、 $tert$ -ペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどがあるが、それらに限定されない。

【0039】

「アルキレン」は、1から12個の炭素原子の直鎖又は分枝飽和二価炭化水素ラジカル、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレンなどを意味する。

【0040】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む2から12個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えばエテニル、プロペニルなどを指すが、但し、アルケニルラジカルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配置、又は代替的に「E」及び「Z」配置を有するラジカルを含む。

【0041】

用語「アルケニレン」は、少なくとも1つの二重結合を含む2から12個の炭素の直鎖又は分枝二価炭化水素ラジカルを指すが、但し、アルケニレンラジカルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。例えばエテニレン、プロペニレンなどが挙げられるがそれらに限定されない。

【0042】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む2から12個の炭素原子の直

10

20

30

40

50

鎖又は分枝一価炭化水素ラジカルを指す。例にはエチニル、プロピニルなどがあるがそれらに限定されず、但し、アルキルラジカルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。

【0043】

用語「アルキニレン」は、少なくとも1つの三重結合を含む2から12個の炭素の直鎖又は分枝二価炭化水素ラジカルを指すが、但し、アルキニレンラジカルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。

【0044】

用語「アリル」は、式 $RC=CHCH_2R$ を有するラジカルを指すが、但し、Rはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は本明細書において定義された任意の置換基であり、アリルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数置換基で独立に置換されていてもよい。

【0045】

用語「シクロアルキル」は、3から12個の炭素原子を有する飽和又は部分不飽和環状炭化水素ラジカルを指すが、但し、シクロアルキルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。用語「シクロアルキル」は二環式及び三環式シクロアルキル構造を更に含むが、但し、前記二環式及び三環式構造は飽和又は部分不飽和のシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環又はアリール若しくはヘテロアリール環に縮合した飽和又は部分不飽和シクロアルキルを含み得るものである。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあるが、それらに限定されない。

【0046】

用語「ヘテロアルキル」は、1から12個の炭素原子の飽和直鎖又は分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指すが、但し、炭素原子の少なくとも1つはN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換され、ラジカルは炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカル（即ちヘテロ原子がラジカルの中央又は末端に出現し得る）であってもよい。ヘテロアルキルラジカルは場合によっては本明細書において記載される1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。用語「ヘテロアルキル」はアルコキシ及びヘテロアルコキシラジカルを包含する。

【0047】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの環原子が窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである3から8個の環原子の飽和又は部分不飽和環状ラジカルを指し、1つ又は複数の環原子は場合によっては下記の1つ又は複数の置換基で独立に置換されてもよく、ヘテロシクロアルキル環は飽和でも部分不飽和でもよいものである。ラジカルは炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカルであってもよい。「ヘテロシクロアルキル」は、複素環ラジカルが芳香環又は複素芳香環と縮合しているラジカルも含む。ヘテロシクロアルキル環の例にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラニル、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペラジン、フタルイミド、及びそれらの誘導体があるが、それらに限定されない。

【0048】

用語「ヘテロアルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む2から12個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖一価炭化水素ラジカル、例えばエテニル、プロベニルなどを指すが、但し、少なくとも1つの炭素原子はN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されており、そのラジカルは炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカル（即ちヘテロ原子がラジカルの中央又は末端に出現し得る）であってもよい。ヘテロアルケニルラジカルは、場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配置、又は代替的に「E」及び「Z」配置を有するラジカルを含む。

【0049】

用語「ヘテロアルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む2から12個の炭素原

10

20

30

40

50

子の直鎖又は分枝一価炭化水素ラジカルを指す。例には、エチニル、プロピニルなどがあるが、それらに限定されず、但し少なくとも1つの炭素原子はN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されており、ラジカルは炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカル（即ちヘテロ原子がラジカルの中央又は末端に出現し得る）であってもよい。ヘテロアルキニルラジカルは、場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。

【0050】

用語「ヘテロアリル」は、式 $RC=CHCHR$ を有するラジカルを指し、式中、Rは少なくとも1つの炭素原子はN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されているアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は本明細書において定義されたような任意の置換基であり、ラジカルは炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカル（即ちヘテロ原子がラジカルの中央又は末端に出現し得る）であってもよい。ヘテロアリルは場合によっては本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。

10

【0051】

「アリール」は、本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で場合によっては独立に置換された6から10個の環原子の一価芳香族炭化水素単環式ラジカル又は多環式芳香族炭化水素を意味する。更に詳細には、アリールという用語はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びそれらの誘導体を含むが、それらに限定されない。

20

【0052】

「ヘテロアリール」は、N、O、又はSから選択される1つ又は複数の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がCである、5から10個の環原子の一価単環式芳香族ラジカル又は多環式芳香族ラジカルを意味する。芳香族ラジカルは、本明細書において記載された1つ又は複数の置換基で場合によっては独立に置換されている。例には、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、チアゾリル、及びそれらの誘導体があるが、それらに限定されない。

【0053】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

【0054】

「アミノ保護基」は、合成手順の間に望ましくない反応から窒素原子を保護することを目的とする有機基を指し、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、トリフルオロアセチルなどを含むが、それらに限定されない。

30

【0055】

「アルコール保護基」は、合成手順の間に望ましくない反応からアルコール基又は置換基を保護することを目的とする有機基を指し、(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、tert-ブチル、メトキシメチル (MOM) などを含むが、それらに限定されない。

【0056】

「硫黄保護基」は、合成手順の間に望ましくない反応から硫黄基又は置換基を保護することを目的とする有機基を指し、ベンジル、(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、tert-ブチル、トリチルなどを含むが、それらに限定されない。

40

【0057】

「酸保護基」は、合成手順の間に望ましくない反応から酸基又は置換基を保護することを目的とする有機基を指し、ベンジル、(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM)、メチルエチル及びtert-ブチルエステル類などを含むが、それらに限定されない。

【0058】

一般に、式 $I \sim XVII$ の化合物の様々な部分又は官能基は1つ又は複数の置換基により場合によっては置換されてもよい。本発明の目的に適した置換基の例には、ハロ、アル

50

キル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、 Z_n -OR、 Z_n -NO₂、 Z_n -CN、 Z_n -CO₂R、 Z_n -(C=O)R、 Z_n -O(C=O)R、 Z_n -O-アルキル、 Z_n -OAr、 Z_n -SH、 Z_n -SR、 Z_n -SOR、 Z_n -SOsR、 Z_n -S-Ar、 Z_n -SOAr、 Z_n -SO₂Ar、アリール、ヘテロアリール、 Z_n -Ar、 Z_n -(C=O)NR²R³、 Z_n -NR²R³、 Z_n -NR(C=O)R、 Z_n -SO₂NR²R³、PO₃H₂、SO₃H₂、アミン保護基、アルコール保護基、硫黄保護基、又は酸保護基があるが、それらに限定されない。但し、

Zは1から4個の炭素を有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素を有するアルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、

nは0又は1であり、

R¹、R²、及びR³はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、又は Z_n -ヘテロシクロアルキルであり、

Arはアリール又はヘテロアリールであり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、Ar、R¹、R²、及びR³は更に置換されていても置換されていなくてもよい。

【0059】

本発明の化合物は、1つ又は複数の不斉中心を保有し得るものであり、したがってそのような化合物を個別の(R)-若しくは(S)-立体異性体として又はそれらの混合物として製造することができる。特に表示しない限り、明細書及び請求項における特定の化合物の記述又は命名は、個別のエナンチオマーの両方及びそれらの混合物、ラセミ体などを含むことを意図する。したがって、本発明は式I~XVIIのラセミ体及び分割されたエナンチオマー、並びにジアステレオマー化合物も含む。立体化学の決定法及び立体異性体の分離法は当技術分野で十分に公知である(「Advanced Organic Chemistry」、第4版、J. March、John Wiley and Sons、ニューヨーク、1992の第4章の考察を参照のこと)。

【0060】

式I~XVIIの化合物に追加して、本発明はそのような化合物の溶媒和物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、薬学的に活性な代謝物、及び薬学的に許容可能な塩も含む。

【0061】

用語「溶媒和物」は、分子と1つ又は複数の溶媒分子との凝集体を指す。

【0062】

「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、生理学的条件で、又は加溶媒分解により特定の化合物又はそのような化合物の薬学的に許容可能な塩に転化され得る化合物である。

【0063】

「薬学的に活性な代謝物」は、体内で特定の化合物又はその塩の代謝により産生される薬理学的に活性な産物である。当技術分野で公知の通常的手法を用いて化合物の代謝物を同定することができ、本明細書において記載されたような試験を用いてそれらの活性を決定することができる。

【0064】

当技術分野で公知の通常的手法を用いて化合物のプロドラッグ及び活性代謝物を同定することができる。様々な形のプロドラッグが当技術分野で公知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例としては、例えばa)「Design of Prodrugs」H. Bundgaard編(Elsevier、1985)及び「Methods in Enzymology」第42巻、309~396頁、K. Widderら編(Academic Press、1985)；b)「A Textbook of Drug De

10

20

30

40

50

sign and Development」Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgaard編、第5章「Design and Application of Prodrugs」、H. Bundgaard、113～191頁(1991)；c) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、8、1～38頁(1992)；d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77：285頁(1988)；及びe) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull.、32：692頁(1984)を参照のこと。これらの文献のそれぞれは参照により本明細書に具体的に組み込まれている。

【0065】

「薬学的に許容可能な塩」は、特定の化合物の遊離酸及び塩基の生物学的有効性を保持し、非生物的などでは望ましくない塩である。本発明の化合物は、十分に酸性の、十分に塩基性の、又は両方の官能基を有してもよく、したがって多数の無機塩基又は有機塩基並びに無機酸及び有機酸のうちの任意のものと反応して薬学的に許容可能な塩を形成する。薬学的に許容可能な塩の例には、本発明の化合物と鉱酸若しくは有機酸又は無機塩基との反応により調製された塩があり、そのような塩には硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、及びマンデル酸塩がある。

【0066】

発明化合物が塩基であるならば、当技術分野で利用できる任意の適当な方法により望みの薬学的に許容可能な塩を調製できる。その方法は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸で、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸又はガラクトロン酸のようなピラノシジル酸、クエン酸又は酒石酸のようなアルファヒドロキシ酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸のようなアミノ酸、安息香酸又はケイ皮酸のような芳香族酸、p-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸のようなスルホン酸などのような有機酸で遊離塩基を処理することである。

【0067】

本発明化合物が酸であるならば、任意の適当な方法により望みの薬学的に許容可能な塩を調製できる。その方法は、例えば(第一級、第二級又は第三級)アミン、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などのような無機又は有機塩基で遊離酸を処理することである。適当な塩の例示的な例には、グリシン及びアルギニンのようなアミノ酸、アンモニア、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、並びにピペリジン、モルホリン及びピペラジンのような環状アミンから得られた有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから得られた無機塩があるが、それらに限定されない。

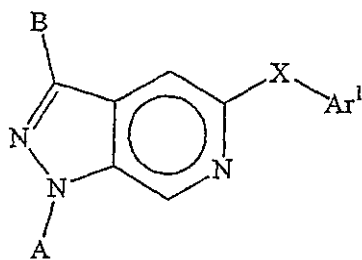
【0068】

容易に入手できる出発物質を用いて当技術分野で利用できる手法を採用して、下記のような反応経路及び合成スキームを用いて本発明化合物を調製できる。

【0069】

一般式Iの化合物に追加して、本発明は一般式IIの化合物を更に含む。

【化 19】



II

10

(式中、A、B、X及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0070】

図1～6に一般式IIを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式IIのピラゾール化合物を以下のように調製する。2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンを、適当な無水溶媒中でアリールフェノール、ヘテロアリールフェノール又はチオフェノールで、及びNaHのような塩基で処理する。適当な時間が経過した後で、反応混合物を有機溶媒と水の間で分配させ、有機層から2-O-アリール又はS-アリール置換-4-メチル-5-ニトロピリジン中間体化合物を単離する。次に例えば酢酸中で鉄粉を加えてしばらく加熱しながら処理してから、NaOHのような適当な塩基で処理することにより、NO₂置換基を還元する。有機溶媒で反応混合物を抽出することにより、生じたアニリン中間体を単離する。中間体アニリン化合物を次にテトラフルオロホウ酸アンモニウムと合わせてから、KOAcのような塩基及び相間移動触媒（例えば18-クラウン-6）を加えて式IIの二環式ピラゾール化合物を形成させる。ここでAは水素である。Aが水素以外である、式IIの1-N-置換ピラゾール化合物を調製するために、ピラゾール化合物を適当な塩基及び式RXの化合物と反応させる。ここでXはハロゲンで、Rはアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、アリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ベンジル、又は上に定義されたようなCH₂-ヘテロアリールである。

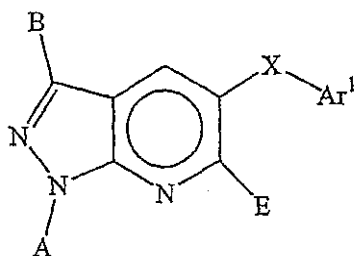
20

【0071】

別の実施形態において、本発明は一般式IIIの化合物に関する。

30

【化 20】



III

40

(式中、A、B、X、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0072】

図7～8に一般式IIIを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式IIIの化合物を以下のように調製する。アリールチフェノール（thiophenol）又はアリールフェノールを無水溶媒中の強塩基に加えてから、5-クロロ-3-メチル-2-ニトロピリジンと反応させて6-S-アリール-又は6-O-アリール-置換2-メチル-3-ニトロピリジン中間体化合物をもたらす。例えば酢酸中で鉄粉を加えてしばらく加熱しながら処理してから、NaOHのような適当な塩基で処理することにより、NO₂置換基を還元する。有機溶媒で反応混合物を抽出することにより、生じたアニリ

50

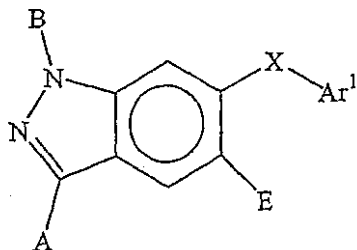
ン中間体を単離する。中間体アニリン化合物を次にテトラフルオロホウ酸アンモニウムで処理してから、 KOA c のような塩基及び相間移動触媒（例えば18-クラウン-6）を加え式 I I I の二環式アザインダゾール化合物を形成させる。ここでAは水素である。Aが水素以外である、式 I I I の1-N-置換アザインダゾール化合物を調製するために、アザインダゾール化合物を適当な塩基及び式 RX の化合物と反応させる。ここでXはハロゲンであり、Rはアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ベンジル、又は上に定義されたような CH_2 -ヘテロアリールである。

【0073】

別の実施形態において、本発明は一般式 I V の化合物に関する。

【化21】

10



20

〔式中、A、B、X、E及び Ar^1 は上に定義された通りであり、但し、BがHでありAが $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^8$ である（式中、 R^8 は置換又は非置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールである）場合、 X-Ar^1 は、 Ar^1 が置換又は非置換アリール、ヘテロアリール、 NH -アルキル、 NH -シクロアルキル、 NH -ヘテロシクロアルキル、 NH -アリール、 NH -ヘテロアリール、 NH -アルコキシ、又は NH -ジアルキルアミド以外であり、XがO、S、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{CH}_2$ 、 CO_2 、 NH 、又は $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})$ である置換基である〕。

【0074】

図9～13に一般式 I V を有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式 I V の化合物を以下のように調製する。6-ニトロインドールを塩基及びヨウ素で処理し、生じた3-ヨード-6-ニトロインドールを塩基及びトリメチルシリルエトキシメチルクロリド（SEM-Cl）のようなアミン保護基剤で処理する。保護された6-ニトロインドール化合物をトランス-2-フェニルビニルボロン酸及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ のような適当な触媒で処理することにより1-N-フェニルビニル-6-ニトロインドール中間体化合物をもたらす。ヒドラジンのような還元剤及び適当な触媒（例えばパラジウム炭素）を用いて6- NO_2 置換基を還元することにより1-N-置換-6-アミノインドール誘導体をもたらす。この誘導体を亜硝酸ナトリウムで処理してから、ヨウ化ナトリウム及びヨウ素を添加することにより1-N-保護-3-フェニルビニル-6-ヨードインドール誘導体をもたらす。四酸化オスミウム及び過ヨウ素酸ナトリウムのような酸化剤でこの誘導体を処理することにより1-N-保護-3-カルブアルデヒド-6-ヨードインドール誘導体をもたらす。次に、この誘導体を多数の合成法で使用して、実施例に記載したような本発明の様々なインダゾール化合物をもたらすことができる。

30

40

【0075】

代替合成法において、式 I V の6-OAr-置換化合物を以下のように調製する。2-フルオロ-4-ヒドロキシアセトフェノンに適当なフェノール保護基試薬で処理してから、加熱しながらヒドラジンを加えて環化を誘導することによりインダゾール化合物をもたらす。インダゾール化合物は適当なアミン保護基試薬で1-N-保護されている。フェノール保護基の除去及びアリールボロン酸を用いた処理後にアミン保護基の除去を行うことにより、式 I V の6-OAr-置換化合物がもたらされる。

【0076】

50

代替合成法において、式 I V の 6- S A r-置換化合物を以下のように調製する。4-フルオロチオフェノールを t e r t-ブトキシドカリウムのような強塩基で処理し、生じたフェノキシドに 2, 4-ジフルオロプロピオフェノンを加える。生じた中間体にヒドラジンを加えた後に、加熱して環化を誘導することにより式 I V の 6- S A r-置換化合物をもたらす。

【0077】

代替合成法において、式 I V の 5- O A r-及び 5- S A r-置換化合物を以下のように調製する。5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸のエステル化の後に、生じたエステルを A r O H 又は A r S H の一方と強塩基との混合物で処理することにより 5- X A r-置換 2-ニトロ安息香酸メチルエステル (X は O 又は S である) をもたらす。このエステルの 10
けん化の後に、水酸化アンモニウムを添加することにより 2-ニトロベンズアミド中間体をもたらす。2-ニトロベンズアミドを塩化オキサリルで処理することにより 2-ニトロベンゾニトリル中間体に転化させる。ニトロ置換基の還元後に亜硝酸ナトリウムを添加することにより式 I V の 3-アミノ-5- X A r-置換インダゾール化合物 (X は O 又は S である) をもたらす。

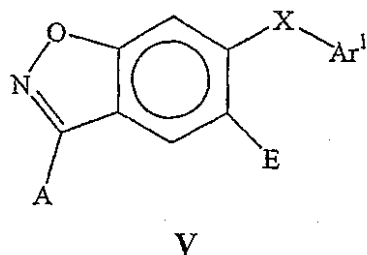
【0078】

代替合成法において、式 I V の 6- O A r-置換化合物を以下のように調製する。2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルを、アリールボロン酸、酢酸銅及び塩基と混合し、2-フルオロ-4-アリールオキシベンゾニトリル中間体をもたらす。この誘導体を 20
ヒドラジンに入れ攪拌した溶液を還流し 3-アミノ-6-アリールオキシインダゾール化合物をもたらす。当業者に公知の標準的なアミノ合成化学法を用いて、本化合物を 3-アミドインダゾール誘導体の合成のための出発物質として使用できる。

【0079】

別の実施形態において、本発明は一般式 V の化合物に関する。

【化 2 2】



(式中 A、X、E 及び A r¹ は上に定義の通りである)。

【0080】

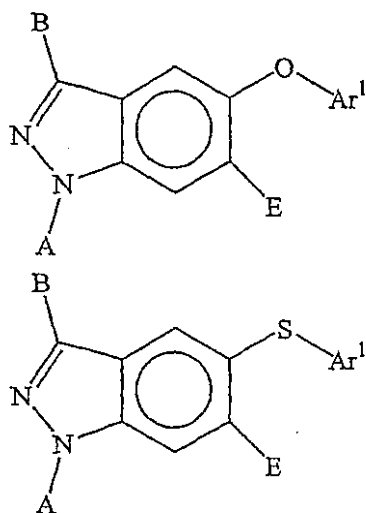
図 2 4 ~ 2 6 に一般式 V を有する特定化合物の合成実施例を示す。一般的な一合成法において、式 V の化合物を以下のように調製する。4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸をエステル化し、2-ヒドロキシ基を適当なアルコール保護基で保護する。塩基及び A r O H 又は A r S H で処理することにより (ここで A r は上に定義されたようなアリール又は 40
ヘテロアリールである)、O- A r 又は S- A r 基でフッ素基を置換する。アルコール保護基の除去及びエステルのけん化後にカルボニルジイミダゾールで処理して環化を実施することにより 6- O A r-又は 6- S A r-3-ヒドロキシベンズイソオキサゾール化合物をもたらす。3-ヒドロキシベンズイソオキサゾール化合物を P O C l₃ 及び塩基で処理することにより 3-クロロベンズイソオキサゾール誘導体に転化する。次に、3-O- A r-又は 3-NH- A r-置換ベンズイソオキサゾールを調製するためにこの生成物を使用できる。例えば、6-置換-3-クロロベンズイソオキサゾール化合物を A r O H 及び強塩基 (例えば N a H) の混合物に添加して 6-置換-3-O- A r-ベンズイソオキサゾール誘導体をもたらすことができる。代替合成法において、6-置換-3-クロロ 50
ベンズイソオキサゾール化合物を A r N H₂ 及び強塩基の混合物に添加して 6-置換-3

—NHAr—ベンズイソキサゾール誘導体をもたらすことができる。

【0081】

別の実施形態において、本発明は一般式VI及びVIIの化合物に関する。

【化23】



VI

VII

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義されている通りである)。

【0082】

図14～15に一般式VIを有する特定化合物の合成例を示し、図18、19及び23に一般式VIIを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式VI及びVIIの化合物は以下のように調製される。水中で5-アミノ-1H-インダゾールをNaNO₂溶液で処理してから、KIを添加することにより、5-ヨード-1H-インダゾールを調製する。有機溶媒で反応混合物を抽出することにより生成物を単離した後、生成物を様々な合成法に更に利用して本発明のインダゾール化合物をもたらすことができる。一方法において、5-ヨード-1H-インダゾールの1-アミノ基を適当なアミン保護基で保護し、保護された5-ヨードインダゾールを塩基、銅粉、及びアリールフェノール又はアリールチオフェノールで処理して5-O-アリール置換インダゾール(式VI)又は5-S-アリール置換インダゾール(式VII)をもたらす。アミン保護基の除去により式VI又はVIIを有する本発明の化合物をもたらす。

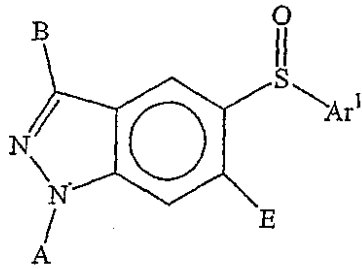
【0083】

代替経路において、5-ヨード-1H-インダゾールを塩基及びRX又はAr¹CH₂Xで処理する。ここでRはアルキル又はアリルであり、Ar¹は上に定義されているようなアリール又はヘテロアリール基であり、Xはハロゲン又は他の適当な脱離基である。次に、1-N-置換5-ヨードインダゾールを塩基、銅粉、及びアリールチオフェノール又はアリールフェノールで処理して、本発明の5-O-アリール置換インダゾール(式VI)又は5-S-アリール1-N-置換インダゾール(式VII)化合物をもたらす。

【0084】

別の実施形態において、本発明は一般式VIIIの化合物に関する。

【化 2 4】



VIII

10

(式中、A、B、E 及び Ar^I は上に定義の通りである)。

【0085】

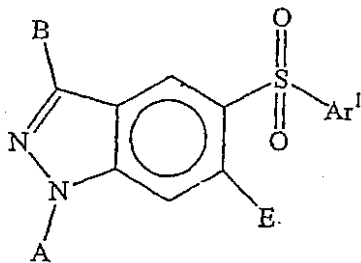
図 2 2 に一般式 V I I I を有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、アリールスルフィドを対応するアリールスルフィニル誘導体に酸化する酸化剤で式 V I I I の化合物を酸化することにより、式 V I I I の化合物を調製する。

【0086】

別の実施形態において、本発明は一般式 I X の化合物に関する。

【化 2 5】

20



IX

30

(式中、A、B、E 及び Ar^I は上に定義されている通りである)。

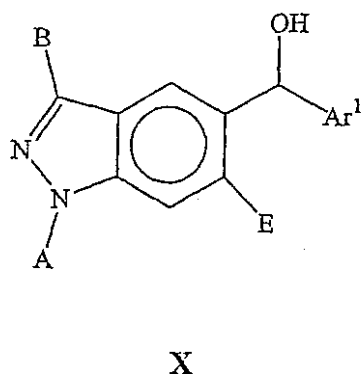
【0087】

図 2 1 に一般式 I X を有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、アリールスルフィドを対応するアリールスルホニル誘導体に酸化する酸化剤で式 V I I I の化合物を酸化することにより式 I X の化合物を調製する。

【0088】

別の実施形態において、本発明は一般式 X の化合物に関する。

【化 2 6】



10

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0089】

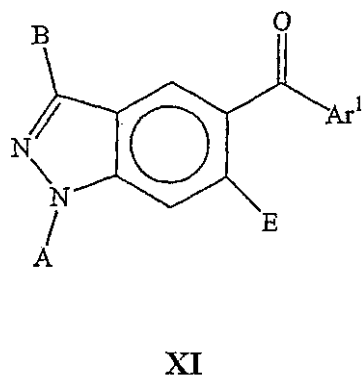
図31に一般式Xを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式Xの化合物を以下のように調製する。テトラフルオロホウ酸アンモニウム及び酢酸の混合物に4-ブロモ-2-メチルアニリンを加える。しばらく時間が経過してから亜硝酸ナトリウムを混合物に加え、次いで酢酸カリウムのような塩基及び18-クラウン-6のような相間移動触媒を添加することにより5-ブロモインダゾールをもたらす。塩基の存在下でブロモインダゾールをRBrで処理し、1-N-置換-5-ブロモインダゾール誘導体をもたらす。ここで、Rは上に定義されたような式Xについて上に定義されたような「A」であるが、水素を例外とする。プチルリチウムのような強塩基の存在下で1-N-置換誘導体をAr¹CHO (Ar¹は上に定義されている通りである)で処理することにより式Xのアルコール化合物をもたらす。

20

【0090】

別の実施形態において、本発明は一般式XIの化合物に関する。

【化 2 7】



30

(式中、A、B、E及びAr¹は上に定義の通りである)。

【0091】

図32に一般式XIを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式XIの化合物を以下のように調製する。テトラフルオロホウ酸アンモニウム及び酢酸の混合物に4-ブロモ-2-メチルアニリンを加える。しばらく時間が経過してから、亜硝酸ナトリウムを混合物に加え、次いで酢酸カリウムのような塩基及び18-クラウン-6のような相間移動触媒を添加することにより5-ブロモインダゾールをもたらす。塩基の存在下でブロモインダゾールをRBrで処理し1-N-置換5-ブロモインダゾール中間

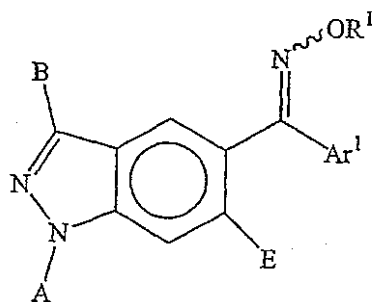
50

体をもたらす。ここで、Rは上に定義されたような式X Iについて上に定義されたような「A」であり、水素を例外とする。ブチルリチウムのような強塩基の存在下で1-N-置換中間体を Ar^1CHO (Ar^1 は上に定義の通りである)で処理してから、適当な酸化剤で処理し、式X Iの1-N-置換化合物をもたらす。式X Iの化合物の代替合成法を図33に示す。

【0092】

別の実施形態において、本発明は一般式X I Iの化合物に関する。

【化28】



XII

(式中、A、B、E、 R^1 及び Ar^1 は上に定義の通りである)。

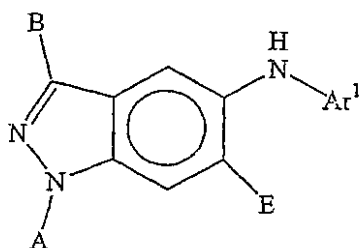
【0093】

図27に一般式X I Iを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式X I Iの化合物を以下のように調製する。テトラフルオロホウ酸アンモニウム及び酢酸の混合物に4-ブロモ-2-メチルアニリンを加える。しばらく時間が経過してから、亜硝酸ナトリウムを混合物に加え、次いで酢酸カリウムのような塩基及び18-クラウン-6のような相間移動触媒を添加することにより5-ブロモインダゾールをもたらす。塩基の存在下でブロモインダゾールを RBr で処理して1-N-置換5-ブロモインダゾール誘導体をもたらす。ここで、Rは上に定義されたようなアルキル、アリル、 $ArCH_2$ 又はヘテロアリール- CH_2 である。ブチルリチウムのような強塩基の存在下で1-N-置換誘導体を Ar^1CHO (Ar^1 は上に定義の通りである)で処理してから、適当な酸化剤で処理し、1-N-置換5-C=OR誘導体をもたらす。ピリジン中でこの誘導体に NH_2OR^1 (R^6 は上に定義の通りである)を添加することにより、式X I Iのオキシム化合物をもたらす。式X I Iの化合物を合成するための代替法を図28に示す。

【0094】

別の実施形態において、本発明は一般式X I I Iの化合物に関する。

【化29】



XIII

(式中、A、B、E及び Ar^1 は上に定義の通りである)。

【0095】

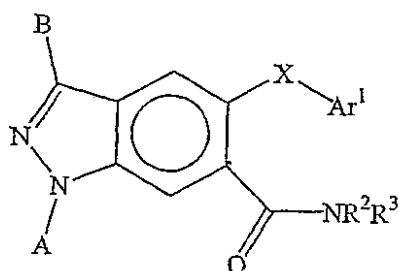
図34に一般式X I I Iを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式X I I Iの化合物を以下のように調製する。テトラフルオロホウ酸アンモニウム及び酢酸の混合物に4-ブロモ-2-メチルアニリンを加える。しばらく時間が経過してから、亜硝酸ナトリウムを混合物に加え、次いで酢酸カリウムのような塩基及び18-クラウン-6のような相間移動触媒を添加することにより5-ブロモインダゾールをもたらす。塩基の存在下でブロモインダゾールをR B rで処理して1-N-置換5-ブロモインダゾール中間体をもたらす。ここで、Rは上に定義されたような式X I I Iについて上に定義されたような「A」であり、水素を例外とする。t-ブチルリチウムのような強塩基で1-N-置換中間体を処理してからトリメチルホウ酸塩を添加することにより、5-ボロン酸インダゾール中間体をもたらす。銅(I I)触媒の添加後に置換又は非置換アニリンを添加することによって式X I I Iの化合物をもたらす。

10

【0096】

別の実施形態において、本発明は一般式X I Vの化合物に関する。

【化30】



20

XIV

(式中、A、B、X、A r ¹、R ² 及びR ³ は上に定義の通りである)。

30

【0097】

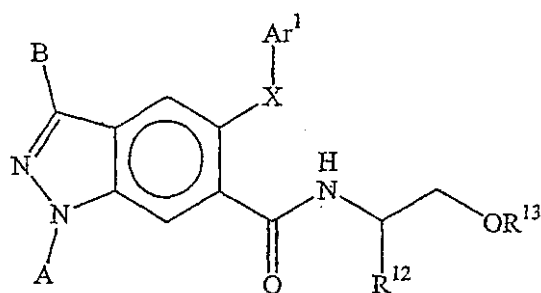
図30A~30Cに一般式X I Vを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式X I Vの化合物を以下のように調製する。1-フルオロ-3-メチルベンゼンに付加反応を受けさせて2-フルオロ-4-メチル安息香酸を形成させてからニトロ化し、2-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸をもたらす。酸基をエステル化し、次にA r O H及び強塩基と処理してフルオロ基をA r O-に置換する。ニトロ基の還元後にジアゾ化及び環化を行うことにより5-O A r-6-C O₂ Me インダゾール誘導体をもたらす。これを塩基の存在下でR B rで処理して1-N置換誘導体をもたらす。エステル基の加水分解後のアミド化により、式X I Vを有する6-アミドインダゾール誘導体をもたらす。

40

【0098】

別の実施形態において、本発明は一般式X Vの化合物に関する。

【化 3 1】



XV

(式中、A、B、X、及びAr¹は上に定義の通りであり、R¹²及びR¹³は独立にアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは置換されていても置換されていなくてもよい)。

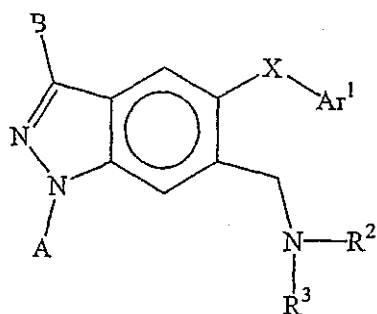
【0099】

図34に一般式XVを有する特定化合物の合成例を示す。一般的な一合成法において、式XVの化合物は以下のように調製される。5-OAr-6-CO₂Meインダゾール誘導体を式XIVの合成に関して上に記載されたように調製し、次に塩基の存在下でRBrで処理して1-N置換誘導体をもたらす。エステル基の加水分解後にカルボニルジイミダゾール及びアミノ酸で処理することにより式XVを有する6-置換インダゾール誘導体をもたらす。

【0100】

別の実施形態において、本発明は一般式XVIの化合物に関する。

【化 3 2】



(式中、A、B、X、R²、R³、及びAr¹は上に定義の通りである)。

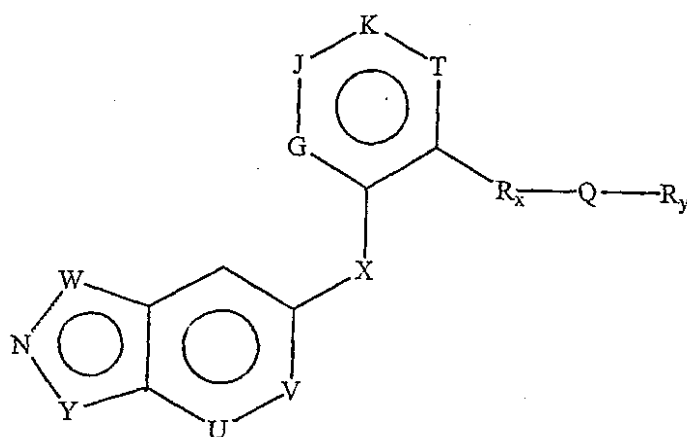
【0101】

一般的な一合成法において、式XVIの化合物を以下のように調製する。5-OAr-6-CO₂Meインダゾール誘導体を式XIVの合成に関して上に記載されたように調製し、次にTHF中で例えばBH₃で処理することにより還元する。精製により式XVIの化合物をもたらす。

【0102】

別の実施形態において、本発明は一般式XVIIの化合物に関する。

【化 3 3】



XVII

[式中、

Yは CR^1 、O、S、又は NR^2 であり、Wは CR^3 、N、 NR^4 、S又はOであり、但し、Yが CR^1 である場合にはWは NR^4 、S、又はOであり、Yが NR^2 である場合にはWは CR^3 又はNであり、 R^3 はH、 NH_2 、F、Cl、メチル又は置換メチルであり、 R^4 はH、又はメチル若しくは置換メチルであり、

R^1 及び R^2 は独立にH、OH、アミン保護基、 $Z_n-NR^aR^b$ 、 Z_n-NR^a ($C=O$) R^b 、 $Z_n-SO_2R^a$ 、 Z_n-SOR^a 、 Z_n-SR^a 、 Z_n-OR^a 、 $Z_n-(C=O)R^a$ 、 $Z_n-(C=O)OR^a$ 、 $Z_n-O-(C=O)R^a$ 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^1 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリール又はヘテロアリールであり、

R^a 及び R^b は独立にH、OH、アミン保護基、アルコール保護基、酸保護基、硫黄保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

或いは R^a 及び R^b はそれら両方が結合している原子と一緒にあって、環内に1つ又は複数のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和複素環を形成し、前記複素環は置換されていても置換されていなくてもよく、前記複素環は芳香環に縮合していてもよく、

Z は1から4個の炭素を有するアルキレン、又はそれぞれ2から4個の炭素を有するア

10

20

30

40

50

ルケニレン若しくはアルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンは置換されていても置換されていなくてもよく、

n は0又は1であり、

U は CR^c 又は N であり、

V は CR^c 又は N であり、

R^c は H 、 F 、 Cl 、メチル又は置換メチルであり、

X は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^5 、 $C=O$ 、 CH_2 、 CH_2Z_n-OH 、又は $C=NO R^d$ であり、

R^5 は H 、メチル、又は置換メチルであり、

R^d は H 、 PO_3H_2 、 SO_3H_2 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^1 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び Z_n-Ar^1 は置換されていても置換されていなくてもよく、

G 、 H 、 J 、及び T は独立に N 又は CR^z であり、但し、前記 G 、 H 、 J 、及び T のいずれかが N である場合には、 N である G 、 H 、 J 、又は T の総数は2を超えないものであり、

R^z は H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 OR^6 、 SR^6 、低級アルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）、 CN 、又は NR^6R^7 であり、

R^6 及び R^7 は独立に H 、 CF_3 、低級アルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）又は低級ヘテロアルキル（ $C_1 \sim C_4$ ）であり、

Q は $-NR^8CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^8SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-CONR^{11}-$ であり、

R^8 は H 又は低級（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルであり、

R^{11} は H 又は低級（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルであり、

R_x は $-(CR^9R^{10})_m-$ 、 $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $NH(CR^9R^{10})_m-$ 、又は $-S(CR^9R^{10})_m-$ であり、但し、 R^x が $-O(CR^9R^{10})_m-$ 、 $NH(CR^9R^{10})_m-$ 、又は $-S(CR^9R^{10})_m-$ である場合には Q は $-CONR^{11}-$ であり、

R^9 及び R^{10} は独立に H 、又は低級アルキルであるか、或いは R^9 及び R^{10} はそれらの両方が結合している原子と一緒にあって、飽和でも部分不飽和でもよいシクロアルキル環を形成し、

m は1～3であり、

R_y は H 、 PO_3H 、アミン保護基、酸素保護基、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、又は Z_n-Ar^2 であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n-Ar^2 及び Z_n -ヘテロシクロアルキルは置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^2 はそれぞれ置換されていても置換されていなくてもよいアリール又はヘテロアリールであり、但し、前記置換基は F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CN 、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{12}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{12}$ 、 Z_n -シクロアルキル（式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である）、 Z_n -ヘテロシクロアルキル（式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部

10

20

30

40

50

分不飽和である)、又は $Z_n - Ar^1$ から独立に選択される 1~3 個の置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び $Z_n - Ar^1$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{12} 及び R^{13} は独立に H、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は $Z_n - Ar^1$ であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び $Z_n - Ar^1$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

Ar^2 が $-SO_2NR^{13}R^{12}$ で置換されている場合には、 R^{12} 及び R^{13} は置換されていても置換されていなくてもよいシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環を形成し、前記置換基はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は $Z_n - Ar^1$ から選択される置換基であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル及び $Z_n - Ar^1$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

Q が $-CONR^{11}$ の場合には、 R_y は R^{11} との組み合わせで更にシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環であり、前記環はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 $Z_n - Ar^1$ 、 $-COR^{14}$ 、又は $-SO_2R^{14}$ から選択される基で置換されていても置換されていなくてもよく、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、 $Z_n - Ar^1$ 、 $-COR^{14}$ 、及び $-SO_2R^{14}$ は置換されていても置換されていなくてもよく、

R^{14} はアルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、 Z_n -シクロアルキル (式中、前記シクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、 Z_n -ヘテロシクロアルキル (式中、前記ヘテロシクロアルキルは飽和又は部分不飽和である)、又は $Z_n - Ar^1$ であり、前記アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、 Z_n -シクロアルキル、 Z_n -ヘテロシクロアルキル、及び $Z_n - Ar^1$ は置換されていても置換されていなくてもよい]。

【0103】

図 38~50 に一般式 X V I I を有する特定化合物の合成例を示す。

【0104】

タンパク質キナーゼの調整又は調節により仲介される疾患の治療に、治療有効量の本発明の化合物を使用できる。「有効量」は、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与した場合に、p 38 アルファのような 1 つ又は複数のタンパク質キナーゼの活性、及びサイトカイン産生のような関連する p 38 介在性イベントにより仲介される疾患のための治療を果たすに足る化合物の量を意味することを意図する。このように、例えば治療有効量の

式 I ~ X V I I から選択される化合物、又はその塩、活性代謝物若しくはプロドラッグは、1つ又は複数のタンパク質キナーゼの活性を調整、調節、又は阻害するのに足ることから、その活性により仲介される疾患状態が減少又は軽減するような量である。

【0105】

そのような量に対応する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態及びその重症度、治療を必要とする哺乳動物の個性（例えば体重）のような要因に応じて変動するとはいえず、当業者はそれを日常的に決定することができる。「治療」は、p 38 のような1つ又は複数のタンパク質キナーゼの活性により少なくとも部分的に影響を受けるヒトのような哺乳動物における疾患状態の少なくとも移動を意味することを意図し、特に哺乳動物がその疾患状態になる素因があることが分かっているがまだその疾患状態を有すると診断されていない場合に、その哺乳動物に疾患状態が生じるのを予防すること、疾患状態を調整及び／若しくは阻害すること、並びに／又は疾患状態を軽減することを含むが、それらに限定されない。

10

【0106】

式 I ~ X V I I の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なプロドラッグを、ヒトを含めた哺乳動物の（予防的処置を含めた）治療的処置に使用するために、その化合物は標準的な製薬の常法にしたがって医薬組成物として普通に製剤される。本発明の本態様によれば、本明細書の以上に定義されたような式 I ~ X V I I の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なプロドラッグを薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。

20

【0107】

本発明の組成物は経口使用（例えば錠剤、トローチ剤、硬カプセル若しくは軟カプセル剤、水性若しくは油性懸濁液剤、乳剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤として）、局所使用（例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性若しくは油性の液剤又は懸濁液剤として）、吸入による投与（例えば微粉化粉末又は液体エアロゾルとして）、吹入による投与（例えば微粉化粉末として）又は非経口投与（例えば静脈内、皮下、若しくは筋肉内投与用の滅菌水性若しくは油性溶液として、又は直腸投与用の坐剤として）のために適した形態であり得る。例えば、経口使用を目的とした組成物は、1つ又は複数の着色料、甘味料、着香料及び／又は保存料を含み得る。

【0108】

錠剤に適した薬学的に許容可能な賦形剤には、例えば乳糖、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウムのような不活性希釈剤；トウモロコシデンプン又はアルゲン酸（*algenic acid*）のような造粒剤及び崩壊剤；デンプンのような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑沢剤；*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような保存料；及びアスコルビン酸のような抗酸化剤がある。消化管内で崩壊及びその後の有効成分の吸収を修正すること、又は安定性及び／若しくは外観を向上することのどちらかのために、どちらの場合も当技術分野で十分に公知の通常のコーティング剤及び手順を用いて、錠剤をコーティングしなくても又はコーティングしてもよい。

30

【0109】

経口使用のための組成物は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合している、ゼラチン硬カプセル、又は有効成分が水又はラッカセイ油、流動パラフィン、若しくはオリーブ油のような油と混合しているゼラチン軟カプセルの形態であってもよい。

40

【0110】

水性懸濁液剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムのような1つ若しくは複数の懸濁化剤；レシチン又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合産物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物（例えばヘプタデカエチレンオキシセ

50

タノール）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから得られた部分エステルとの縮合産物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、又はエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから得られた部分エステルとの縮合産物（例えばオレイン酸ポリエチレンソルビタン）のような分散剤又は湿潤剤と共に微粉状の有効成分を一般に含む。水性懸濁液剤は、（*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような）1つ又は複数の保存料、（アスコルビン酸のような）抗酸化剤、着色料、着香料、及び／又は（ショ糖、サッカリン又はアスパルテムのような）甘味料も含んでもよい。

【0111】

油性懸濁液剤は、（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油のような）植物油又は（流動パラフィンのような）鉱物油に有効成分を懸濁することにより製剤できる。油性懸濁液剤は、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールのような粘稠化剤も含んでもよい。上記のような甘味料及び着香料を添加して美味な経口製剤を提供することができる。アスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することによってこれらの組成物を保存できる。

10

【0112】

水の添加により水性懸濁液剤を調製するのに適した分散性分散剤及び顆粒剤は、一般に分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1つ又は複数の保存料と一緒に有効成分を含む。適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、上にすでに言及されたものにより例示される。甘味料、着香料及び着色料のような追加の賦形剤も存在してもよい。

【0113】

20

本発明の医薬組成物は水中油型乳剤の形であってもよい。油相はオリーブ油若しくはラッカセイ油のような植物油、又は例えば流動パラフィンのような鉱物油、又はこれらの任意の混合物であり得る。適当な乳化剤は、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴムのような天然ゴム、ダイズレシチンのような天然ホスファチド、脂肪酸及び無水ヘキシトールから得られるエステル又は部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、並びにモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンのような前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物であり得る。乳剤は甘味料、着香料、及び保存料も含んでもよい。

【0114】

シロップ剤及びエリキシル剤を、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテム又はショ糖のような甘味料と共に製剤してもよいし、粘滑剤、保存料、着香料及び／又は着色料を含有させてもよい。

30

【0115】

医薬組成物は注射可能な滅菌水性又は油性懸濁液の形態であってもよく、それらは上に言及したような1つ又は複数の適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知の手順により製剤できる。注射可能な滅菌製剤は無毒で非経口許容性の希釈剤又は溶媒を用いた注射可能な滅菌溶液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオールを用いた溶液であってもよい。

【0116】

常温で固体であるが直腸温度で液体であることから直腸内で融解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と有効成分を混合することにより、坐剤を調製することができる。適当な賦形剤には、例えばカカオ脂及びポリエチレングリコールがある。

40

【0117】

クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤及び水性若しくは油性液剤又は懸濁液剤のような局所用製剤は、一般に通常の局所に許容可能なビヒクル又は希釈剤と有効成分を、当技術分野で公知の通常の手順を用いて製剤することにより入手され得る。

【0118】

吸入による投与のための組成物は、平均直径が例えば30 μm であるかそれよりもずっと小さい粒子を含む微粉化粉末の形態であり得、その粉末自体は有効成分単独で、又は乳糖のような1つ若しくは複数の生理学的に許容可能な担体で希釈された有効成分のどちらかを含む。次に、吸入用の粉末は、公知の薬剤であるクロモグリク酸ナトリウムの吸入に

50

使用されるようなターボインヘラー装置で使用するための、例えば有効成分 1 から 50 mg を含むカプセルに都合よく保持される。

【0119】

吸入による投与のための組成物は、微細化された固体又は液滴のどちらかを含むエアロゾルとして有効成分を分与するように配置された通常の加圧エアロゾルの形態であってもよい。揮発性フッ化炭化水素又は炭化水素のような通常のエアロゾル噴射剤を使用してもよく、エアロゾル装置は計量された有効成分を分与するように都合よく配置されている。

【0120】

製剤に関するさらなる情報については、「Comprehensive Medicinal Chemistry」(編集委員長 Corwin Hansch)、Pergamon Press 1990 の第 5 巻、第 25. 2 章を参照のこと。本文献は参照により本明細書に具体的に組み込まれている。

10

【0121】

1 つ又は複数の賦形剤と組み合わせられて 1 回量剤形を製造するための本発明の化合物の量は、治療される宿主及び特定の投与経路に応じて必然的に変動する。例えばヒトへの経口投与を目的とした製剤は、組成物全体の重量の約 5 から約 98 パーセントまで変動し得る、適当で都合よい量の賦形剤と調合された有効薬剤を例えば 0.5 mg から 2 g 含み得る。単位剤形は一般に有効成分約 1 mg から約 500 mg を含む。投与経路及び投与方式に関するさらなる情報については、「Comprehensive Medicinal Chemistry」(編集委員長 Corwin Hansch)、Pergamon Press 1990 の第 5 巻、第 25. 3 章を参照のこと。本文献は参照により本明細書に具体的に組み込まれている。

20

【0122】

治療又は予防目的の式 I ~ XVI の化合物の用量の大きさは、十分に公知の医学の原理に従って、状態の性質及び重症度、動物又は患者の齢及び性別、並びに投与経路により本来変動する。

【0123】

本発明の一態様において、本発明の化合物、又はその薬学的塩若しくはプロドラッグを、p 38 介在性状態を治療又は予防するために動物又はヒトに投与するための医薬組成物に製剤できる。本明細書において使用される用語「p 38 介在性状態」は、p 38 が役割を果たすことが分かっている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。これには IL-1、TNF、IL-6 又は IL-8 の過剰産生により引き起こされることが知られている状態がある。そのような状態には、炎症性疾患、自己免疫病、骨破壊障害、増殖障害、感染症、ウイルス性疾患、又は神経変性疾患があるが、それらに限定されない。

30

【0124】

治療又は予防され得る炎症性疾患には、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、及び成人呼吸窮迫症候群があるが、それらに限定されない。

【0125】

治療又は予防され得る自己免疫病には、糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、インスリン依存性糖尿病 (I 型)、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、又は移植片対宿主疾患があるが、それらに限定されない。

40

【0126】

治療又は予防され得る骨破壊障害には、骨粗しょう症、変形性関節症及び多発性骨髄腫関連骨障害があるが、それらに限定されない。

【0127】

治療又は予防され得る増殖性疾患には、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、及び多発性骨髄腫があるが、それらに限定されない。

【0128】

50

治療又は予防され得る感染症には、敗血症、敗血症性ショック、及び細菌性赤痢があるが、それらに限定されない。

【0129】

治療又は予防され得るウイルス性疾患には、急性肝炎感染症（A型肝炎、B型肝炎及びC型肝炎を含む）、HIV感染症及びCMV性網膜炎があるが、それらに限定されない。

【0130】

本発明の化合物により治療又は予防され得る変性状態又は変性疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血及び他の神経変性疾患があるが、それらに限定されない。

【0131】

「p38介在性状態」は、脳卒中、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管増生、心臓肥大、及びトロンビン誘導性血小板凝集における虚血／再灌流も含む。

10

【0132】

さらに、本発明のp38阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ2（COX-2）とも呼ばれるプロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ2（PGHS-2）のような誘導性前炎症性タンパク質の発現も阻害できる。したがって、他の「p38介在性状態」は浮腫、痛覚消失、熱症状、並びに神経筋疼痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛、及び関節炎疼痛のような疼痛である。

【0133】

本発明のp38阻害剤により治療又は予防され得る状態及び疾患は、その疾患を担うと考えられているサイトカイン（例えばIL-1、TNF、IL-6、IL-8）により都合よくグループ分けもされ得る。

20

【0134】

このように、IL-1介在性疾患又は状態には慢性関節リウマチ、変形性関節症、脳卒中、エンドトキシン血症及び／又は毒素ショック症候群、エンドトキシンによる誘導される炎症反応、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、糖尿病、脾β細胞病並びにアルツハイマー病がある。

【0135】

TNF介在性疾患又は状態には慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎及び他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシックショック、グラム陰性菌敗血症、毒素ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳マラリア、慢性肺炎、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収病、再灌流損傷、移植片対宿主反応、移植片拒絶反応、感染による熱症状及び筋肉痛、感染に二次的な悪液質、AIDS、ARC又は悪性腫瘍、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎又は発熱（pyrexia）がある。TNF介在性疾患には、HIV、CMV、インフルエンザ及びヘルペスのようなウイルス感染症、並びにウマ伝染性貧血ウイルス、ヤギ関節炎ウイルス、ビスナウイルス若しくはマエディウイルスを含むがそれらに限定されないレンチウイルス感染症、又はネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、若しくはイヌ免疫不全ウイルスを含むレトロウイルス感染症のような家畜ウイルス感染症もある。

30

【0136】

IL-8介在性疾患又は状態には乾癬、炎症性腸疾患、喘息、心及び腎再灌流損傷、成人呼吸窮迫症候群、血栓症及び糸球体腎炎のような大規模好中球浸潤を特徴とする疾患がある。

40

【0137】

さらに、IL-1又はTNFにより引き起こされるか、又は悪化する状態を治療又は予防するために本発明の化合物を局所使用してもよい。そのような状態には、炎症を起こした関節、湿疹、乾癬、日焼けのような皮膚炎症状態、結膜炎のような眼の炎症状態、発熱、疼痛、及び炎症に関連する他の状態がある。

【0138】

サイトカイン、具体的にはIL-1、TNF、IL-6又はIL-8の阻害から利益を

50

得る疾患状態の治療に使用される他の薬剤及び治療法と組み合わせて、本発明の化合物を使用してもよい。

【0139】

例えば、それらがサイトカインを阻害する能力のおかげで、式 I ~ X V I I の化合物は、インドメタシン、ケトロラック、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、スリンダク、トルメチン及びピロキシカムのようなシクロオキシゲナーゼ阻害性非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) で現在治療されているある炎症性疾患及び非炎症性疾患の治療に価値を有する。式 I ~ X V I I の化合物と NSAID との同時投与は、治療効果を上げるために必要な後者の薬剤の量の減少をもたらすことができ、このようにして消化管作用のような NSAID の有害副作用が起こりにくくなる。このように、本発明のさらなる特性によると、式 I ~ X V I I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは *in vivo* 開裂可能なエステルを、シクロオキシゲナーゼ阻害性非ステロイド系抗炎症薬及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に又はそれと混合して含む医薬組成物を提供する。

10

【0140】

金、メトトレキサート、ステロイド及びペニシリナミンと組み合わせて慢性関節リウマチのような状態の治療に、並びにステロイドと組み合わせて変形性関節症のような状態にも式 I ~ X V I I の化合物を使用できる。

【0141】

例えば軟骨保護性のジアセルヘインのような抗分解及び／又は修復剤、Hyalan、Rumalon、Arteparon のようなヒアルロン酸製剤、並びに Antril のようなグルコサミン塩と共に分解性疾患、例えば変形性関節症にも本発明の化合物を投与できる。

20

【0142】

気管支拡張薬及びロイコトリエンアンタゴニストのような抗喘息薬と組み合わせて喘息の治療にも式 I ~ X V I I の化合物を使用できる。

【0143】

式 I ~ X V I I の化合物は (ヒトを含めた) 温血動物に使用するための治療剤として主に価値があるが、サイトカインの作用を阻害することが必要な、どのような場合にもこれらの化合物は有用である。このように、これらの化合物は新しい生物学的試験の開発及び新しい薬理作用物質の探索に使用するための薬理学的標準として有用である。

30

【0144】

in vitro、*in vivo*、又は細胞系において p 38 の阻害について本発明の化合物の活性をアッセイしてもよい。*in vitro* アッセイには、活性化 p 38 のキナーゼ活性又は ATP アーゼ活性のどちらかの阻害を決定するアッセイがある。代替的な *in vitro* アッセイは阻害剤が p 38 に結合する能力を定量し、結合前に阻害剤を放射性標識すること、阻害剤 / p 38 複合体を単離すること、及び結合した放射性標識の量を決定することにより、又は既知の放射性リガンドに結合した p 38 と共に新しい阻害剤を温置する競合実験を行うことのどちらかにより測定してもよい。

【0145】

陰性対照で処理された細胞と比べて、阻害剤で処理された細胞において、全血又はその細胞画分において産生した TNF- α 、IL-1、IL-6 又は IL-8 の量を決定するために、本発明化合物の阻害作用の細胞培養アッセイを使用してもよい。商業的に入手できる ELISA の使用により、又は以下の生物学的実施例に記載されたようにこれらのサイトカインのレベルを決定できる。

40

【0146】

生物学的実施例

本発明化合物の生物学的活性は、以下の *in vitro* アッセイにより実証された。

【0147】

p 38 の生化学アッセイ

25 mM の HEPES (pH 7.4)、100 μ M のバナジン酸塩、1 mM の DTT、

50

10 mMのMgCl₂及び10 µMの[γ -³²P]-ATP（1反応あたり約0.1 µCiのP³²）に5 nMの活性化p38α酵素及び基質として1 µMのATF-2（活性化転写因子2融合タンパク質）を含む反応液100 µlで室温でp38の活性をアッセイした。25% TCAを加えることにより30～40分後に反応を終了させ、5分間放置し、直接GF-Bメンブランフィルタープレートに移した。Tomtec Mach I I I自動回収器を用いて0.5%リン酸でフィルターを30秒間2回洗浄した。洗浄後に、フィルターを乾燥するために吸引を30秒間続けた。1穴あたりシンチレーター約30 µlをフィルタープレートに加え、次に液体シンチレーションカウンター（Packard TopCount HTS）で値を読んだ。

【0148】

10

PBMCアッセイ

リポ多糖で刺激した場合にTNF-αを合成し分泌するヒト末梢血単核細胞（「PBMC」）を用いることにより、本発明の化合物がTNF-αの産生を阻害する能力を評価した。

【0149】

DMSOで5倍段階希釈を作製することにより化合物試験溶液を作り、次にこれらの希釈液を、MEM、2%熱不活性化ウシ胎仔血清（「FBS」）、20 mMのHEPES、2 mMのL-グルタミン、及び1%ペニシリン／ストレプトマイシンで希釈することにより5×ストックとした。

【0150】

20

PBMCを以下のようにヒト血液から単離した。Becton DickinsonのVacutainer（商標）CPTにヒトボランティアから全血試料を採血した。試験管内容物を混合し、水平ローターで15分間以上1500～1800 RCF（相対遠心力）で室温（18～25℃）で遠心分離した。各ドナーについて、バフィーコート層を1本の試験管に貯留し、リン酸緩衝生理食塩水（「PBS」）で2回洗った。細胞のペレットをMEM、2%熱不活性化ウシ胎仔血清（「FBS」）、20 mMのHEPES、2 mMのL-グルタミン、及び1%ペニシリン／ストレプトマイシンに再懸濁した。血球計算板で総細胞数を決定し、細胞懸濁液を2×10⁶細胞/mLに調整した。

【0151】

細胞懸濁液0.1 mLを96穴細胞培養プレートの各穴に加えた。化合物試験溶液30 µLを加え、細胞を37℃/5%CO₂培養器に入れて1時間培養した。次に7.5 ng/mLのリポ多糖（大腸菌K-235のLPS）20 µLを各穴に加え、細胞を37℃/5%CO₂培養器に戻し16～20時間培養した。細胞を1100 RCFで15分間遠心分離した。上清およそ0.12 mLを清潔な96穴ポリプロピレンプレートに移した。試料をすぐにアッセイするか、アッセイの準備ができるまで-80℃で保存した。以下に記載したようなヒトTNF-α ELISAアッセイを用いて、各試料のTNF-αレベルを決定した。

30

【0152】

以下のアッセイを用いてTNF-αレベルを決定した。96穴Immulon 4プレート（Immulon 4 ELISA用平底プレート；Dy nex、カタログ番号011-010-3855）の穴に、炭酸-重炭酸塩緩衝液（BupH（商標）炭酸-重炭酸塩緩衝液パック）に溶かした2 µg/mLの抗TNF-α精製マウスモノクローナルIgG150 µLを加え、2～8℃で一晩放置することにより、TNF-α抗体をコーティングしたプレートを調製した。コーティング用溶液を除き、「ブロッキング緩衝液」（20 mMのHEPES（pH 7.4）、150 mMのNaCl、2% BSA）200 µLを加え、使用の準備ができるまでプレートを2～8℃で保存した。最高濃度6000 pg/mLで、「試料希釈剤」（20 mMのHEPES（pH 7.4）、150 mMのNaCl、2 mMのMgCl₂、1% BSA）を用いた1：2段階希釈により、10点の組換えヒトTNF-α標準曲線液を調製した。

40

【0153】

50

「洗浄用緩衝液」(20 mMのHEPES (pH 7.4)、150 mMのNaCl、2 mMのMgCl₂、0.02% Tween-20) 300 µLで5回洗浄することにより、TNF-α ELISAプレートからブロッキング溶液を除いた。「試料希釈剤」50 µLを全ての穴に加えてから、TNF-α 標準曲線溶液又は試験化合物上清のどちらか50 µLを全ての穴に加えた。プレートを振盪(300 rpm)しながら室温で1時間放置した。「洗浄用緩衝液」300 µLでプレートを5回洗った。「抗体希釈剤」(20 mMのHEPES (pH 7.4)、150 mMのNaCl、2 mMのMgCl₂、1% BSA、0.02% Tween-20)に溶かした0.2 µg/mlのビオチン化ヤギ抗ヒトTNF-α 100 µLを各穴に加えてから、プレートを振盪(300 rpm)しながら室温で1時間放置した。1穴あたり「洗浄用緩衝液」300 µLでプレートを5回洗った。「抗体希釈剤」に溶かした0.02 µg/mlのストレプトアビジンアルカリホスファターゼ 100 µLを各穴に加えてから、プレートを振盪(300 rpm)しながら室温で1時間放置した。1穴あたり洗浄用緩衝液300 µLでプレートを5回洗った。0.5 mMのMgCl₂を有するジエタノールアミン緩衝液に溶かした1 mg/mLのpNPP (p-ニトロフェニルリン酸) 200 µLを各穴に加え、プレートを振盪(300 rpm)しながら室温で30～45分間放置した。吸光度を決定することにより反応の進行を監視した。最高濃度の標準液が2.0と3.0の間のODに達したときに、2 NのNaOH 50 µLを各穴に加えた。405 nmに調節したマイクロタイタープレートリーダーを用いて各穴の吸光度を30分以内に決定した。パラメーター4個の曲線あてはめを用いたXLフィットでデータを解析した。

10

20

【0154】

上記のアクセシに以下の試薬を使用した。カルシウム及びマグネシウムを有さないダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(Gibcoカタログ番号14190)、イーグル最少必須培地(MEM; Gibcoカタログ番号11090)、ペニシリン-ストレプトマイシン(Gibcoカタログ番号15140)、L-グルタミン(200 mM)(Gibcoカタログ番号25030)、HEPES (1M)(Gibcoカタログ番号15630)、ウシ胎仔血清(「FBS」; HyCloneカタログ番号SH30070.03)、大腸菌K-235由来リポ多糖(「LPS」; Sigmaカタログ番号L2018)、抗TNF-α精製マウスモノクローナルIgG(R&D Systemsカタログ番号MAB210)、BuPH(商標)炭酸-重炭酸塩緩衝液パック(Pierceカタログ番号28382)、HEPES (FW238.3; Sigmaカタログ番号H3575)、NaCl(Sigmaカタログ番号S7653)、ウシ血清アルブミン(「BSA」; Jackson ImmunoResearchカタログ番号001-000-162)、モノラウリン酸ポリオキシエチレン20ソルビタン(Sigmaカタログ番号P2287)、塩化マグネシウム六水和物(Sigmaカタログ番号M2670)、組換えヒトTNF-α(R&D Systemsカタログ番号210TA010)、ビオチン化TNF-αアフィニティ精製ヤギIgG(R&D Systemsカタログ番号BAF210)、ストレプトアビジンアルカリホスファターゼ(Jackson ImmunoResearchカタログ番号016-050-084)、ジエタノールアミン基質緩衝液(Pierceカタログ番号34064)、p-ニトロフェニルリン酸(Sigmaカタログ番号N2765)。

30

40

【0155】

表3にp38阻害及びヒト末梢血単核細胞(「PBMC」)からのLPS誘導性TNF-α分泌阻害の結果を示す。500 nM未満のIC₅₀を有する化合物を「活性な」化合物と定義する。

【0156】

【表1】

表3

化合物	p38 阻害の IC ₅₀ (nM)	PBMC IC ₅₀ (nM)
7f-1	活性	活性
7f-2	活性	活性
7f-3	活性	活性
7f-4	活性	試験せず
7f-7	活性	試験せず
7f-9	活性	試験せず
7f-12	活性	試験せず
7f-13	活性	試験せず
7f-14	活性	試験せず
7f-15	活性	試験せず
7f-17	活性	試験せず
11g-1	活性	試験せず
11g-10	活性	活性
11g-14	活性	試験せず
4f-1	活性	活性
4f-2	活性	活性
4f-7	活性	試験せず
4f-8	活性	試験せず
4f-9	活性	不活性
4f-10	活性	試験せず
5f-1	活性	活性
5f-2	活性	活性
5f-7	活性	活性
5f-8	活性	試験せず
5f-9	活性	活性
5f-10	活性	活性
5f-11	活性	試験せず
5f-12	活性	試験せず
2h-1	活性	活性
2h-2	活性	活性
2h-10	活性	活性
1j-2	活性	試験せず
1j-4	活性	試験せず
2h-1	活性	活性
28t	活性	-
9q-2	活性	-
7t-1	活性	-
6n	活性	-
16p	活性	-

【0157】

マウスアッセイ

LPS誘導性TNF- α 産生のマウスモデル

雄性DBA-2Jマウス(Jackson Laboratoriesから入手)に2

10

20

30

40

50

mg/kg のリポ多糖 (Sigma、セントルイスから入手) を尾静脈注射することにより TNF- α を誘導した。その 90 分後にイソフルランで麻酔したマウスから心穿刺により採血した。血液試料を 4℃ で 2 時間凝固させ、遠心分離した。後で TNF- α を分析するために血清を分離してエッペンドルフ管に入れた。TNF- α の分析を ELISA キット (Quantikine、ミネソタ州) を用いて、キットに添付してある説明書にしたがって実施した。

【0158】

10% DMSO 及び 90% の 20% 2-ヒドロキシルーβ-シクロデキストリン (HPCD) を用いて化合物 AR-00112190 を調製した。化合物 AR-00112190 は、A がイソブチルである化合物 14g (図 3 参照) の誘導体である。次に、化合物をビヒクル (10% DMSO、90% の 20% HPCD) で段階希釈し、低用量レベルに必要な濃度を調製した。DMSO を加えて化合物を溶液としたが、20% HPCD を添加すると化合物は溶液から析出した。したがって、化合物を懸濁液として投与した。LPS 注射の 30 分前に雄性 DBA-2J マウス 7 群 (1 群 7 匹) に AR-00112190 (10、30 及び 100 mg/kg) を経口投与した。

10

【0159】

化合物 AR-00112190 (10、30 及び 100 mg/kg) を用いた処置によっても TNF- α レベルは有意に減少した。AR-00112190 は 100 mg/kg 用量でみられたものと同様の阻害 (42%) を示した (表 4)。

【0160】

20

本研究の結果は、10、30 及び 100 mg/kg の AR-00112190 で有意な有益効果 (29%、44% 及び 42%) を実証した。

【0161】

【表 2】

表 4

群	処 置	動物	TNF レベル (pg/ml)	平均	SE	% 阻 害
I	LPS + ビヒクル	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR- 00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
III	LPS + AR- 00112190 30 mg/kg	1	2815	2126	292	44
		2	1826			
		3				
		4	1464			
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS + AR- 00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

【0162】

調製実施例

本発明を例示するために、以下の実施例を含めた。しかし、これらの実施例は本発明を限定するものではなく、本発明の実施法を示唆することを意味するだけであることを了解すべきである。記載された化学反応は本発明の多数の他の p 3 8 阻害剤の調製に容易に適合され得るものであり、本発明化合物を調製するための代替法は本発明の範囲に入るとみなされることを当業者は認識している。例えば、当業者に明白な修正によって、例えば妨害する基を適当に保護すること、記載された試薬以外の当技術分野で公知の他の適当な試薬を利用すること、及び／又は反応条件の通常の修正を行うことによって、例示されていない本発明による化合物の合成をうまく実施することができる。代わりに、本明細書において開示されたか、又は当技術分野で公知である他の反応は本発明の他の化合物を調製するための適用性を有すると認識されている。

【図面の簡単な説明】

【0163】

【図 1】一般構造 7 a を有する化合物の合成のための反応スキームを示す。

- 【図2】化合物14aの合成のための反応スキームを示す。
- 【図3】化合物15aの合成のための反応スキームを示す。
- 【図4】化合物16aの合成のための反応スキームを示す。
- 【図5】化合物17aの合成のための反応スキームを示す。
- 【図6】化合物18aの合成のための反応スキームを示す。
- 【図7】一般構造7bを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図8】化合物8bの合成のための反応スキームを示す。
- 【図9A】化合物10cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図9B】化合物10cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図10】化合物14cの合成のための反応スキームを示す。 10
- 【図11】化合物17cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図12】一般18cを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図13】化合物26cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図14A】化合物34cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図14B】化合物34cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図15】化合物38c-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図16】化合物39cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図17】化合物40cの合成のための反応スキームを示す。
- 【図18】化合物4dの合成のための反応スキームを示す。
- 【図19】一般構造5dを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。 20
- 【図20】化合物8dの合成のための反応スキームを示す。
- 【図21】化合物10d-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図22】化合物11d-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図23】化合物13dの合成のための反応スキームを示す。
- 【図24A】化合物8e-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図24B】化合物8e-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図25】化合物9eの合成のための反応スキームを示す。
- 【図26】化合物10e-1の合成のための反応スキームを示す。
- 【図27】一般構造7fを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図28】一般構造7fを有する化合物の合成のための代替反応スキームを示す。 30
- 【図29】化合物7f-5及び7f-6の合成に用いられる中間体カルボキサミド酸の合成のための反応スキームを示す。
- 【図30A】一般構造1gを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図30B】一般構造1gを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図30C】一般構造1gを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図31】一般構造4fを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図32】一般構造5fを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図33】一般構造5fを有する化合物の合成のための代替反応スキームを示す。
- 【図34】一般構造2hを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図35】一般構造1jを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。 40
- 【図36】一般式1kを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図37】一般構造1mを有する化合物の合成のための反応スキームを示す。
- 【図38】化合物6nの合成のための反応スキームを示す。
- 【図39】化合物13pの合成のための反応スキームを示す。
- 【図40】化合物16pの合成のための反応スキームを示す。
- 【図41A】化合物9q-1及び9q-2の合成のための反応スキームを示す。
- 【図41B】化合物9q-1及び9q-2の合成のための反応スキームを示す。
- 【図42】化合物6r-2の合成のための反応スキームを示す。
- 【図43A】化合物8s-2の合成のための反応スキームを示す。
- 【図43B】化合物8s-2の合成のための反応スキームを示す。 50

【図 4 4】化合物 7 t - 2 の合成のための反応スキームを示す。

【図 4 5】化合物 2 6 t の合成のための反応スキームを示す。

【図 4 6】化合物 2 8 t の合成のための反応スキームを示す。

【図 4 7】化合物 3 2 t の合成のための反応スキームを示す。

【図 4 8】化合物 4 u の合成のための反応スキームを示す。

【図 4 9】化合物 7 v 及び 8 v の合成のための反応スキームを示す。

【図 5 0】化合物 1 0 v の合成のための反応スキームを示す。

【図 5 1】化合物 1 7 d の合成のための反応スキームを示す。

【図 5 2】化合物 2 0 d の合成のための反応スキームを示す。

【図 5 3】化合物 2 6 d の合成のための反応スキームを示す。

【図 5 4】化合物 4 7 d の合成のための反応スキームを示す。

10

【実施例】

【0 1 6 4】

下記の実施例において、特に表示しない限り、全ての温度はセルシウス温度で示される。A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y、L a n c a s t e r、T C I 又は M a y b r i d g e のような市販業者から試薬を購入し、特に表示しない限り更に精製せずに使用した。テトロヒドロフラン (T H F)、N、N-ジメチルホルムアミド (D M F)、ジクロロメタン (D C M)、トルエン、ジオキサン及び 1, 2-ジフルオロエタンを密封瓶に入った状態で A l d r i c h から購入し、受領後すぐに使用した。

【0 1 6 5】

20

一般に無水溶媒中で、(特に述べない限り)窒素又はアルゴンの陽圧下又は乾燥管で以下に示した反応を行い、概して注射筒で基質及び試薬を導入するために反応フラスコにゴム蓋を取り付けた。ガラス器具を乾燥器及び／又は熱で乾燥させた。

【0 1 6 6】

シリカゲルカラム又はシリカ S e p P a k カートリッジ (ウォーターズ) を装備する B i o t a g e システム (D y a x C o r p o r a t i o n 製) でカラムクロマトグラフィーを行った。

【0 1 6 7】

3 0 0 M H z で作動する B r u k e r 装置又は 4 0 0 M H z で作動する V a r i a n 装置で ^1H -NMR スペクトルを記録した。対照標準としてクロロホルム (7. 2 5 p p m) を用いて CDCl_3 溶液として ^1H -NMR スペクトルを得た (p p m で報告)。他の NMR 溶媒を必要に応じて使用した。多重ピークが報告された場合、以下の略語を使用した: s (1 重項)、d (2 重項)、t (3 重項)、m (多重項)、b r (ブロードピーク)、d d (2 重の 2 重項)、d t (2 重の 3 重項)。結合定数を示す場合は、結合定数をヘルツ (H z) で報告する。

30

【0 1 6 8】

(実施例 1)

5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン (7 a) の調製

図 1 は、一般式 I I の化合物 7 a の合成のための反応スキームを示す。この実施例では、R が 4-メトキシベンジルであり、X が硫黄である化合物 7 a の合成について説明する。

40

【0 1 6 9】

ステップ A: 2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (化合物 1 a) 1. 2 8 5 g 及び 4-フルオロベンゼンチオール 1. 0 2 3 g を、乾燥窒素下で無水 T H F 1 5 m L に溶解した。この溶液に、水素化ナトリウム (油中 9 5 %) 2 0 7 m g をゆっくり加えた。次いで、この反応混合物を、E t O A c と 0. 1 N N a O H 水溶液に分配して (未反応のチオールを除去し)、次いで、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、B i o t a g e カラムで、1:1 ヘキサン/CH₂Cl₂ から 100% CH₂Cl₂ の勾配で溶離して精製し、化合物 2 a 1.

50

90 gを得た。

【0170】

ステップB：化合物2a約1.90g及び鉄粉1.88gを、乾燥窒素雰囲気下で酢酸20mLに加えた。次いで、反応混合物を90℃で約45分間加熱して中間生成物3aを得た。中間生成物3a約1.90g及びNaOH1.160gを、乾燥窒素雰囲気下で約3.5時間、メタノール20mLに溶解し、次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、周囲温度で12時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いで、CH₂Cl₂と水に分配した。次いで、CH₂Cl₂層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物4aを得た。

【0171】

ステップC：更に精製することなく、化合物4a 1.54g及びテトラフルオロホウ酸アンモニウム896mgをアセトンと水の1：1溶液10mLに溶かした。次いで、反応混合物を氷浴（0℃）に入れ、濃HCl600μLを加え、次いで、亜硝酸ナトリウム514mgを加えた。次いで、反応混合物を約45分間攪拌すると、その時間の後、中間化合物5aの沈殿が形成された。沈殿を回収し、空気乾燥させ、次いで、更にエタノール及びトルエンで共沸させることにより乾燥させ、化合物5a約800mgを得た。更に精製することなく、化合物5a約800mg、酢酸カリウム312mg及び18-クラウン-6 190mgを、乾燥窒素雰囲気下でクロホルム5mLに溶解／懸濁した。次いで、反応混合物をCH₂Cl₂と水に分配した。CH₂Cl₂層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物6a 388mgを得た。

【0172】

ステップD：化合物6a 173.3mg、炭酸カリウム195mg、4-メトキシベンジルクロリド110μL及びヨウ化ナトリウム10.5mgを、乾燥窒素雰囲気下で1mLの無水DMFに溶解／懸濁した。反応混合物を、約1.5時間かけて85℃に加熱し、次いで、周囲温度に冷却した。反応混合物を、CH₂Cl₂と水に分配し、CH₂Cl₂層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物7a約100mgを得た。

【0173】

(実施例2)

1-アリル-5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(14a)の調製

図2は、一般式IIの化合物14aの合成のための反応スキームを示す。

【0174】

ステップA：丸底フラスコ内で、4-フルオロフェノール（化合物8a；1.3mL、2.0mmol）を無水THF25mLで希釈し、カリウムt-ブトキシド（12.0mL、12.0mmol）をゆっくり加えながら反応混合物を氷浴中で冷却した。次に、2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン（化合物1a；2.23g、12.5mmol）を加え、反応混合物を室温に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂で希釈した。有機層を1N NaOH溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。ろ液を濃縮し、暗色の残渣を得て、これをBiotageの40Mシリカカラムで、50：50のCH₂Cl₂/ヘキサンを用いて溶離して精製し、化合物10a 2.84gを白色固体として得た。

【0175】

ステップB：丸底フラスコ内で、化合物10a（2.6g、11mmol）をEtOH40mLで希釈し、次いでPd(OH)₂（230mg、2mmol）を加え、次いで、ギ酸アンモニウム（3.3g、53mmol）を加えた。HPLCで測定して出発物質10aがなくなるまで、反応混合物を80℃に加熱した。反応混合物を、ガラスろ紙で濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物11a 1.92gを

10

20

30

40

50

白色固体として得た。

【0176】

ステップC：実施例1のステップCで記載した方法に従って、化合物11aを化合物13aに転換した。化合物11a及びテトラフルオロホウ酸アンモニウムをアセトンと水の1：1溶液に溶かした。次いで、反応混合物を氷浴（0℃）に入れ、濃HClを加え、次いで、亜硝酸ナトリウムを加えると、沈殿が形成された。この沈殿を回収し、空気乾燥させ、次いで、更にエタノール及びトルエンで共沸させることにより乾燥させ、中間化合物12aを得た。化合物12a、酢酸カリウム及び18-クラウン-6を窒素雰囲気下でクロロホルムに溶解／懸濁した。次いで、反応混合物をCH₂Cl₂と水に分配した。CH₂Cl₂層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物13aを得た。

10

【0177】

ステップD：丸底フラスコ内で、化合物13aをDMF 4mLで希釈し、次いでNaH 22mgを加えると、気泡が発生し始めた。沈静すると、臭化アリル 0.8mLを加え、混合物を窒素下、室温で攪拌した。反応混合物を水で急冷し、次いで濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で希釈し、有機層を飽和炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、膜状になるまで濃縮し、乾燥させた。得られた残渣を、12Mシリカカラムを備えたBiotageカラムで、4% EtOAc：CH₂Cl₂で溶離して精製し、化合物14aを得た。

【0178】

（実施例3）

20

3-[5-(4-フルオロフェニルオキシ)-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-1,2-ジオール(15a)の調製

図3は、一般式IIの化合物15aの合成のための反応スキームを示す。丸底フラスコ内で、実施例2に従って調製した化合物14a 79mg（0.3mmol）を無水CH₂Cl₂ 2mLで希釈した。トリメチルアミン-N-オキシド（27mg、0.35mmol）を窒素雰囲気下に加えた。全て固体が溶解した後、OsO₄（11mg、0.04mmol）を加え、反応混合物を室温で攪拌した。次いで、反応混合物をCH₂Cl₂と水に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、膜状に濃縮した。この膜状物をBiotageの12Mシリカカラムで、EtOAcを用いて溶離して精製し、化合物15a 82mgを得た。

30

【0179】

（実施例4）

[5-(4-フルオロフェニルオキシ)-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]-アセトアルデヒド(16a)の調製

図4は、化合物16aの合成のための反応スキームを示す。0.3M NaIO₄（2mL）溶液を1gのシリカゲルと合わせてスラリーを得た。このスラリーをCH₂Cl₂ 3mLで希釈し、実施例3に従って調製した化合物15a 82mg（0.3mmol）をCH₂Cl₂ 1mLと共にこのスラリーに加え、このスラリーを2時間攪拌した。3時間後、反応混合物を濾過し、CH₂Cl₂でパッドを洗浄した。ろ液を濃縮し、化合物16a 35mgを茶色の膜状物として得た。

40

【0180】

（実施例5）

5-(4-フルオロフェニルオキシ)-1-オキサゾール-5-イルメチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(17a)の調製

図5は、一般式IIの化合物17aの合成のための反応スキームを示す。丸底フラスコ内で、実施例4に従って調製した化合物16a（32mg、0.11mmol）をMeOH（2mL）及びK₂CO₃（32mg、0.2mmol）に混合し、次いで、トリメチルイソシアニド（25mg、0.13mmol）を加え、反応混合物を加熱還流した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂で希釈した。CH₂Cl₂を水及び1N HClで洗浄し、分離し、濃縮した。得られた残渣をシリカカラムで、80% EtO

50

Ac/CH₂Cl₂を用いて溶離して精製し、化合物17aを得た。

【0181】

(実施例6)

1-アリル-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(18a)の調製

図6は、一般式I Iの化合物18aの合成のための反応スキームを示す。窒素注入口を備えた丸底フラスコ内で、実施例1に従って調製した化合物6aをDMF 4 mLで希釈し、次いでNaH 22 mgを加えると、気泡が発生し始めた。沈静すると、臭化アリル(0.8 mL)を加え、反応物を窒素下、室温で攪拌した。反応混合物を水で急冷し、次いで濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶かし、飽和炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させて橙色膜状物を得た。この膜状物を、12 Mシリカカラムを備えたBiotageカラムで、4% EtOAc/CH₂Cl₂を用いて溶離して精製し、化合物18aを得た。

【0182】

(実施例7)

1-N-置換4-アザインダゾール(7b)の調製

図7は、一般式I I Iの化合物7bの合成のための反応スキームを示す。

【0183】

ステップA：丸底フラスコ内で、4-フルオロベンゼンチオールを無水THFで希釈した。反応混合物を氷浴で0℃に冷却し、次いでTHFに溶かした1.0 Mのカリウムtertブトキシドをゆっくりこの反応混合物に加えた。この反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで5-クロロ-3-メチル-2-ニトロピリジン(化合物1b)を加え、この反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで室温に昇温させた。反応混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂で希釈した。このCH₂Cl₂を1N NaOH溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、ろ液を濃縮し、黄色油状物を得た。得られた残渣を、Biotageの40 Mカラムで、50:50ヘキサン/CH₂Cl₂を用いて溶離して精製し、化合物3bを得た。

【0184】

ステップB：実施例1のステップBに記載したように、化合物3bを鉄粉及び酢酸で還元し、化合物4bを得た。

【0185】

ステップC：次いで、実施例1のステップCに記載したように、化合物4bをテトラフルオロホウ酸アンモニウム、次いで濃HCl及び亜硝酸ナトリウムで処理し、中間体5bを得た。更に精製することなく、実施例1のステップCに記載したように、化合物5bを酢酸カリウム及び18-クラウン-6と混合し、化合物6bを得た。

【0186】

ステップD：化合物7b-1、7b-2、及び7b-3を、図7に示したように化合物6bから調製した。化合物7b-1を調製するために、実施例6に記載したように化合物6bをNaH及び臭化アリルで処理した。

【0187】

(実施例8)

3-[5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル]-プロピルアミン(8b)の調製

図8は、一般式I I Iの化合物8bの合成のための反応スキームを示す。丸底フラスコ内で、実施例7に従って調製した化合物7b-3をCH₂Cl₂及びトリフルオロ酢酸で希釈した。出発物質がTLCで判断してなくなるまで、この反応混合物を攪拌し、次いで濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂で希釈した。CH₂Cl₂を1N NaOH及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をBiotageの12 Mシリカカラムで、10% MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OHを用いて溶離して精製し、化合物8bを得た。

【0188】

(実施例9)

6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-3-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾール(10c)の調製

図9は、一般式IVの化合物10cの合成のための反応スキームを示す。

【0189】

ステップA：丸底フラスコでは、6-ニトロインドール（化合物1c；15.5g、95mmol）を1,4-ジオキサン（400mL）に溶解した。NaOH（3.8g、95mmol）を加え、反応混合物を10分間攪拌した。次いで、2N NaOH 266mLを反応混合物に加え、次いでヨウ素結晶を（合計214mmolを追加するために54.4gを2分して）加え、この反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸で急冷し、EtOAcで希釈した。有機層を10%NaHSO₃、NaHCO₃、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物2c 27.5mgを橙色固体として得た。

10

【0190】

ステップB：化合物2c（5.18g）を、乾燥窒素雰囲気下で無水THF 50mLに溶解した。この溶液に1.0Mカリウムt-ブトキシドのTHF溶液18.8mLを加えた。反応混合物を約15分間攪拌し、次いで、クロロトリメチルシラン3.20mLを加えた。次いで、この反応混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液に分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物3c 3.85gを黄色固体として得た。

20

【0191】

ステップC：化合物3c（3.85g）、トランス-2-フェニルビニルボロン酸766g、Pd(PPh₃)₄ 531mg及び2.0M Na₂CO₃ 14.20mLを、乾燥窒素雰囲気下、ジオキサン50mLに溶解／懸濁した。反応混合物を一晩加熱還流して、次いで周囲温度まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣をCH₂Cl₂と水に分配した。CH₂Cl₂層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物4cを得た。

【0192】

ステップD：化合物4c（573mg）及び10%Pd/C 103mgをEtOH/THFの3：1溶液10mLに乾燥窒素雰囲気下で溶解／懸濁させた。この溶液にヒドラジン500μLを加え、この反応混合物を2時間周囲温度で攪拌した。次いで、この反応混合物をセライトで濾過し、このセライトをEtOH及びCH₂Cl₂で洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。得られた残渣をCH₂Cl₂と水に分配した。CH₂Cl₂層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物5cを得た。

30

【0193】

ステップE：化合物5c（2.51g）を、乾燥窒素雰囲気下で、酢酸30mLと水6mLの溶液に溶解した。この反応混合物に、濃HCl 3.2mLを加えた。次いで、反応物を0℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム535mgを加えた。次いで、この反応混合物を約30分間攪拌し、次いで、ヨウ化ナトリウム1.23mg及びヨウ素885mgを含む水溶液4.0mLをこの反応混合物に加えた。約4時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液（ゆっくり添加）で急冷し、次いで、CH₂Cl₂と水に分配した。CH₂Cl₂層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、Biotageカラムで精製し、化合物6c 1.90gを得た。

40

【0194】

ステップF：化合物6c（1.90g）及びトリメチルアミン-N-オキシド二水和物509mgを、乾燥窒素雰囲気下、CH₂Cl₂ 30mLに溶解した。この反応混合物に、四酸化オスミウム51mgを加えた。この反応混合物を室温で12時間攪拌した。水約30mLに溶解した過ヨウ素酸ナトリウム（1.71g）を加え、この反応混合物を1時

50

間攪拌した。次いで、この反応混合物をEtOAcと水に分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、Biota g eカラムで精製し、化合物7c 889mgを得た。

【0195】

ステップG：化合物7c (460mg)を、乾燥窒素雰囲気下、無水THF 10mLに加えた。この混合物を -78°C に冷却し、次いで4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド2.80mLのTHF (0.5M)溶液を加えた。反応混合物をゆっくり室温に加熱し、水で急冷し、EtOAcと飽和 NaHCO_3 水溶液に分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiota g eカラムで精製し、中間生成物320mgを得た。この中間生成物(151mg)を、乾燥窒素雰囲気下、 CH_2Cl_2 1mL及びトリエチルシラン60 μL に溶解した。この反応混合物に、トリフルオロ酢酸1mLを加えた。次いで、この反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液に分配した。この CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiota g eカラムを用い、10:1ヘキサン/ CH_2Cl_2 から100% CH_2Cl_2 の勾配で溶離して精製し、化合物8c 76.6mgを得た。

【0196】

ステップH：密封管内で、化合物8c (151mg)、4-フルオロフェニルチオール80 μL 、銅粉12.0mg及び5.0M NaOH水溶液300 μL を、無水DMF 1mLに加え、次いで16時間かけて 90°C に加熱した。この反応混合物を CH_2Cl_2 と1.0M NaOH水溶液に分配した。 CH_2Cl_2 層を1.0M NaOH水溶液、3.0N NH_4OH 水溶液、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をBiota g eカラムで精製し、化合物9c 76.6mgを得た。

【0197】

ステップI：化合物9c (76.6mg)及びエチレンジアミン100 μL を、乾燥窒素雰囲気下、1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液1.6mLに溶解した。この反応混合物を約12時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 と水に分配した。 CH_2Cl_2 層を10%クエン酸水溶液及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。この残渣をBiota g eカラムを用い、5:1ヘキサン/ CH_2Cl_2 から100% CH_2Cl_2 の勾配で溶離して精製し、化合物10c 25mgを得た。

【0198】

(実施例10)

[6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1H-インダゾール-3-イル]メタノール(14c)の調製

図10は、一般式IVの化合物14cの合成のための反応スキームを示す。

【0199】

ステップA：実施例9に従って調製した化合物7c (520mg)を、乾燥窒素雰囲気下、メタノール5mLに溶解した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム98.3mgを加えた。約30分後、この反応混合物を真空下で濃縮し、次いで、 CH_2Cl_2 と水に分配した。 CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiota g eカラムで精製し、化合物12cを得た。

【0200】

ステップB：密封管内で、化合物12c (151mg)、メタノール、4-フルオロフェニルチオール100 μL 、銅粉6.0mg及び5.0M NaOH水溶液250 μL を無水DMF 1mLに溶解し、次いで30分間、 90°C に加熱し、次いで反応混合物を周囲温度に冷却し、 CH_2Cl_2 と1.0M NaOH水溶液に分配した。 CH_2Cl_2 層を1.0M NaOH水溶液、3.0N NH_4OH 水溶液、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiota g eカラム

を用い、5 : 1 CH_2Cl_2 / EtOAcで溶離して精製し、化合物13c 67.9 mgを得た。

【0201】

ステップC：化合物13c (67.9 mg) 及びエチレンジアミン100 μL を、乾燥窒素雰囲気下、フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF (1.0 M) 溶液1.5 mLに溶解した。この反応混合物を、約12時間加熱還流し、次いで、室温に冷却し、 CH_2Cl_2 と水に分配した。 CH_2Cl_2 層を10%クエン酸水溶液及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物14c 18 mgを得た。

【0202】

(実施例11)

6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-3-メトキシメチル-1H-インダゾール(17c)の調製

図11は、一般式IVの化合物17cの調製のための反応スキームを示す。

【0203】

ステップA：実施例10のステップAに従って調製した化合物12c (186 mg)を、乾燥窒素雰囲気下、無水THF 5 mLに溶解した。この溶液に、水素化ナトリウム(油中60%) 36.8 mgを加え、この反応物を約15分間攪拌し、次いでヨウ化メチル60 μL を反応混合物に加えた。約1時間後、この反応混合物を水で急冷し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液に分配した。 CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、Biotageカラムを用い、100 : 1 CH_2Cl_2 / EtOAcで溶離して精製し、化合物15c 76.1 mgを得た。

【0204】

ステップB：化合物15cを、実施例10のステップBと同様の方法で、DMF中の4-フルオロチオフェノール、銅粉、及びNaOH水溶液と反応させ、22%の収率で化合物16cを得た。

【0205】

ステップC：化合物16cを、実施例10のステップCと同様の方法で、THF中でフッ化テトラブチルアンモニウム及びエチレンジアミンと反応させ、53%の収率で化合物17cを得た。

【0206】

(実施例12)

6-(4-フルオロフェノキシ)-3-メチル-1H-インダゾール(18c-2)の調製

図12は、一般式IVを有する一般構造18cの化合物の合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Arが4-フルオロフェニルである化合物18c-2の合成について説明する。

【0207】

ステップA：2-フルオロ-4-ヒドロキシアセトフェノン(化合物19c; 1.42 g)及び1.40 gの炭酸カリウムを、乾燥窒素雰囲気下、30 mLの無水DMFに溶解／懸濁した。この反応混合物に、1.20 mLの臭化ベンジルを加えた。約90分後、反応混合物を約45分間、65°Cに加熱し、次いで室温に冷却した。この反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と水に分配した。この CH_2Cl_2 層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物20cを得た。

【0208】

ステップB：化合物20c (1.87 g)を、窒素雰囲気下で20 mLのエチレングリコールに加えた。反応混合物に、無水ヒドラジン250 μL を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、160°Cで約7時間加熱した。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、水で急冷した。沈殿した塩を回収し、空気乾燥させ、次いで更にエタノール及びトルエンを用いて水を共沸除去することにより乾燥させた。沈殿した塩を無水アセトニ

10

20

30

40

50

トリルで希釈し、次いで、ジメチルアミノピリジン 500 mg 及び *tert*-ブチルジカルボネート (BOC無水物) 311 mg を加えた。全て固体を溶解した後、この反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を *Biotage* カラムで精製し、化合物 21c 710 mg を得た。

【0209】

ステップ C: 化合物 21c (710 mg)、ギ酸アンモニウム 662 mg 及び *Pearlman* 触媒 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) 223 mg を乾燥窒素雰囲気下、エタノール 20 mL に溶解／懸濁した。この反応物を約 30 分間、85 °C に加熱し、次いでセライトで濾過した。セライトを EtOH で洗浄し、合わせたろ液を真空下で濃縮した。得られた残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液に分配し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物 22c を得た。

10

【0210】

ステップ D: 化合物 22c (103 mg)、4-フルオロフェニルボロン酸 174 mg、酢酸銅 (II) 75 mg、及びトリエチルアミン 300 μL を無水 CH_2Cl_2 2 mL に溶解／懸濁し、4 Å モレキュラーシーブをこの溶液に加えた。この反応物を約 5 時間空気にさらし、次いで濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を *Biotage* カラムで、 CH_2Cl_2 を用いて溶離して精製し、化合物 23c 85 mg を得た。

【0211】

ステップ E: 化合物 23c (85 mg) を CH_2Cl_2 / TFA の 1 : 1 溶液 2 mL に、乾燥窒素雰囲気下で溶解した。この反応混合物を約 30 分間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。得られた残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液に分配した。 CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物 18c-2 を得た。

20

【0212】

一般構造 18c を有するその他の化合物を調製するために、ステップ D に記載されるように化合物 22c をホウ酸フェニル又は適宜置換されたホウ酸フェニルと反応させ、次いで、ステップ E に記載されるように処理する。

【0213】

(実施例 13)

3-エチルー6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1H-インダゾール (26c) の調製

30

図 13 は、一般式 IV の化合物 26c の合成のための反応スキームを示す。

【0214】

ステップ A: 4-フルオロチオフェノール (化合物 24c; 900 μL) を、乾燥窒素雰囲気下、無水 THF 40 mL に溶解した。この溶液に、カリウム *tert*-ブトキシドの THF (1.0 M) 溶液 8.40 mL を加え、次いで無水 DMF 10 mL を加えた。反応混合物を周囲温度で 10 分間攪拌し、次いで、2,4-ジフルオロプロピオフェノン 1.43 g を加え、この混合物を室温で約 12 時間反応させた。反応混合物を Et₂O と水に分配した。Et₂O 層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物 25c を得た。

【0215】

40

ステップ B: 化合物 25c (2.34 g) 及び無水ヒドラジン 260 μL を、乾燥窒素雰囲気下でエチレングリコールに懸濁／溶解した。次いで、反応混合物を約 1 時間かけて約 70 °C に加熱し、次いで約 12 時間かけて約 160 °C に加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、水 100 mL で急冷し、次いで CH_2Cl_2 と水に分配した。 CH_2Cl_2 層を水及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を *Biotage* カラムで精製し、化合物 26c 770 mg を得た。

【0216】

(実施例 14)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-3-イルアミン (34c)

50

50

o 1)を加えた。約1時間後、塩化スズ (I I) 二水和物 (554 mg、2.5 mmol)を加え、この反応物を30分間攪拌した。次いで、この反応混合物を室温に加熱し、濃縮し、残渣をCH₂Cl₂に溶かした。有機層を水及びブラインで洗浄し、濾過し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して膜状物を得た。この膜状物はCH₂Cl₂で粉状物にし、この固体を回収した。次いで、この固体を12時間圧力管内の1-ブタノール (120℃)で加熱して環化を誘発させ、次いでこの反応物を冷却し、固体を濾過により回収して化合物34cを得た。

【0224】

(実施例15)

N-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-3-イル]-アセトアミド (38c-1) の調製

10

図15は、一般式VIの化合物38cの合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Xが酸素である化合物38c-1の合成について説明する。

【0225】

ステップA: 2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル (化合物35c-1; 1.40 g)、4-フルオロフェニルホウ酸2.86 g、酢酸銅 (I I) 1.86 g、及びトリエチルアミン7.20 mLを無水CH₂Cl₂ 100 mLに溶解/懸濁し、4 Åモレキュラーシーブをこの反応混合物に加えた。この反応混合物を、乾燥管を通して空気にさらし、周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ろ液を10% NaHSO₄水溶液、1N NaOH水溶液、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して化合物36c-1 530 mgを得た。

20

【0226】

ステップB: 化合物36c-1 (208 mg) 及び無水ヒドラジン150 µLをブタノール5 mLに溶解した。この反応混合物を、乾燥窒素雰囲気下で15時間加熱還流し、次いで周囲温度まで冷却し、真空下で濃縮し、エチルエーテルで摩砕した。得られたピンク色固体、化合物37c-1を濾過により回収し、エチルエーテルで洗浄し、次いで空気乾燥させた。

【0227】

ステップC: 化合物37c-1 (97 mg) 及び無水酢酸40 µLを乾燥窒素雰囲気下、ジクロロエタンに懸濁/溶解した。この反応混合物を、約1時間かけて60℃に加熱し、次いで室温に冷却して12時間攪拌した。白色沈殿物、化合物38c-1を吸引濾過により回収し、次いで空気乾燥させた。

30

【0228】

(実施例16)

2-[6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール-3-イル]-イソインドル-1, 3-ジオン (39c) の調製

図16は、一般式VIの化合物39cの合成のための反応スキームを示す。

【0229】

ステップA: 実施例15に従って調製した化合物37c-1を、乾燥窒素雰囲気下で、ボランのTHF (1.0 M) 溶液1 mLに溶解した。この溶液を、約2時間かけて60℃に加熱し、次いで室温に冷却して、ゆっくりメタノール (3 mL)を加えて急冷した。この反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をBiota g eカラムを用い、3:1 CH₂Cl₂/EtOAcで溶離して精製し、化合物37c-1を得た。

40

【0230】

ステップB: 化合物37c-1 (660 mg) 及びN-カルボエトキシフタルイミド654 mgを、ジクロロエタン15 mLに乾燥窒素雰囲気下、室温で約13時間懸濁/溶解させた。約20分後、反応混合物を約5.5時間かけて65℃に加熱し、次いで室温まで冷却して濾過した。白色沈殿物、化合物39cをジクロロエタンで洗浄し、次いで空気乾燥させた。

【0231】

50

(実施例 17)

3-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-1H-インダゾール(40c)の調製

図17は、一般式VIの化合物40cの合成のための反応スキームを示す。実施例16に従って調製した化合物39c(25mg)を、乾燥窒素雰囲気下、無水THF1mLに懸濁した。この溶液に、1.0M BH₃のTHF溶液1.0mLを加えた。この反応混合物を、室温で約1時間攪拌し、次いで、2時間加熱還流した。次いでこの反応混合物を室温に冷却し、メタノール2.0mLを注意深く加えた。この混合物を約10分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムで精製し、化合物40c 5mgを得た。

【0232】

(実施例 18)

5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-H-インダゾール(4d)の調製

図18は、一般式VIIの化合物4dの合成のための反応スキームを示す。

【0233】

ステップA: 6-インドール-1H-インダゾール(化合物1d)のCH₃CN(11mL)混合液を、トリエチルアミン及びジメチルアミノピリジンで処理した。0℃に冷却後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(BOC無水物)のCH₃CN(10mL)溶液を滴下した。室温で3時間攪拌した後、この反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をH₂Oとエーテルに分配した。このpHを1N HClで2に調整し、有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、真空中で濃縮して化合物2dを油状物として得た。

【0234】

ステップB: 化合物2dのDMF(25mL)混合液を、5N KOH、Cu粉、及びArSHで処理した。この実施例では、ArSHは4-フルオロチオフェノールであった。この反応混合物を110℃で48時間加熱し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮し、1N HClで酸性化し、CH₂Cl₂に抽出した。この有機層を1PSのろ紙で濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣をBiotageカラムを用い、100%CH₂Cl₂、5%Et₂O/CH₂Cl₂、次いで10%Et₂O/CH₂Cl₂で溶離して精製し、化合物4dを得た。

【0235】

(実施例 19)

5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール(5d-1)の調製

図19は、一般式VIIを有する一般構造5dの化合物の合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Rがイソプロピルである化合物5d-1の合成について説明する。

【0236】

実施例18に従って調製した化合物4dのTHF(1mL)溶液を、粉末KOHで処理し、次いで18-クラウン-6及びRIを加えた。この実施例では、RIはヨウ化イソプロピルであった。この反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。次いで、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濾過し、ろ液を真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂で希釈した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、1PSのろ紙で濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をBiotageカラムを用い、4:1ヘキサン/Et₂Oで溶離して精製し、化合物5d-1を黄色油状物として得た。

【0237】

(実施例 20)

5-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾール(8d-1)の調製

図20は、化合物8dの合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Ar1が4-メトキシフェニルである化合物8d-1の合成について説明する。

【0238】

10

20

30

40

50

ステップA：5-アミノインダゾール（化合物6d）の6M HCl（150mL）懸濁液を、0℃に冷却し、NaNO₂の水（15mL）溶液を滴下して処理した。0℃で30分間攪拌した後、この反応混合物を冷KIの水（105mL）溶液に加えた。この混合物を室温に加熱し、室温で18時間攪拌を続けた。この混合物を10%Na₂S₂O₃で急冷し、Et₂Oで抽出した。二層の混合物を濾過し、不溶性固体を水で洗浄し、真空で一晩乾燥させた。有機層を分離し、更に飽和NaHCO₃水溶液、水で洗浄し、1PSのろ紙で濾過し、真空で蒸発させてピンク色の残渣を得た。

【0239】

ステップB：化合物1dのDMF溶液を、K₂CO₃で処理し、次いで置換又は非置換ハロゲン化ベンジルを窒素雰囲気下、室温に加えた。この実施例では、ハロゲン化ベンジルは塩化ベンジルであった。この混合物を、窒素雰囲気下、100℃で48時間加熱した。この混合物を、0.2当量のNaI（123mg）で処理し、加熱を18時間続けた。この溶媒を真空で蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂及び1N HClに溶かした。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、濃縮して油状物を得た。油状物をBiota g eカラムで、3：1ヘキサン／Et₂Oから3：2ヘキサン／Et₂Oの勾配で溶離して精製し、化合物8d-1を得た。

【0240】

（実施例21）

5-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-インダゾール（10d-1）の調製

図21は、一般式IXの化合物10dの合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Ar¹が4-メトキシフェニルであり、Ar²が4-フルオロフェニルである化合物10d-1の合成について説明する。

【0241】

ステップA：水及びDMFの溶液中に化合物8d、5N KOH、銅粉、及びAr₂SHを含む混合物を、約18時間加熱還流した。この実施例では、Ar₂SHは4-フルオロチオフェノールであった。次いでこの混合物を室温に冷却し、1N HClで酸性化し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルSep Pakカートリッジを用い、4：1ヘキサン／Et₂Oで溶離して精製し、化合物9dを得た。

【0242】

ステップB：MgSO₄を含む化合物9dのアセトン（0.2mL）溶液を、NaIO₄及びKMnO₄の水（0.2mL）溶液で処理し、この反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で処理し、CH₂Cl₂で抽出した。この有機層を、1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮し、化合物10d-2.1mgを黄色油状物として得た。

【0243】

（実施例22）

5-（4-フルオロベンゼンスルフィニル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-インダゾール（11d-1）の調製

図22は、一般式VIIの化合物11d-1の合成のための反応スキームを示す。実施例21に従って調製した化合物9d-1の1：1水／アセトニトリル溶液を、NaIO₄で処理し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、ろ液を真空で濃縮した。得られた残渣を水とCH₂Cl₂に分配した。有機層を分離し、1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮し、シリカゲルSep Pakカートリッジで、4：1、2：1、及び1：1ヘキサン／Et₂Oの勾配を用いて溶離して精製し、化合物11d-1を得た。

【0244】

（実施例23）

1-ベンゼンスルホニル-5-（4-フルオロフェニルスルファニル）-1H-インダ

ゾール（13d）の調製

図23は、一般式V I Iの化合物13dの調製のための反応スキームを示す。

【0245】

ステップA：5-ヨードインダゾール（化合物1d）のピリジン溶液を、窒素雰囲気下、室温で18時間、塩化ベンゼンスルホンで処理した。反応混合物を、真空で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 及び1N HCl に溶かした。有機層を分離し、1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣を、Biotageカラムで、5：1ヘキサン/ Et_2O を用いて溶離して精製し、化合物12dを得た。

【0246】

ステップB：水とDMFの溶液に化合物12d、5N KOH 、銅粉、及び4-フルオロチオフェノールを含む混合物を、約18時間加熱還流した。次いで、この混合物を室温に冷却し、1N HCl で酸性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を、1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルSep Pakカートリッジで、4：1ヘキサン/ Et_2O を用いて溶離して精製し、化合物13dを得た。

【0247】

（実施例24）

3-クロロ-6-フェノキシベンゾ[d]イソキサゾール（8e-1）の調製

図24は、一般式Vの化合物8eの合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Ar2がフェニルである化合物8e-1の合成について説明する。

【0248】

ステップA：4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸（化合物1e）のMeOH溶液を、ゆっくり濃 H_2SO_4 で処理し、次いで12日間加熱還流した。次いで、この反応混合物を真空で濃縮して黄色油状物を得て、この油状物を CH_2Cl_2 に溶かした。この有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、ブライン及び水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物2e 12.7gを琥珀色油状物として得た。

【0249】

ステップB：化合物2e、 K_2CO_3 、及び塩化ベンジルのDMF（200mL）溶液を、95℃で18時間加熱した。この混合物を濾過し、ろ液を真空で濃縮し、黄色油状物を得た。こ油状物をBiotageカラムで、7：2ヘキサン/ EtOAc を用いて溶離して精製し、19.4gの化合物3eを透明油状物として得た。

【0250】

ステップC：化合物3eのDMSO（2mL）溶液を K_2CO_3 で処理し、次いで窒素雰囲気中、室温でAr2OHを加えた。この実施例では、Ar2OHはフェノールであった。この混合物を、窒素雰囲気中、90℃で3日間加熱した。水（1mL）をゆっくり加え、生成物を EtOAc で抽出した。水層に分離し、 EtOAc で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して暗色油状物を得た。こ油状物を、Biotageカラムで、6：1ヘキサン/ Et_2O を用いて溶離して精製し、化合物4e-1を透明油状物として得た。

【0251】

ステップD：1.0Mの化合物4e-1のMeOH（30mL）溶液を、窒素でパージし、20%Pd（OH）₂/C（15重量%＝297mg）で処理した。この反応混合物を、更に窒素でパージし、次いで水素下、室温で2日間攪拌した。触媒を濾過し、MeOHで洗浄した。ろ液を真空で蒸発させ、透明油状物を得て、これをBiotageカラムで、5% Et_2O /ヘキサンを用いて溶離して精製し、化合物5e-1を透明油状物として得た。

【0252】

ステップE：3M NaOH （9mL）を $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ の水（14mL）溶液に加え、次いで化合物5e-1のジオキサン（10mL）溶液を加えた。この濁った混合液を、窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。得られた透明混合物を氷浴で冷却し、2M HCl で酸性化し、 EtOAc で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、1PSの

10

20

30

40

50

ろ紙で濾過し、真空で蒸発させ、ベージュ色固体 235 mg を得た。この固体を 4 : 1 ヘキサン/EtOAc 中で摩砕し、得られた白色固体、化合物 6e-1 を濾過により回収した。

【0253】

ステップF：カルボニルジイミダゾールの THF 溶液を、還流している化合物 6e-1 の THF 溶液に加え、還流を 18 時間続けた。次いで、この混合物を真空で濃縮し、水で希釈し、1N HCl で酸性化し、CH₂Cl₂ で抽出した。この有機層を 1PS のろ紙で濾過し、真空で蒸発させ、化合物 7e-1 を淡黄色固体又は泡状物として得た。

【0254】

ステップG：化合物 7e-1 の POCl₃ 懸濁液を、室温でトリエチルアミンで処理し、この混合物を 110℃ で 6 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、氷水を含むビーカーに注いだ。生成物を CH₂Cl₂ で抽出し、1PS のろ紙で濾過し、真空で蒸発させ、化合物 8e-1 10 mg を琥珀色油状物として得た。

【0255】

(実施例 25)

3, 6-ジフェノキシベンゾ [d] イソオキサゾール (9e-1) の調製

図 25 は、一般式 V の化合物 9e の合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Ar¹ がフェニルであり、Ar² がフェニルである化合物 9e-1 の合成について説明する。実施例 24 に従って調製した化合物 8e-1 の DMF (1 mL) 溶液を、NaH 及びフェノール (1 mL) の DMF 混合液に加えた。この反応混合物を、110℃ で 18 時間加熱した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を 1N HCl と CH₂Cl₂ に分配した。有機層を分離し、1PS のろ紙で濾過した。溶媒を蒸発させ、茶色油状物を得た。これをシリカゲル Sep Pak カートリッジで、4 : 1 ヘキサン/Et₂O を用いて溶離して精製し、化合物 9e-1 を透明油状物として得た。これを固化して長い白色針状物を得た。

【0256】

(実施例 26)

(4-メトキシフェニル) - (6-フェノキシベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) - アミン (10e-1) の調製

図 26 は、一般式 V の化合物 10e の合成のための反応スキームを示す。この実施例では、Ar¹ が 4-メトキシフェニルであり、Ar² がフェニルである化合物 10e-1 の合成について説明する。Ar¹ NH₂ の THF 溶液を -78℃ に冷却し、窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムで処理した。この実施例では、Ar¹ NH₂ はアニリンであった。-78℃ で 20 分間攪拌した後、実施例 25 に従って調製した化合物 8e-1 の THF 溶液を窒素下に加えた。この混合物を室温にゆっくり加熱し、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液で急冷し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を、1N HCl 及び水で洗浄し、1PS のろ紙で濾過し、真空で濃縮し、Sep Pak カートリッジで、4 : 1 ヘキサン/Et₂O を用いて溶離して精製し、化合物 10e-1 を黄色油状物として得た。

【0257】

(実施例 27)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノンオキシム (7f-1) の調製

図 27 は、一般式 XII の化合物 7f の合成のための合成反応スキームを示す。この実施例では、R¹ がイソブチルであり、R² が H であり、Ar が 2, 4-ジフルオロフェニルである化合物 7f-1 の合成について説明する。

【0258】

ステップA：テトラフルオロホウ酸アンモニウム (20.97 g、200 mmol) を酢酸水溶液 (500 mL AcOH / 250 mL 水) に溶解し、0℃ に冷却した。4-ブromo-2-メチルアニリン (化合物 1f、18.61 g、100 mmol) 及び濃 HCl 水溶液 42 mL (36% w/w、12N、500 mmol) を順次加えた。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌し、次いで NaNO₂ (7.59 g、110 mmol) を加えた。この

反応物を0℃で1時間攪拌し、室温に昇温させた。室温で16時間後、この混合物を減圧濃縮し、残渣をトルエンで共沸させ、高真空下で乾燥させた。この固体をCHCl₃ 500 mLに懸濁させ、KOAc (12.76 g、130 mmol) 及び18-クラウン-6 (7.93 g、30 mmol)を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して、5-ブromo-1H-インダゾール (2f) 30 gを黄褐色固体として得た。粗原料を、更に精製することなく用いた。

【0259】

ステップB：粗化合物2f (100 mmol)をDMF 250 mLに溶解した。K₂CO₃ (20.7 g、150 mmol) 及び1-ブromo-2-メチルプロパン (16.3 mL、150 mmol)を加えた。この混合物を、窒素雰囲気下、16時間かけて120℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。水 (200 mL) 及びCH₂Cl₂ (200 mL)を残渣に加え、30分間激しく攪拌した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して粗生成物約30 gを得た。この粗生成物をクロマトグラフィー (1:9~1:4 エーテル/ヘキサン)により精製し、化合物3f-1 12.87 gを暗赤色油状物として得た。収率はステップA及びBで50.8%であった。

MS ESI (+) m/z 253 及び 255 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

【0260】

ステップC：化合物3f-1 (121.0 mg、0.478 mmol)を2 mLのエーテルに溶解し、-78℃に冷却した。この溶液にt-BuLi (1.70 Mペンタン溶液、0.59 mL、1.004 mmol)を加えた。この反応物を-78℃で更に1時間攪拌した。2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (58 µL、0.526 mmol)を-78℃に加え、冷浴を除去し、反応物をゆっくり室温に昇温させた。反応物を水10 mLで急冷した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で数回抽出した。混合抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、1:1 エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物4f-1を淡黄色の結晶性固体 (104.5 mg、収率69.1%)として得た。

MS ESI (+) m/z 317 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40~7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39~2.26 (m, 2H, -OHと重なっている), 0.92 (m, 6H).

【0261】

ステップD：化合物4f-1 (316.3 mg、1.00 mmol)、トリアセトキシペルイオジナン (445.3 mg、1.05 mmol)、及びCH₂Cl₂ 10 mLを室温で2時間攪拌した。反応混合物を、飽和K₂CO₃溶液10 mLで急冷し、各層に分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、混合抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を1:2 エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、化合物5f-1 237.6 mgを淡褐色の粘性油状物として得た (収率75.6%)。

MS ESI (+) m/z 315

(M+1) が検出された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

【0262】

ステップE：化合物5f-1 (96.7 mg, 0.308 mmol)、ヒドロキシルアミン-HCl (化合物6f-1; 213.8 mg, 3.076 mmol)、及びピリジン 5 mL の混合物を、室温で65時間攪拌した。過剰のピリジンを減圧下で除去した。残渣を CH_2Cl_2 20 mL に溶解した。白色固体が沈殿し、この混合物を分液漏斗に移し、1N HCl で洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、1:2 エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-1 66.5 mg を淡黄色泡状固体として得た (収率 65.5%)。これは異性体の1:4混合物であった。MS ESI (+) m/z 330 (M+1) が検出された。

【0263】

(実施例28)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノンO-エチル-オキシム (7f-3) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、 R^2 がエチルであり、Ar が2, 4-ジフルオロフェニルである、図27で示すような一般式XIIの化合物7f-3の合成について説明する。 R^1 がイソブチルであり、Ar が2, 4-ジフルオロフェニルである化合物5fを実施例27のステップA~Dに従って調製した。化合物5f (43.3 mg, 0.138 mmol)、O-エチル-ヒドロキシルアミン-HCl 塩 (53.8 mg, 0.551 mmol)、及び乾燥ピリジン 2 mL の混合物を室温で攪拌した。この混合物を、室温で90時間攪拌した。過剰のピリジンを、減圧下で除去した。水 2 mL 及び CH_2Cl_2 2 mL を残渣に加えた。各層に分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。混合抽出物を1N HCl (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を1:4 エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-3 21.2 mg を油状物として得た (収率 43.1%)。これは異性体の1:9混合物であった。

【0264】

(実施例29)

{2-[(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メチレンアミノオキシ] - エチル} - カルバミン酸tert-ブチルエステル (7f-5) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、 R^2 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ であり、Ar が2, 4-ジフルオロフェニルである、図27に示すような一般式XIIの化合物7f-5の合成について説明する。 R^1 がイソブチルであり、Ar が2, 4-ジフルオロフェニルである化合物5fを、実施例27のステップA~Dに従って調製した。化合物5f (50 mg, 0.159 mmol)、実施例30に記載したように調製した(2-アミノオキシエチル) - カルバミン酸tert-ブチルエステル (112 mg, 0.636 mmol)、ピリジン (1.5 mL)、及び少量の6N HCl-MeOH (濃HCl及びMeOHの体積比1:1混合物)の混合物を室温で64時間攪拌した。過剰なピリジンを減圧下で除去し、残渣を1:2 エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、63.9%の収率で化合物7f-5を得た。

【0265】

(実施例30)

(2-アミノオキシエチル) - カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

図28は、(2-アミノオキシ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成のための反応スキームを示す。

【0266】

ステップA: (2-ブロモ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (2.77 g、12.39 mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド (2.02 g、12.39 mmol)、TEA (5.18 mL、37.16 mmol) 及びDMF 25 mLの混合物を、室温で64時間攪拌した。この混合物を水100 mLで希釈した。白色固体が沈殿し、濾過により回収した。この固体をCH₂Cl₂ (50 mL) に溶解し、この溶液を1N HCl (20 mL)、飽和NaHCO₃ (20 mL)、水 (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。この溶液を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、白色固体0.842 g (収率22%)を得た。

10

【0267】

ステップB: [2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.842 g、2.749 mmol) をCH₂Cl₂ 20 mLに溶解し、メチルヒドラジン (150 µL、2.776 mmol) を室温に加えた。メチルヒドラジンを加えるとすぐ、白色沈殿が形成された。この反応物を室温で72時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ろ液を減圧濃縮して粘性油状物0.496 g (収率102%)を得た。粗原料を更に精製することなく用いた。

【0268】

20

(実施例31)

(4-フルオロフェニル)-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノンオキシム(7f-2)の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、R²がHであり、Arが4-フルオロフェニルである場合の図27に示したような一般式XIIの化合物7f-2の合成について説明する。

【0269】

ステップA及びB: 化合物3fを実施例27のステップA及びBに記載したように調製した。

【0270】

30

ステップC: 化合物3f-2 (616.3 mg、2.436 mmol) を20 mLのエーテルで溶解し、-78℃に冷却した。この溶液に、t-BuLi (1.70 Mペンタン溶液、2.94 mL) を滴下した。t-BuLiの添加後、この混合物を、-78℃で30分間攪拌した。4-フルオロベンズアルデヒド (290 µL、2.678 mmol) を-78℃で滴下した。この混合物をゆっくり室温に昇温させた。この反応物をCH₂Cl₂で急冷し、混合抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、濃縮して化合物4f-2 750 mgを黄褐色固体として得た。この固体を1:1エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、化合物4f-2 554 mgを淡褐色固体として得た (収率76.3%)。

【0271】

40

ステップD: 化合物4f-2 (100.6 mg、0.337 mmol) をCH₂Cl₂ 10 mLに溶解し、「Dess Martinペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン; 150.2 mg、0.354 mmol) をこの溶液に加えた。室温で25分後、この混合物は混濁した。反応物を更に室温で30分間攪拌し、分液漏斗に移した。この混合物をCH₂Cl₂ 30 mLで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。黄色の不溶性固体が、有機層と水層との間に形成され、除去された。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1:1エーテル/ヘキサンでクロマトグラフィーにより精製し、化合物5f-2を油状物として85.4%の収率で得た。

【0272】

ステップE: ピリジン1 mLに化合物5f-2 (41.6 mg、0.140 mmol)

50

及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (20.0 mg、0.281 mmol) を含む混合物を、室温で一晩攪拌した。1日後、HPLCのトレースは、約50%の変換を示した。更に5当量の $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ を加え、反応物を72時間攪拌した。過剰のピリジンを減圧下で除去し、残渣を1:2エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-2 31.4 mgを異性体の1:2混合物として得た (収率71.8%)。MS ESI (+) m/z 312 (M+1) が検出された。

【0273】

(実施例32)

(4-フルオロフェニル) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノンO-エチル-オキシム (7f-4) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、 R^2 がエチルであり、Arが4-フルオロフェニルである図27に示される一般式XIIを有する化合物7f-4の合成について説明する。

【0274】

ステップA~D: 化合物5f-2を、実施例31のステップA~Dに記載したように調製した。

【0275】

ステップE: 化合物5f-2 (51.2 mg、0.173 mmol)、O-エチル-ヒドロキシルアミン-HCl (67.4 mg、0.691 mmol)、及び2 mLの乾燥ピリジンの混合物を、室温で攪拌した。この混合物を、室温で90時間攪拌した。過剰のピリジンを減圧下で除去した。この残渣に、水2 mL及び CH_2Cl_2 2 mLを加えた。各層に分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。混合抽出物を、1N HCl (20 mL)で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を1:4エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-4 47.1 mgを油状物として得た (収率80.3%)。これは、異性体の1:2混合物であった。MS ESI (+) m/z 340 (M+1) が検出された。

【0276】

(実施例33)

{2-[(4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メチレンアミノオキシ] - エチル} - カルバミン酸tert-ブチルエステル (7f-6) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、 R^2 が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$ であり、Arが4-フルオロフェニルである図27に示す一般式XIIを有する化合物7f-6の合成について説明する。

【0277】

ステップA~D: 化合物5f-2を、実施例31のステップA~Dに記載したように調製した。

【0278】

ステップE: 化合物5f-2、実施例30に記載したように調製した(2-アミノオキシエチル) - カルバミン酸tert-ブチルエステル (120 mg、0.675 mmol)、ピリジン (1.5 mL)、及び少量の6N HCl/MeOH (濃HClとMeOHの体積比1:1混合物) を室温で39時間攪拌した。過剰のピリジンを、減圧下で除去した。残渣を、1:1エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-6 65.6 mg (収率85.5%) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ は、化合物7f-6が1:1.8の割合の異性体であったことを示した。

【0279】

(実施例34)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノンO-ベンジル-オキシム (7f-7) の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-7の合成について示す。

10

20

30

40

50

【0280】

ステップA：化合物5fを、実施例27に記載したように調製した。

【0281】

ステップB：化合物5f（76.9mg、0.244mmol）をピリジン2mLに溶かし、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.195g、1.22mmol）を加えた。この混合物を室温で2日間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で懸濁し、この懸濁液を綿栓で濾過し、1：4エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-7 0.069gを、1：4のE及びZ異性体の混合物として得た（収率67.2%）。MS（ESI+）m/z 420（M+H）が検出された。

【0282】

（実施例35）

（2，4-ジフルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノンO-（2-アミノエチル）-オキシム（7f-8）の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-8の合成について示す。

【0283】

ステップA：化合物7f-5を、実施例29に記載したように調製した。

【0284】

ステップB：化合物7f-5（32.3mg、0.0656mmol）を、CH₂Cl₂：TFAの1：1混合物2mLに溶解し、この混合物を室温で0.5時間攪拌した。全混合物を減圧濃縮し、高真空下で一晩乾燥させた。残渣をCH₂Cl₂ 5mLに溶解し、飽和K₂CO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して化合物7f-8 18.6mgを油状物として得た（収率76.1%）。MS（ESI+）m/z 373（M+H）が検出された。

【0285】

（実施例36）

（4-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノンO-メチル-オキシム（7f-9）の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-9の合成について示す。

【0286】

ステップA：化合物5f-2を、実施例31に記載したように調製した。

【0287】

ステップB：化合物5f-2を、エチルカルバミン酸tert-ブチルエステル（120mg、0.675mmol）、ピリジン（1.5mL）、及びピリジン2mL中の一滴に溶かし、MeONH₂-HClを加えた。この混合物を室温で2日間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中に懸濁し、懸濁液を綿栓で濾過し、1：4エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、画分1 33.5mg、画分2 1.0mg、及び混合画分17.7mgを得て、合計52.2mgの化合物7f-9（収率58%）が得られた。MS（ESI+）m/z 344（M+H）が検出された。

【0288】

（実施例37）

（4-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノンO-（2-アミノエチル）-オキシム（7f-10）の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-10の合成について示す。

【0289】

ステップA：化合物7f-6を、実施例33に記載したように調製した。

【0290】

ステップB：化合物7f-6（50.5mg、0.107mmol）をCH₂Cl₂ 4mLに溶解し、トリフルオロ酢酸（4mL）をこの溶液に加えた。室温で0.5時間後、この混合物を減圧濃縮し、高真空下で一晩乾燥させた。油状物を、CH₂Cl₂ 10mLに溶解し、飽和K₂CO₃溶液で洗浄した。有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、セラ

10

20

30

40

50

イトで濾過し、減圧濃縮して化合物 7 f-10 34.9 mg を異性体の 1 : 2 混合物を含む油状物として得た（収率 88.6 %）。MS (ESI+) m/z 355 (M+H) が検出された。

【0291】

（実施例 38）

（2, 4-ジフルオロフェニル）-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノンO-メチルオキシム（7 f-11）の調製

図 27 に一般式 X I I の化合物 7 f-11 の合成について示す。

【0292】

ステップ A：化合物 9 f-1 を、実施例 74 に記載したように調製した。

10

【0293】

ステップ B：化合物 9 f-1（622 mg、2.409 mmol）、K₂CO₃（499 mg、1.50 当量）、及び DMF（10 mL）を、Schlenk 管に入れた。ヨードメタン（225 μL、1.50 当量）を加え、管を密封した。この管を 100 °C に加熱した。100 °C で 23 時間後、混合物を室温に冷却し、開封した。この混合物を丸底フラスコに移し、減圧濃縮した。残渣を水及び CH₂Cl₂ で急冷し、各層に分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1 : 1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーで精製し、化合物 5 f-13 176 mg を黄色固体として得た（収率 26.9 %）。MS (ESI+) m/z 273 (M+H) が検出された。

20

【0294】

ステップ C：化合物 5 f-13（0.040 g、0.147 mmol）及びメトキシルアミン塩酸塩（0.123 g、1.47 mmol）を 5 mL の反応バイアルに入れて、ピリジン 1 mL を加えた。この反応バイアルを密封し、50 °C に加熱した。18 時間後、過剰のピリジンを減圧下で除去し、水を残渣に加えた。混合水溶液を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を、1 N HCl 及び飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1 : 1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製して、化合物 7 f-11 0.033 g（収率 74.6 %）を、異性体の 1 : 9 混合物を含む粘性油状物として得た。MS (ESI+) m/z 302 (M+H) が検出された。

30

【0295】

（実施例 39）

（2, 4-ジフルオロフェニル）-〔1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-5-イル〕-メタノンオキシム（7 f-12）の調製

図 27 に一般式 X I I の化合物 7 f-12 の合成について示す。

【0296】

ステップ A：化合物 5 f-11 を、実施例 74 に記載したように調製した。

【0297】

ステップ B：化合物 5 f-11、ヒドロキシルアミン-HCl（0.051 g、0.735 mmol）、及び 1 mL のピリジンを、バイアルに入れ、混合物を 50 °C に加熱した。14.5 時間後、ピリジンを減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ 及び水で希釈した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を、1 N HCl 及び飽和 NaHCO₃ で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1 : 1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物 7 f-12 22.9 mg（収率 87.7 %）を、異性体の 1 : 4 混合物を含む白色泡状物として得た。MS (ESI+) m/z 356 (M+H) が検出された。

40

【0298】

（実施例 40）

（2, 4-ジフルオロフェニル）-〔1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-5-イル〕-メタノンO-メチルオキシム（7 f-13）の調製

50

図27に一般式X I Iの化合物7 f - 1 3の合成について示す。

【0299】

ステップA：化合物5 f - 1 1を、実施例74に記載したように調製した。

【0300】

ステップB：化合物5 f - 1 1 (0.023 g、0.067 mmol)、ヒドロキシルアミン-HCl (0.056 g、0.676 mmol)、及び1 mLのピリジンを、バイアルに入れ、混合物を50℃に加熱した。14.5時間後、ピリジンを減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂及び水で希釈した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、1N HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。この残渣を、1：1エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7 f - 1 3 19.6 mg (収率78.5%)を、異性体の1：4混合物を含む白色泡状物として得た。MS (ESI+) m/z 370 (M+H) が検出された。

10

【0301】

(実施例41)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-メタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル) メタノンオキシム (7 f - 1 4) の調製

図27に一般式X I Iの化合物7 f - 1 4の合成について示す。

【0302】

ステップA：化合物9 f - 1を、実施例13に記載したように調製した。

20

【0303】

ステップB：化合物9 f - 1 (258 mg、1.00 mmol)を、ピリジン5 mL及び塩化メタンスルホニル (81 µL、1.05 mmol)を加えた。15時間後、過剰のピリジンを減圧下で除去し、水を残渣に加えた。混合水溶液をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、1N HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を1：1エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物5 f - 1 4 238.1 mgを白色固体として得た (全収率70.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),

30

8.18 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.36 (s, 3H).

【0304】

ステップC：化合物5 f - 1 4 (0.060 g、0.177 mmol)、ヒドロキシルアミン-HCl (0.123 g、1.77 mmol)、及び1 mLのピリジンをバイアルに入れ、混合物を50℃に加熱した。26時間後、過剰のピリジンを減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂及び水で希釈した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、1N HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を2：1エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製した。この化合物を、MeOH-CH₂Cl₂混合物で溶解し、カラムに装填し、化合物7 f - 1 4 37.4 mg (収率60.0%)を異性体の1：2混合物を含む白色粉末として得た。MS (ESI+) m/z 352 (M+H) が検出された。

40

【0305】

(実施例42)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-メタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノンO-メチルオキシム (7 f - 1 5) の調製

図27に一般式X I Iの化合物7 f - 1 5の合成について示す。

【0306】

ステップA：化合物5 f - 1 4を、実施例41に記載したように調製した。

50

【0307】

ステップB：化合物5f-14（0.060g、0.250mmol）、メトキシルアミン-HCl（0.209g、2.50mmol）、及びピリジン1mLをバイアルに入れ、混合物を50℃に加熱した。26.5時間後、過剰のピリジンを減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂及び水で希釈した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、1N HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1：1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-15 44.8mgを異性体の1：4混合物を含む白色固体として得た（収率49%）。MS（ESI+）m/z 366（M+H）が検出された。

10

【0308】

(実施例43)

（2，4-ジフルオロフェニル）-（1H-インダゾール-5-イル）-メタノンO-メチルオキシム（7f-16）の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-16の合成について示す。

【0309】

ステップA：化合物9f-1を、実施例13に記載したように調製した。

【0310】

ステップB：化合物9f-1及びメトキシルアミン塩酸塩を5mLの反応バイアルに入れ、ピリジン1mLを加えた。反応バイアルを密封し、50℃に加熱した。18時間後、過剰のピリジンを減圧下で除去し、水（10mL）を残渣に加えた。混合水溶液を、CH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を1N HCl（20mL）及び飽和NaHCO₃（20mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を1：1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物7f-16 33.0mg（収率74.6%）を異性体の1：4混合物を含む粘性油状物として得た。MS（ESI+）m/z 288（M+H）が検出された。

20

【0311】

(実施例44)

（1-アリル-1H-インダゾール-5-イル）-（2，4-ジフルオロフェニル）-メタノンオキシム（7f-17）の調製

図27に一般式XIIの化合物7f-17の合成について示す。

30

【0312】

ステップA：化合物9f-1を、実施例13に記載したように調製した。

【0313】

ステップB：化合物9f-1（0.516g、2.00mmol）、K₂CO₃（0.0415g、3.00mmol）、DMF（10mL）、及び臭化アリル（0.363g、3.00mmol）を、Schlenk型管に加えた。この管を密封し、100℃に加熱した。19時間後、上澄み液を静かに移し、塩をDMFで洗浄した（5mL×3）。合わせた上澄み液を、減圧濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、水で洗浄した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を1：1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物5f-12 142.1mg（収率23.8%）を得た。MS（ESI+）m/z 299（M+H）が検出された。

40

【0314】

ステップC：化合物5f-12（0.027g、0.090mmol）、ヒドロキシルアミン-HCl（0.063g、0.90mmol）、及びピリジン（1mL）を反応バイアルに入れ、この混合物を50℃に加熱した。21.5時間後、反応物を分液漏斗に移し、水（10mL）を加えた。混合物を、CH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を1N HCl（20mL）及び飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。この残渣を、1：1 エーテル／ヘキサンを用いてクロマトグラフ

50

ィーにより精製し、化合物 7 f - 1 7 2 3. 1 m g (収率 8 1. 6 %) を異性体の 1 : 3 混合物を含む泡状固体として得た。MS (ESI+) m/z 356 (M+H) が検出された。

【0315】

(実施例 4 5)

(1-アリル-1H-インダゾール-5-イル)-(2,4-ジフルオロフェニル)-メタノンO-メチルオキシム(17f-18)の調製

図 27 に一般式 X I I の化合物 7 f - 1 8 の合成について示す。

【0316】

ステップ A : 化合物 5 f - 1 2 を、実施例 4 4 に記載したように調製した。

10

【0317】

ステップ B : 化合物 5 f - 1 2 (0. 0 2 7 g、0. 0 9 0 m m o l)、メトキシルアミン-HCl (0. 0 6 3 g、0. 9 0 m m o l)、及びピリジン (1 m L) を反応バイアルに入れ、混合物を 5 0 °C に加熱した。2 1. 5 時間後、反応混合物を分液漏斗に移し、水 (1 0 m L) を加えた。この混合物を、CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を、1 N HCl 及び飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を、1 : 1 エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物 7 f - 1 8 2 4. 7 m g (収率 8 3. 1 %) を異性体の 1 : 3 混合物を含む油状物として得た。MS (ESI+) 328 (M+H) が検出された。

【0318】

20

実施例 4 6 ~ 6 1 は、一般式 X I I I を有する本発明のアミド化合物の合成について説明する。図 2 9 は、一般構造 1 g を有する合成化合物の反応スキームを示す。

【0319】

(実施例 4 6)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸アミド(1g-1)の調製

ステップ A : 1-フルオロ-3-メチル-ベンゼン (化合物 1 g ; 1 8. 7 g、1 7 0 m m o l) を 5 0 0 m L の三口フラスコに加え、- 7 8 °C に冷却した。次に、カリウムt-ブトキシド (1 1. 0 g、1 7 0 m m o l) の THF 溶液をシリンジでゆっくり加えた。1 0 分後、t-BuLi (1 9. 0 g、1 7 0 m m o l) のペンタン溶液を、窒素下でゆっくりカニューレにより反応物に加えた。2. 5 時間攪拌した後、この反応物を大量の砕いた新しいドライアイスで急冷し、- 7 8 °C の浴から取り出し、暗茶色の物質がもっと明るい黄色のスラリーになるまで金属のスパチュラを用いて手動で攪拌した。手動で 2 0 分攪拌した後、水約 5 0 0 m L を加え、反応混合物を攪拌した。反応混合物を Et₂O で洗浄し、次いで 6 N HCl で pH 3 未満に酸性化して、Et₂O で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物 2 g 1 0 m g (収率 4 5 %) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97

(d, 1H), 2.39 (s, 3H).

40

【0320】

ステップ B : 化合物 2 g (8. 0 g、5 2 m m o l) を 5 0 0 m L のフラスコに加え、塩水の氷浴の温度まで冷却した。H₂SO₄ (1 5 0 m L) を加え、この混合物を攪拌した。次に、新たに準備した H₂SO₄ (6. 1 1 g、6 2. 3 m m o l) 及び HNO₃ (5. 2 g、8 3 m m o l) の混合物を、1 0 分かけて反応混合物に滴下した。0 °C で 3 時間後、この反応を完了させ、1 5 0 0 m l の氷/氷水を加え、1 時間攪拌した。この反応物を濾過し、冷水で数回洗浄処理し、真空下で乾燥させ、化合物 3 g 8 g (収率 8 0 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74

(d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.69 (s, 3H).

【0321】

ステップC：化合物3 g (8 g, 40.0 mmol) をMeOHで溶解し、 H_2SO_4 (20.0 g, 201 mmol) をゆっくり加えた。反応物を、20時間かけて65℃に加熱した。この反応物を濃縮し、氷及び水で希釈し、超音波処理し、濾過し、冷水で数回洗浄処理し、高真空で2日間乾燥させた。粗生成物、化合物4 gを次のステップで直接用いた。

10

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95

(s, 3H), 2.68 (s, 3H).

【0322】

ステップD：化合物4 g (5.4 g, 41 mmol) をTHFに加え、0℃に冷却した。これに、4-フルオロフェノール (5.1 g, 45 mmol) を加えた。次に、NaH (油中60%) (1.8 g, 45 mmol) を分割して加えた。1時間後、反応物を室温に加熱し、更に2時間攪拌した。この反応物を濃縮し、大過剰の0.5N Na_2CO_3 でpH7.0に急冷した。この反応物を、30分間超音波処理し、濾過し、更に緩衝液と

20

H_2O で洗浄処理した。この反応物を高真空で1時間乾燥させ、次いでTHFを加え、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、化合物5 g 約8 g (収率75%)を得た。

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

【0323】

ステップE：化合物5 g (10.0 g, 33.0 mmol) 及び亜鉛 (11.0 g, 164 mmol) をメタノールに加え、攪拌した。酢酸 (4.0 g, 66 mmol) をゆっくり加えた。反応物を一晩攪拌し、超音波処理し、セライトに通した。溶液を濃縮し、化合物6 g 約14 g 及び亜鉛副生成物を得た。粗原料を次のステップに用いた。

30

【0324】

ステップF：化合物6 g (9.0 g, 33.0 mmol)、テトラフルオロホウ酸アンモニウム (6.0 g, 65 mmol)、及びHCl (17.0 g, 163 mmol) を、AcOH/ H_2O (2:1) 200 mLに加え、超音波処理した。この物質を丸底の側壁からこすり落とし、 NaNO_2 (2.7 g, 3 mmol) を加えた。この反応物を10分間超音波処理すると暗茶色に変化し、同時に新しい沈殿の形成がみられた (生成塩)。反応物を4時間攪拌させた。反応物を65℃で高速真空で濃縮し、次いでトルエンに溶かし、蒸発させ、乾燥させた。この粗原料、化合物7 gを後処理なしに次のステップに直接用いた。

40

【0325】

ステップG：化合物7 g (11.0 g, 31 mmol)、酢酸カリウム (5.2 g, 53 mmol) 及び18-クラウン-6 (0.1当量) を、クロロホルムに加え、10分間超音波処理した。この反応を一晩室温で実施した。カラムは、約2インチのシリカゲル、シリカゲル上の2インチのセライト、セライト上のろ紙のシート、及びろ紙上の1/2インチの砂からなるように1000 mLの濾過フラスコに充填された。カラムを CHCl_3 で洗浄した。未精製の物質を CHCl_3 中で直接カラムに装填し、大量の黄色物質が消えるまでカラムを CHCl_3 で溶離した。次に、生成物を酢酸エチルでカラムから溶離させ、酢酸エチル回収物を貯めて濃縮し、化合物8 g 約7 g (収率95%)を得た。MS (ESI+) m/z 287 (M+H) が検出された。

50

【0326】

ステップH：化合物8g（0.250g、0.87mmol）を、乾燥DMFに加え、これに臭化イソブチル（0.15mL、1.2mmol）及び K_2CO_3 （0.5g、3.6mmol）を加えた。次いで、この反応混合物をセプタムで覆ったバイアルに入れて、95℃で一晩攪拌した。この物質を、1：1ジエチルエーテル／ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物9g-1 0.1g（収率33%）を得た。MS（ESI+）m/z 343（M+H）が検出された。

【0327】

ステップI：化合物9g-1（0.100g、0.292mmol）を、1：1の1N LiOH／THFの混合物に入れ、55℃で攪拌した。4時間後、THFを蒸発させ、1N HClを加えた。この反応混合物を超音波処理し、濾過し、化合物10g約0.075g（収率78%）を純粋な物質として単離した。MS（ESI+）m/z 329（M+H）が検出された。

【0328】

ステップJ：化合物10g（20mg、0.061mmol）のTHF（1mL）溶液を、窒素雰囲気下、室温でCDI（1.2当量）で処理した。18時間攪拌した後、反応物を0.5M NH_4 のジオキサン（0.11mL、0.67mmol）溶液で処理した。更に18時間後、溶媒をゆっくり蒸発させて、この混合物をSep Pakカートリッジ中で CH_2Cl_2 －5%MeOH／ CH_2Cl_2 を用いて溶離して精製し、化合物11g-1 2.2mgを12%の収率で油状物として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01

(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.24 (m, 1H); 0.86 (d, 6H).

【0329】

（実施例47）

[5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン（11g-2）の調製

5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸（化合物10g、実施例46に記載したように調製）のTHF溶液を、窒素雰囲気下、室温でカルボニルジイミダゾール（1.2当量）を用いて処理した。18時間攪拌した後、反応物をモルホリン（1当量）で処理した。更に18時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をSep Pakカートリッジで、100% CH_2Cl_2 からMeOH／ CH_2Cl_2 の勾配を用いて溶離して精製し、化合物11g-2を油状物として93%の収率で得た。

【0330】

（実施例48）

[5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル] - （4-メチルピペラジン-1-イル）-メタノン（11g-3）の調製

5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸（化合物10g、実施例46に記載したように調製）のTHF溶液を、窒素雰囲気下、室温でカルボニルジイミダゾール（1.2当量）を用いて処理した。18時間攪拌した後、反応物を1-メチルピペラジン（1当量）で処理した。更に18時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をSep Pakカートリッジで、100% CH_2Cl_2 から5%MeOH／ CH_2Cl_2 の勾配を用いて溶離して精製し、化合物11g-3を油状物として95%の収率で得た。

【0331】

（実施例49）

5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボ

ン酸（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－アミド（１１ｇ－４）の調製

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（化合物１０ｇ、実施例４６に記載したように調製）のＴＨＦ溶液を、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を用いて窒素雰囲気下、室温で処理した。１８時間攪拌した後、この反応物を１－ベンジルピペリジン－４－イルアミン（１当量）で処理した。更に１８時間後、この溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をＳｅｐ Ｐａｋカートリッジで、１００％ＣＨ_２Ｃｌ_２から５％ＭｅＯＨ／ＣＨ_２Ｃｌ_２の勾配を用いて溶離して精製し、化合物１１ｇ－４を油状物として９７％の収率で得た。

【０３３２】

（実施例５０）

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（２－ベンジルアミノエチル）－アミド（１１ｇ－５）の調製

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（化合物１０ｇ、実施例４６に記載したように調製）のＴＨＦ溶液を、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。１８時間攪拌した後、反応物をＮ１－ベンジルエタン－１，２－ジアミン（１当量）で処理した。更に１８時間攪拌した後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をＳｅｐ Ｐａｋカートリッジで、１００％ＣＨ_２Ｃｌ_２からＭｅＯＨ／ＣＨ_２Ｃｌ_２の勾配を用いて溶離して精製し、化合物１１ｇ－５を油状物として１００％の収率で得た。

【０３３３】

（実施例５１）

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（２－ピペリジン－イル－エチル）－アミド（１１ｇ－６）の調製

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（化合物１０ｇ、実施例４６に記載したように調製）のＴＨＦ溶液を、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。１８時間攪拌した後、反応物を２－ピペリジン－１－イル－エチルアミン（１当量）を用いて処理した。更に１８時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をＳｅｐ Ｐａｋカートリッジで、１００％ＣＨ_２Ｃｌ_２から５％ＭｅＯＨ／ＣＨ_２Ｃｌ_２の勾配を用いて溶離して精製し、化合物１１ｇ－６を油状物として１００％の収率で得た。

【０３３４】

（実施例５２）

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（２－ピロリジン－１－イル－エチル）－アミド（１１ｇ－７）の調製

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（化合物１０ｇ、実施例４６に記載したように調製）のＴＨＦ溶液を、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。１８時間攪拌した後、反応物を２－ピロリジン－１－イル－エチルアミン（１当量）で処理した。更に１８時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をＳｅｐ Ｐａｋカートリッジで、１００％ＣＨ_２Ｃｌ_２から５％ＭｅＯＨ／ＣＨ_２Ｃｌ_２の勾配を用いて溶離して精製し、化合物１１

【０３３５】

（実施例５３）

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（３－モルホリン－４－イル－プロピル）－アミド（１１ｇ－８）の調製

５－（４－フルオロフェノキシ）－１－イソブチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボン酸（化合物１０ｇ、実施例４６に記載したように調製）のＴＨＦ溶液を、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。１８時間攪拌した後、反応物を３－モルホリン－４－イル－プロピルアミン（１当量）で処理した。更に１８時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をＳｅｐ Ｐａｋカートリッジで、１００％

CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配を用いて溶離して精製し、化合物 11g-8 を油状物として 70% の収率で得た。

【0336】

(実施例 54)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(3-ジメチルアミノプロピル)-アミド(11g-9)の調製

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(化合物 10g、実施例 46 に記載したように調製)の THF 溶液を、カルボニルジイミダゾール(1.2 当量)を用いて窒素雰囲気下、室温で処理した。18 時間攪拌した後、反応物を N-1-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(1 当量)で処理した。更に 18 時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣を Sep Pak カートリッジで、100% CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配を用いて溶離して精製し、化合物 11g-9 を油状物として 44% の収率で得た。

10

【0337】

(実施例 55)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)-アミド(11g-10)の調製

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(化合物 10g、実施例 46 に記載したように調製)の THF 溶液を、カルボニルジイミダゾール(1.2 当量)を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。18 時間攪拌した後、反応物を N-1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(1 当量)で処理した。更に 18 時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣を Sep Pak カートリッジで、100% CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配を用いて溶離して精製し、化合物 11g-10 を油状物として 58% の収率で得た。

20

【0338】

(実施例 56)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)-アミド(11g-11)の調製

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(化合物 10g、実施例 46 に記載したように調製)の THF 溶液を、カルボニルジイミダゾール(1.2 当量)を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。18 時間攪拌した後、反応物をメチル-(1-メチルピペリジン-4-イル)-アミン(1 当量)で処理した。更に 18 時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣を Sep Pak カートリッジで、100% CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配を用いて溶離して精製し、化合物 11g-11 を油状物として 3% の収率で得た。

30

【0339】

(実施例 57)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸[3-(メチルフェニルアミノ)-プロピル]-アミド(11g-12)の調製

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(化合物 10g、実施例 46 に記載したように調製)の THF 溶液を、カルボニルジイミダゾール(1.2 当量)を用いて、窒素雰囲気下、室温で処理した。18 時間攪拌した後、反応物を N-1-メチル-N-1-フェニルプロパン-1,3-ジアミン(1 当量)で処理した。更に 18 時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣を Sep Pak カートリッジで、100% CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配を用いて溶離して精製し、化合物 11g-12 を油状物として 78% の収率で得た。

40

【0340】

(実施例 58)

3-{[5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1

50

1 g-13) の調製

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(化合物10g、実施例46に記載したように調製)のTHF溶液を、カルボニルジイミダゾール(1.2当量)を用いて窒素雰囲気下、室温で処理した。18時間攪拌した後、反応物を3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1当量)で処理した。更に18時間後、溶媒をゆっくり蒸発させ、残渣をSep Pakカートリッジで、100%CH₂Cl₂から5%MeOH/CH₂Cl₂の勾配を用いて溶離して精製し、化合物11g-13を油状物として94%の収率で得た。

【0341】

(実施例59)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド(11g-14)の調製

ステップA: 化合物8gを、実施例46に記載したように調製した。

【0342】

ステップB: 化合物8g、2-ブロモ-1,1,1-トリフルオロエタン及びK₂CO₃並びにDMFを合わせて、反応混合物を75℃で一晩攪拌した。更に2当量の2-ブロモ-1,1,1-トリフルオロエタンを加え、反応物を90℃で攪拌した。更に数当量の2-ブロモ-1,1,1-トリフルオロエタンを加え、反応物を50℃で72時間攪拌した。反応物を濃縮し、トルエンに溶かし、カラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン/Et₂Oで溶離)、化合物9g-2 80mg(収率24%)を得た。MS(E SI +) m/z 369(M+H)が検出された。

【0343】

ステップC: 化合物9g-2(0.075g、0.20mmol)を1:1の1N LiOH/THFの混合物に入れ、室温で18時間攪拌した。THFを蒸発させ、1N HClを反応混合物に加え、次いで超音波処理し、濾過し、単離して約0.070g(収率97%)の化合物10g-2を純粋な物質として得た。MS(E SI +) m/z 355(M+H)が検出された。

【0344】

ステップD: 化合物10g-2(0.03g、0.847mmol)、ベンゾトリアゾール-1,3-ジオール(0.022g、0.25mmol)及び(3-ジメチルアミノプロピル)-エチルカルボジイミド(0.011g、0.10mmol)をジクロロエタンに加え、5分間攪拌した。次に、N¹-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン(0.019g、0.10mmol)を加え、反応物を3時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、高真空下で乾燥させ、方法C(下記参照)に従って、逆相HPLCにより精製し、化合物11g-14 25mg(収率56%)をTFA塩として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H),

8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.02 (q, 2H), 3.93 (br, 2H), 3.34 (br, 6H), 2.72 (s, 6H).

【0345】

(実施例60)

5-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)アミド(11g-15)の調製

ステップA: 化合物8gを、実施例46に記載したように調製した。

【0346】

ステップB: 化合物8g、ヨードメタン及びK₂CO₃をDMFに加え、約75℃に加熱した。48時間後、この反応物を濾過し、K₂CO₃を除去し、濃縮し、トルエンに溶

10

20

30

40

50

かし、カラムクロマトグラフィーにより精製し（1：1 Et₂O／ヘキサンで溶離）、化合物 9 g-3 70 mg（収率 36.7%）を得た。MS（ESI+）m/z 301（M+H）が検出された。

【0347】

ステップC：化合物 9 g-3（0.075 g、0.25 mmol）を、1N LiOH／THFの1：1混合物に入れ、室温で18時間攪拌した。THFを蒸発させ、1N HClを反応混合物に加え、次いで超音波処理し、濾過し、化合物 10 g-3 約0.060 g（収率 84%）を純粋な物質として得た。MS（ESI+）m/z 287（M+H）が検出された。

【0348】

ステップD：化合物 10 g-3（0.030 g、0.105 mmol）、ベンゾトリアゾール-1, 3-ジオール（0.028 g、0.31 mmol）及び（3-ジメチルアミノプロピル）-エチルカルボジイミド（0.019 g、0.13 mmol）をジクロロエタンに加え、5分間攪拌した。次に、N¹-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン（0.024 g、0.13 mmol）を加え、反応物を3時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、ジクロロエタンに溶かし、高真空下で乾燥させ、実施例 86の方法Cに従って逆相HPLCにより精製し、化合物 11 g-15 25 mg（収率 52%）をTFA塩として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44

(br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H); 7.05 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 2.92 (s, 6H).

【0349】

（実施例 61）

5-（4-フルオロフェノキシ）-1H-インダゾール-6-カルボン酸（2-ジメチルアミノエチル）アミド（11 g-16）の調製

ステップA：化合物 8 gを、実施例 46に記載したように調製した。

【0350】

ステップB：化合物 8 gをTHFに攪拌し、1体積当量の1N LiOHを加え、反応物を60℃で6時間攪拌した。この反応物を濃縮し、1N HClで急冷し、冷却し、超音波処理し、濾過し、乾燥させ、0.40 gの化合物 10 g-4（84%の純粋物質）を得た。MS（ESI+）m/z 287（M+H）が検出された。

【0351】

ステップC：化合物 10 g-4（0.030 g、0.110 mmol）、ベンゾトリアゾール-1, 3-ジオール（0.029 g、0.33 mmol）及び（3-ジメチルアミノプロピル）-エチルカルボジイミド（0.020 g、0.13 mmol）をジクロロエタンに加え、5分間攪拌した。次に、N¹-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン（0.025 g、0.13 mmol）を加え、反応物を3時間攪拌した。この反応物を蒸発させ、ジクロロエタンに溶かし、高真空で乾燥させ、実施例 86の方法Bに従って逆相HPLCで生成し、化合物 11 g-16 25 mg（収率 51%）をTFA塩として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (br,

1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 3.85 (br, 2H), 3.20 (br, 2H), 2.90 (s, 6H).

【0352】

実施例 62～67は、一般式 IXのアルコール化合物の合成について説明する。図 30は、一般化合物 4 fの合成のための合成反応スキームを示す。

【0353】

(実施例 62)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (4f-1) の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが2, 4-ジフルオロフェニルである図30に示す化合物4f-1の合成について説明する。

【0354】

ステップA：テトラフルオロホウ酸アンモニウム (20.97 g、200 mmol) を酢酸水溶液 (500 mL の AcOH / 250 mL の水) に溶解し、0℃に冷却した。2-メチル-4-ブロモアニリン (化合物1f; 18.61 g、100 mmol) 及び濃 HCl 水溶液 42 mL (36% w/w、12 N、500 mmol) を続けて加えた。この混合物を、0℃で20分間攪拌し、NaNO₂ (7.59 g、110 mmol) を加えた。この反応物を0℃で1時間攪拌し、室温に昇温させた。室温で16時間後、この混合物を減圧濃縮し、残渣をトルエンと共沸させ、高真空中で乾燥させた。この固体を CHCl₃ 500 mL に懸濁させ、KOAc (12.76 g、130 mmol) 及び18-クラウン-6 (7.93 g、30 mmol) を加えた。この反応物を室温で1.5時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して30 g の5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物2f) を黄褐色固体として得た。粗原料を更に精製することなく用いた。

【0355】

ステップB：粗5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物2f; 100 mmol) を、250 mL の DMF に溶解した。K₂CO₃ (20.7 g、150 mmol) 及び1-ブロモ-2-メチルプロパン (16.3 mL、150 mmol) を加えた。この混合物を、窒素雰囲気下、16時間かけて120℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。水 (200 mL) 及び CH₂Cl₂ (200 mL) を残渣に加え、30分間激しく攪拌した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、粗原料約30 gを得た。粗原料を、クロマトグラフィー (1:9 ~ 1:4 エーテル/ヘキサン) により精製し、化合物3f 12.870 g を暗赤色油状物として得た。収率はステップA及びBで、50.8%であった。

MS ESI (+) m/z 253 及び

255 (M+1) が検出された。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

【0356】

ステップC：化合物3f (121.0 mg、0.478 mmol) をエーテル 2 mL に溶解し、-78℃に冷却した。この溶液に、t-BuLi (1.70 M ペンタン溶液、0.59 mL、1.004 mmol) を加えた。この反応物を-78℃で更に1時間攪拌した。2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (58 μL、0.526 mmol) を-78℃で加え、冷浴を除去し、反応物をゆっくり室温に昇温させた。この反応物を水 10 mL で急冷した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、1:1 エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物4f-1 104.5 mg (収率 69.1%) を淡黄色の結晶性固体として得た。

MS ESI (+) m/z 317 (M+1) が検出された. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 ~ 2.26 (m, 2H, -OH と重なっている), 0.92 (m, 6H).

【0357】

(実施例 63)

(4-クロロ-2-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (4f-7) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 4-クロロ-2-フルオロフェニルである図 30 に示す化合物 4f-7 の合成について説明する。

【0358】

ステップ A ~ B: 5-ブロモ-1-イソブチル-1H-インダゾール (化合物 3f) を、実施例 1 のステップ A ~ B に記載したように調製した。

【0359】

ステップ C: 1 mL のエーテルに溶かした化合物 3f (132 mg、0.521 mmol) を -78°C に冷却した。この溶液に、 $t\text{-BuLi}$ (1.70 M ペンタン溶液、0.64 mL、1.10 mmol) を加えた。 -78°C で 1 時間後、4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (86.8 mg、0.548 mmol) を 1 mL のエーテルに溶かした溶液を加え、この混合物をゆっくり室温に昇温させた。この混合物を水 (5 mL) で急冷し、各層に分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、混合抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーにより 1:2 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物 4f-7 43.7 mg を淡黄色固体として得た (収率 25.2%)。

MS ESI (+) m/z 333 及び 335

(M+1) が検出された. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 ~ 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.37 ~ 2.27 (m, 2H, -OH と重なっている), 0.91 (m, 6H).

【0360】

(実施例 64)

(2-クロロ-4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (4f-8) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 2-クロロ-4-フルオロフェニルである図 30 に示す化合物 4f-8 の合成について説明する。

【0361】

ステップ A ~ B: 5-ブロモ-1-イソブチル-1H-インダゾール (化合物 3f) を、実施例 1 のステップ A ~ B に記載したように調製した。

【0362】

ステップ C: 化合物 3f (116.2 mg、0.459 mmol) をエーテル 1 mL に溶かした溶液を、 -78°C に冷却した。この溶液に、 $t\text{-BuLi}$ (1.70 M ペンタン溶液、0.57 mL) を -78°C で加えた。 -78°C で 1 時間後、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (76.4 mg、0.482 mmol) をエーテル 1 mL に溶かした溶液を加え、この混合物をゆっくり室温に昇温させた。この混合物を水 (5 mL) で急冷し、各層に分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、混合抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィーにより 1:2 エ

ーテル／ヘキサンを用いて精製し、化合物 4 f - 8 47.6 mg を淡黄色固体（収率 31.2%）として得た。

MS ESI (+) m/z 333 及び 335

(M+1) が検出された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 ~ 7.66 (m, 2H), 7.39 ~ 7.34 (m, 2H), 7.13 ~ 7.03 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38 ~ 2.27 (m, 2H, -OH と重なっている), 0.92 (m, 6H).

【0363】

10

（実施例 65）

（4-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノール（4 f - 2）の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 4-フルオロフェニルである図 30 に示す化合物 4 f - 2 の合成について説明する。

【0364】

ステップ A ~ B：5-ブロモ-1-イソブチル-1H-インダゾール（化合物 3 f）を、実施例 1 のステップ A ~ B に記載したように調製した。

【0365】

ステップ C：化合物 3 f（1.49 g、5.89 mmol）を、50 mL のエーテルに溶解し、この溶液を -78 °C に冷却した。この溶液に、t-BuLi（1.70 M ペンタン溶液、7.01 mL、12.07 mmol）を滴下した。t-BuLi を加えると、茶色固体が形成され、混合物がスラリーになった。t-BuLi の添加を終えた後、この混合物を -78 °C で更に 30 分間攪拌した。4-フルオロベンズアルデヒド（700 μL 、6.475 mmol）を -78 °C で滴下し、次いで冷浴を除去し、この反応混合物を、ゆっくり室温まで昇温させた。この反応物を、水 20 mL で急冷し、各層に分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、混合抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、濃縮して黄褐色固体 1.70 g を得た。次いで、この固体をクロマトグラフィーにより、1：1 エーテル／ヘキサンを用いて精製し、化合物 4 f - 2 1.233 g を淡褐色固体（収率 70.2%）として得た。

20

30

MS ESI (+) m/z 299 (M+1) が検出された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 ~ 7.31 (m, 4H), 7.07 ~ 7.00 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38 ~ 2.27 (m, 2H, -OH と重なっている), 0.92 (m, 6H).

【0366】

（実施例 66）

（2,4-ジクロロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノール（4 f - 9）の調製

40

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 2,4-ジクロロフェニルである図 30 に示す化合物 4 f - 9 の合成について説明する。

【0367】

ステップ A ~ B：5-ブロモ-1-イソブチル-1H-インダゾール（化合物 3 f）を、実施例 1 のステップ A ~ B に記載したように調製した。

【0368】

ステップ C：化合物 3 f（106.8 mg、0.422 mmol）をエーテル 2 mL に溶解した。この溶液を -78 °C に冷却し、15 分間攪拌した。t-BuLi（1.70 M ペンタン溶液、0.52 mL、0.886 mmol）をゆっくりこの混合物に加えた。この混合物は赤色のスラリーになり、-78 °C で更に 1 時間攪拌した。2,4-ジクロロベ

50

ンズアルデヒド (81.2 mg, 0.464 mmol) をエーテル 1 mL に溶解し、この溶液を両頭針によりスラリーに移した。冷浴を除き、反応物をゆっくり室温に昇温させた。反応物を水 10 mL で急冷し、各層に分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、クロマトグラフィーにより 1 : 1 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物 4f-9 を黄色泡状物として得た (99.6 mg, 収率 67.6%)。

MS ESI (+) m/z 349 及び 351 ($M+1$) が検出された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38 ~ 7.36 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 (m, 1H, -OH), 2.37 ~ 2.26 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

10

【0369】

(実施例 67)

(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-O-トリルメタノール (4f-10) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 2-メチルフェニルである図 30 に示す化合物 4f-10 の合成について説明する。

【0370】

ステップ A ~ B : 5-ブロモ-1-イソブチル-1H-インダゾール (化合物 3f) を、実施例 1 のステップ A ~ B に記載したように調製した。

20

【0371】

ステップ C : 化合物 3f (123.3 mg, 0.487 mmol) を、エーテル 2 mL に溶解した。この溶液を -78°C に冷却し、15 分間攪拌した。t-BuLi (1.70 M ペンタン溶液, 0.62 mL, 1.023 mmol) をこの混合物にゆっくり加えた。混合物は赤色のスラリーになり、 -78°C で更に 1 時間攪拌した。O-トリルアルデヒド (62 μL , 0.536 mmol) を -78°C で加え、冷浴を除き、反応物をゆっくり室温に昇温させた。この反応物を水 10 mL で急冷し、各層に分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。混合抽出物を、無水 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、クロマトグラフィーにより 1 : 1 エーテル/ヘキサンで精製し、化合物 4f-10 を高粘度の淡黄色油状物として得た (96.4 mg, 収率 67.2%)。

30

MS ESI (+) m/z 295 ($M+1$) が検出された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.64 ~ 7.61 (m, 2H), 7.38 ~ 7.33 (m, 2H), 7.29, (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 ~ 7.13 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (m, 1H, -OH), 0.91 (m, 6H).

【0372】

実施例 68 ~ 75 は、一般式 X の化合物の合成について説明する。図 31 は、一般構造 5f を有する化合物の合成のための合成反応スキームについて示す。

40

【0373】

(実施例 68)

(2,4-ジフルオロフェニル)-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノン (5f-1) の調製

この実施例では、 R^1 がイソブチルであり、Ar が 2,4-ジフルオロフェニルである図 31 に示す化合物 5f-1 の合成について説明する。

【0374】

ステップ A : テトラフルオロホウ酸アンモニウム (20.97 g, 200 mmol) を酢酸水溶液 (500 mL AcOH / 250 mL 水) に溶解し、 0°C に冷却した。2-

50

メチル-4-ブロモアニリン (18.61 g、100 mmol) 及び濃 HCl 水溶液 42 mL (36% w/w、12 N、500 mmol) を続けて加えた。この混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、NaNO₂ (7.59 g、110 mmol) を加えた。この反応物を 0℃で 1 時間攪拌し、室温に昇温させた。室温で 16 時間後、この混合物を減圧濃縮し、残渣をトルエンで共沸させ、高真空で乾燥させた。この固体を CHCl₃ 500 mL に懸濁させ、KOAc (12.76 g、130 mmol) 及び 18-クラウン-6 (7.93 g、30 mmol) を加えた。この反応物を、室温で 1.5 時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮させ、5-ブロモ-1H-インダゾール 30 g (化合物 2 f) を黄褐色固体として得た。粗原料を更に精製することなく用いた。

10

【0375】

ステップ B: 粗 5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物 2 f; 100 mmol) を、DMF 250 mL に溶解した。K₂CO₃ (20.7 g、150 mmol) 及び 1-ブロモ-2-メチルプロパン (16.3 mL、150 mmol) を加えた。この混合物を、窒素雰囲気下、16 時間かけて 120℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。水 (200 mL) 及び CH₂Cl₂ (200 mL) を残渣に加え、30 分間激しく攪拌した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、粗原料約 30 g を得た。粗原料をクロマトグラフィー (1:9 ~ 1:4 エーテル/ヘキサン) により精製し、化合物 3 f 12.870 g を、暗赤色油状物として得た。ステップ A 及び B での収率は 50.8% であった。

20

MS ESI (+) m/z 253 及び

255 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

【0376】

ステップ C: 化合物 3 f (121.0 mg、0.478 mmol) を、エーテル 2 mL に溶解し、-78℃に冷却した。この溶液に、t-BuLi (1.70 M ペンタン溶液、0.59 mL、1.004 mmol) を加えた。反応物を -78℃で更に 1 時間攪拌した。2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド (58 µL、0.526 mmol) を -78℃で加え、冷浴を除き、反応物を室温にゆっくり昇温させた。反応物を水 10 mL で急冷した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィーにより 1:1 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物 4 f-1 を淡黄色の結晶性固体 (104.5 mg、収率 69.1%) として得た。

30

MS ESI (+) m/z 317 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 ~ 2.26 (m, 2H, -OH と重なっている), 0.92 (m, 6H).

40

【0377】

ステップ D: 化合物 4 f-1 (316.3 mg、1.00 mmol)、「Dess Martin ペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン; 445.3 mg、1.05 mmol)、及び 10 mL の CH₂Cl₂ を、室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を、飽和 K₂CO₃ 溶液 10 mL で急冷し、各層に分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出

50

した。混合抽出物を、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより、1：2エーテル／ヘキサンを用いて精製し、化合物5f-1 237.6mgを粘性の淡褐色油状物として得た（収率75.6%）。

MS ESI (+) m/z 315 (M+1) が

検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

10

【0378】

(実施例69)

(4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノン (5f-2) の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが4-フルオロフェニルである図31に示す化合物5f-2の合成について記載されている。

【0379】

ステップA～C：2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いた以外は、(4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (化合物4f-2) を実施例27のステップA～Cに

20

記載したように調製した。

【0380】

ステップD：(4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (化合物4f-2；745.9mg、2.50mmol)、「Dess Martinペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン；1.166g、2.75mmol)、及びCH₂Cl₂ 50mLの混合物を、室温で2時間攪拌した。この反応物を、飽和K₂CO₃溶液20mLで急冷した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。混合抽出物を、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより、1：4エーテル／ヘキサンを用いて精製し、化合物5f-2 599mgを淡褐色固体として得た（収率80.9%）。

30

MS ESI (+) m/z 297 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.22 ~ 7.16 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 0.96 (m, 6H).

【0381】

(実施例70)

(2, 4-ジクロロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノン (5f-9) の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが2, 4-ジクロロフェニルである図31に示す化合物5f-9の合成が記載されている。

【0382】

ステップA～C：(2, 4-ジクロロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - メタノール (化合物4f-9) を、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに用いた以外は、実施例27のステップA～Cに記載したように調製した。

【0383】

ステップD：化合物4f-9、「Dess Martinペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン；20mg、0.046mmol)、及びCH₂Cl₂ 1mLの混

50

化合物を、室温で2時間攪拌した。この混合物を、B i o t a g eシステムに装填し、1 : 2 エーテル／ヘキサンを用いて溶離し、化合物 5 f - 9 12.9 mg (収率 85%) を得た。

MS ESI (+) m/z 347 及び 349 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 ~ 7.34 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

【0384】

(実施例 71)

(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-O-トリル-メタノン (5 f - 10) の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが2-メチルフェニルである図31に示す化合物 5 f - 10 の合成について説明する。

【0385】

ステップA~C: (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-O-トリルメタノール (化合物 4 f - 10) を、O-トルアルデヒドを2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに用いた以外は、実施例27のステップA~Cに記載したように調製した。

【0386】

ステップD: 化合物 4 f - 10 (21 mg、0.070 mmol)、「Dess Martin ペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン; 31 mg、0.0735 mmol)、及び CH₂Cl₂ 1 mL を、室温で2時間攪拌した。この混合物を、B i o t a g eシステムに装填し、1 : 2 エーテル／ヘキサンで溶離して化合物 5 f - 10 18.7 mg (収率 91.4%) を得た。

MS ESI (+) m/z 293 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 ~ 7.30 (m, 2H), 7.30 ~ 7.25 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.95 (m, 6H).

【0387】

(実施例 72)

(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノン (5 f - 8) の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが2-クロロ-4-フルオロフェニルである図31に示す化合物 5 f - 8 の合成について説明する。

【0388】

ステップA~C: (2-クロロ-4-フルオロフェニル)-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノール (化合物 4 f - 8) は、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに用いた以外は、実施例27のステップA~Cに記載したように調製した。

【0389】

ステップD: (2-クロロ-4-フルオロフェニル)-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-メタノール (化合物 4 f - 8; 16.2 mg、0.0487 mmol)、「Dess Martin ペルヨージナン」(トリアセトキシペルヨージナン; 21.7 mg、0.0511 mmol)、及び CH₂Cl₂ 1 mL を室温で2時間攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応物を B i o t a g e システムに装填し、1 : 2 エーテル／ヘキサンを用いて溶離し、化合物 5 f - 8 13.0 mg を油状物として得た（収率 80.7 %）。MS ESI (+) m/z。

【0390】

（実施例 73）

（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノン（5f-7）の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが4-クロロ-2-フルオロフェニルである図31に示す化合物 5f-7の合成について説明する。

【0391】

ステップA～C：（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノール（化合物 4f-7）を、4-クロロ-2-フルオロフェニルベンズアルデヒドを、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに用いた以外は、実施例 27のステップA～Cに記載したように調製した。

【0392】

ステップD：（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-（1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル）-メタノール（化合物 4f-7；20.4 mg、0.0613 mmol）、「Dess Martinペルヨージナン」（トリアセトキシペルヨージナン；27.3 mg、0.0644 mmol）、及び CH₂Cl₂ 1 mL を室温で2時間攪拌した。この反応物を、B i o t a g e システムに装填した。1 : 2 エーテル／ヘキサンによる溶離により、化合物 5f-7 12.0 mg を固体として得た（収率 59.2 %）。

MS ESI (+) m/z. ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47, (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

【0393】

（実施例 74）

（2, 4-ジフルオロフェニル）-[1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-1H-インダゾール-5-イル]-メタノン（5f-11）の調製

ステップA：5-ブロモインダゾール（化合物 2f；9.852 g、50.0 mmol）をエーテル 150 mL に溶解し、この溶液を -78 °C に冷却した。t-BuLi（1.70 M ペンタン溶液、88.2 mL、150 mmol）をゆっくり -78 °C で加えた。-78 °C で 0.5 時間後、反応物を 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド（10.9 mL、100.0 mmol）で急冷し、室温にゆっくり昇温させた。この混合物を 72 時間、窒素雰囲気下、室温で攪拌し、水 100 mL で急冷した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂（6×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和 NaCl 溶液（100 mL）で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、黄色固体を得た。反応物を、クロマトグラフィーにより、MeOH を CH₂Cl₂ に溶かした 5 % 溶液で溶離して精製した。試料をクロマトグラフィーにかけている間に、所望の画分は、CH₂Cl₂ に対する溶解性が悪いことが判明した。混合した画分を合わせて、減圧濃縮した。得られた油状物を CH₂Cl₂（約 50 mL）で処理し、固体を形成した。この固体を濾過により回収した。流したものと濾過したものの ¹H NMR は同一であった。試料の CHCl₃ に対する溶解性が悪かったので、数滴の DMSO-d₆ を ¹H-NMR の試料に加えた。8f-1 6.034 g を淡黄色固体として得た（収率 46.4 %）。MS（ESI+）m/z 261（M+H）が検出された。

【0394】

ステップB：化合物 8f-1（4.954 g、19.04 mmol）を、CH₂Cl₂ 150 mL に懸濁させ、Dess Martinペルヨージナン（9.156 g、1.1

0当量)を室温で分割して加えた。室温で3時間後、この混合物を減圧濃縮し、サンプルット (samplet) に装填し、MeOHをCH₂Cl₂に溶かした2%溶液で溶離し、固体を得た。この固体をCH₂Cl₂ 300 mL及び飽和K₂CO₃溶液100 mLに懸濁させ、2時間激しく攪拌した。この混合物を濾過し、ろ液をCH₂Cl₂ (3×100 mL)で抽出した。飽和NaCl溶液を水層に加え、この層をCH₂Cl₂ (3×100 mL)で抽出した。混合抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、9f-1を淡褐色固体として得た (3.407 g、収率69.3%)。MS: (ESI+) m/z 259 (M+H) が検出された。

【0395】

ステップC: 化合物9f-1 (0.258 g、1.0 mmol)、K₂CO₃ (0.207、1.5 mmol)、及びDMF (5 mL)を、小さいSchlenk型の再封可能な管に入れた。空気を管から排出し、管をドライアイス浴 (アセトンなし) で予冷した。シリンジ及び臭化トリフルオロエチル (0.244 g、1.5 mmol)をドライアイス浴で予冷した。この管を開封し、システム全体を冷却しながら臭化トリフルオロエチルを注入した。この管を封止し、100℃に加熱した。18時間後、減圧下で過剰のDMFを除いた。残渣を水 (20 mL) 及びCH₂Cl₂ (20 mL)で処理した。各層に分離し、水層をCH₂Cl₂ (4×10 mL)で抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより、1:1 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物5f-11 64.7 mg (収率19%)を得た。

MS (ESI+) m/z 341 (M+H)

が検出された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.62 (q, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.04, (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.00 (q, 2H).

【0396】

(実施例75)

(1-アリル-1H-インダゾール-5-イル) - (2, 4-ジフルオロフェニル) - メタノン (5f-12) の調製

ステップA: 化合物9f-1を、実施例74に記載したように調製した。

【0397】

ステップB: Schlenk型管に、化合物9f-1 (0.516 g、1.0 mmol)、K₂CO₃ (0.415 g、1.5 mmol)、DMF (10 mL)、及び臭化アリル (0.363 g、1.5 mmol)を入れた。この管を封止し、100℃に加熱した。19時間後、上澄み液を静かに移し、塩をDMF (5 mL×3)で洗浄した。合わせた上澄み液を減圧濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (20 mL)に溶解し、水で洗浄した。この水層をCH₂Cl₂ (10 mL×2)で抽出した。混合抽出物を、無水MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより、1:1 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物5f-12 142.1 mg (収率23.8%)を得た。

MS

(ESI+) m/z 299 (M+H) が検出された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48, (d, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.06 (dt, 2H).

【0398】

実施例76~79は、一般式XIのアニン化合物の合成について説明する。図32は

、合成反応スキーム一般構造 1 j を有する化合物の合成について示す。

【0399】

(実施例 76)

(2, 4-ジフルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - アミン (2h-1) の調製

この実施例では、R¹ がイソブチルであり、Ar が 2, 4-ジフルオロフェニルである図 32 に示す化合物 2h-1 の合成について説明する。

【0400】

ステップ A: テトラフルオロホウ酸アンモニウム (20.97 g、200 mmol) を酢酸水溶液 (500 mL AcOH / 250 mL 水) に溶解し、0℃に冷却した。2-メチル-4-ブロモアニリン (18.61 g、100 mmol) 及び濃 HCl 水溶液 42 mL (36% w/w、12 N、500 mmol) を続けて加えた。この混合物を 20 分間、0℃で攪拌し、NaNO₂ (7.59 g、110 mmol) を加えた。この反応物を 1 時間、0℃で攪拌し、室温に昇温させた。室温で 16 時間後、混合物を減圧濃縮し、残渣をトルエンで共沸させ、高真空下で乾燥させた。この固体を CHCl₃ 500 mL に懸濁させ、KOAc (12.76 g、130 mmol) 及び 18-クラウン-6 (7.93 g、30 mmol) を加えた。反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、5-ブロモ-1H-インダゾール 30 g (化合物 2f) を黄褐色固体として得た。粗原料を更に精製することなく用いた。

【0401】

ステップ B: この粗 5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物 2f; 100 mmol) を、DMF 250 mL に溶解した。K₂CO₃ (20.7 g、150 mmol) 及び 1-ブロモ-2-メチルプロパン (16.3 mL、150 mmol) を加えた。この混合物を、窒素雰囲気下で 16 時間かけて 120℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。水 (200 mL) 及び CH₂Cl₂ (200 mL) を残渣に加え、激しく 30 分間攪拌した。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して、粗原料約 30 g を得た。粗原料をクロマトグラフィー (1:9 から 1:4 エーテル/ヘキサン) により精製し、化合物 3f 12.870 g を暗赤色油状物として得た。ステップ A 及び B で 50.8% の収率が得られた。

MS ESI (+) m/z 253 及び 255 (M+1)

が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

【0402】

ステップ C: 化合物 3f (2.53 g、10.0 mmol) を、エーテル 50 mL に溶解し、この溶液を -78℃に冷却した。t-BuLi 12.4 mL (1.7 M、21.0 mmol) を滴下し、この混合物を -78℃で更に 30 分間攪拌した。この反応物を、B (OMe)₃ (2.4 mL、21.0 mmol) で急冷し、ゆっくり室温に昇温させた。15 分後、この反応物を 6 N HCl (10 mL、60 mmol) で急冷した。この反応物を分液漏斗に移し、水 (100 mL) 及び CH₂Cl₂ (100 mL) を加えた。各層に分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。混合抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、クロマトグラフィーにより、2:1 エーテル/ヘキサンから MeOH を CH₂Cl₂ に溶かした 5% 溶液を用いて精製し、化合物 1h を淡黄色固体として得た (1.41 g、収率 64.7%)。MS ESI (+) m/z 219 (M+1) が検出された。

【0403】

ステップ D: 化合物 1h (109 mg、0.50 mmol)、酢酸銅 (II) (50.

3 mg、0.10 mmol)、ミリスチン酸 (46 mg、0.20 mmol)、及び 2 mL の乾燥トルエンをフラスコに入れた。2, 6-ルチジン (58 µL、0.50 mmol) を加え、この混合物を数分攪拌した。2, 4-ジフルオロアニリン (0.75 mmol、76 µL) を加え、この混合物を 90 時間大気雰囲気下で攪拌した。この混合物を、エーテル 10 mL で希釈し、セライトで濾過し、減圧濃縮し、粘性の暗緑色油状物を得た。この粗生成物を、クロマトグラフィーにより 1 : 4 エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物 2h-1 59 mg を黄褐色油状物として得た (収率 39%)。

MS ESI (+) m/z

302 (M+1) が検出された。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H, NH), 4.16 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

10

【0404】

(実施例 77)

(4-フルオロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - アミン (2h-2) の調製

この実施例では、R¹ がイソブチルであり、Ar が 4-フルオロフェニルである図 32 に示す化合物 2h-2 の合成について説明する。

20

【0405】

ステップ A ~ C : 化合物 1h を、実施例 1 のステップ A ~ C に記載したように調製した。

【0406】

ステップ D : 化合物 1h (109 mg、0.50 mmol)、酢酸銅 (II) (25.2 mg、0.05 mmol)、ミリスチン酸 (23 mg、0.10 mmol) 及び 2 mL の乾燥トルエンを、フラスコに入れた。2, 6-ルチジン (58 µL、0.50 mmol、1.0 当量) を混合物に加え、数分攪拌した。4-フルオロアニリン (71 µL、0.75 mmol、1.5 当量) を加え、この混合物を大気 (銅触媒の空気酸化条件) 下で 21 時間激しく攪拌した。この混合物をエーテル 10 mL で希釈し、セライトで濾過し、減圧濃縮し、暗緑色の粘性油状物を得た。粗生成物を 1 : 1 エーテル/ヘキサンを用いてクロマトグラフィーにより精製し、化合物 2h-2 41 mg (収率 28.9%) を黄褐色油状物として得た。

30

MS ESI (+) m/z 284 (M+1) が検出された。¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98 ~ 6.91 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.94 (6H).

【0407】

(実施例 78)

(2, 4-ジクロロフェニル) - (1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル) - アミン (2h-9) の調製

この実施例では、R¹ がイソブチルであり、Ar が 2, 4-ジクロロフェニルである図 32 に示す化合物 2h-9 の合成について説明する。

40

【0408】

ステップ A ~ C : 化合物 1h を、実施例 1 のステップ A ~ C に記載したように調製した。

【0409】

ステップ D : 化合物 1h (109 mg、0.50 mmol)、酢酸銅 (II) (50.3 mg、0.10 mmol)、ミリスチン酸 (46 mg、0.20 mmol)、及び 2 mL

50

Lの乾燥トルエンをフラスコに入れた。2, 6-ルチジン (58 μ L、0.50 mmol、1.0当量)を混合物に加え、数分攪拌した。2, 4-ジクロロアニリン (122 mg、0.75 mmol、1.5当量)を加え、混合物を大気(銅触媒の空気酸化条件)下で90時間激しく攪拌した。この混合物を、エーテル10 mLで希釈し、セライトで濾過し、減圧濃縮し、高粘度の暗緑色油状物を得た。粗生成物を、クロマトグラフィーにより1:4エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物2h-9 59 mgを黄褐色油状物として得た(収率35%)。MS ESI (+) m/z 334及び336 (M+1)が検出された。

【0410】

(実施例79)

(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イル)-O-トリル-アミン(2g-10)の調製

この実施例では、R¹がイソブチルであり、Arが2-メチルフェニルである図32に示す化合物2h-10の合成について説明する。

【0411】

ステップA~C: 化合物1hを、実施例1のステップA~Cに記載したように調製した。

【0412】

ステップD: 化合物1h (109 mg、0.50 mmol)、酢酸銅(II) (50.3 mg、0.10 mmol)、ミリスチン酸 (46 mg、0.20 mmol)、及び2 mLの乾燥トルエンをフラスコに入れた。2, 6-ルチジン (58 μ L、0.50 mmol、1.0当量)を混合物に加え、数分攪拌した。O-トリルイジン80 μ L (0.75 mmol、1.5当量)を加え、混合物を大気(銅触媒の空気酸化条件)下で90時間激しく攪拌した。この混合物を、エーテル10 mLで希釈し、セライトで濾過し、減圧濃縮し、高粘度の暗緑色油状物を得た。粗生成物を、クロマトグラフィーにより1:4エーテル/ヘキサンを用いて精製し、化合物2h-10 77 mgを黄褐色油状物として得た(収率55%)。MS ESI (+) m/z 280 (M+1)が検出された。

【0413】

実施例80~82は、一般式XVのアミノ酸化合物の合成について説明する。図33は、一般構造2hを有する化合物の合成のための合成反応スキームを示す。

【0414】

(実施例80)

4-アミノ-2-{[5-(4-フルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}酪酸メチルエステル(1j-2)の調製

ステップA: 化合物10g-1を、実施例46に記載したように調製した。

【0415】

ステップB: 化合物10g-1 (50 mg、0.15 mmol)のTHF (0.5 mL)溶液を、N₂雰囲気下、室温でCDI (1.1当量)で処理した。18時間攪拌した後、2-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル (36 mg、0.165 mmol)を加え、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン (29 mg、0.225 mmol)を加えた。18時間攪拌した後、反応物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂に溶かし、1N HClで洗浄した。有機層を、1PSのろ紙で濾過し、Sep Pakカートリッジで、10:1 CH₂Cl₂/Et₂Oを用いて溶離して精製した。所望の画分を濃縮し、化合物1j-1 72 mgをベージュ色泡状物として得た。(収率99%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.9

(s, 1H), 7.28 (1H, s), 4.21 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.95 (m, 2H).

【0416】

ステップC：化合物1 j-1 (72 mg、0.13 mmol) のCH₂Cl₂ (0.2 mL) 溶液を、室温でTFA (0.1 mL) で処理した。18時間後、溶媒を濃縮し、エーテルで同時蒸発させて、化合物1 j-2 70 mg (収率90%) を琥珀色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.85 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (br, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (m, 2H).

【0417】

(実施例81)

4-アミノ-2- { [5-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ} 酪酸メチル エステル (1 j-4) の調製

ステップA：化合物10 g-2を、実施例59に記載したように調製した。

【0418】

ステップB：化合物10 g-2 (0.026 g、0.073 mmol)、ベンゾチアゾール-1,3-ジオール (0.013 g、0.088 mmol) 及び (3-ジメチルアミノプロピル)-エチルカルボジイミド (0.017 g、0.088 mmol) を、ジクロロエタンに加え、10分間混合した。次に、2-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル (0.039 g、0.147 mmol) のHCl塩、及びトリエチルアミン (0.030 g、0.29 mmol) をジクロロエタン中に含む均質な混合物を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、濃縮し、実施例86の方法Aに従って逆相HPLCにより精製し、純粋な化合物1 j-3 約30 mg (収率71.9%) を得た。MS (ESI+) m/z 569 (M+H) が検出された。

【0419】

ステップC：化合物1 j-3 (0.0012 g、0.024 mmol) を、1:1 CH₂Cl₂/TFAに1.5時間加え、次いで濃縮し、化合物1 j-4 2.3 mg (収率100%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (br, 1H), 8.40 (br, 1H),

8.04 (br, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.05 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (br, 1H), 2.97 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.92 (br, 1H).

【0420】

(実施例82)

4-アミノ-2- { [5-(4-フルオロフェノキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ} 酪酸メチルエステル (1 j-6) の調製

ステップA：化合物10 g-3を、実施例60に記載したように調製した。

【0421】

ステップB：化合物10 g-3 (0.026 g、0.090 mmol)、ベンゾトリアゾール-1,3-ジオール (0.017 g、0.11 mmol) 及び (3-ジメチルアミノプロピル)-エチルカルボジイミド (0.021 g、0.017 mmol) を、ジクロロエタンに加え、10分間混合した。次に、2-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル (0.05 g、0.20 mmol) のHCl塩及びトリエチルアミン (0.037 g、0.36 mmol) をジクロロエタン中に含む均質な混合物を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、次いで実施例86の方法Aに従って、逆相HPLCにより精製し、化合物1 j-5 30 mg (収率66%) を純粋な物質として得た。MS (ESI+) m/z 501 (M+H) が検出された。

【0422】

ステップC：化合物1j-5（0.0012g、0.024mmol）を、1：1 C₆H₅Cl₂/TFAに1.5時間に加え、次いで濃縮し、化合物1j-6 1.2mg（収率100%）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (br, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 4.75 (br, 1H), 4.14 (s, 3H) 3.65 (s, 3H), 3.30 (br, 1H), 2.92 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.82 (br, 1H).

【0423】

実施例83～85は、図34に示す式XVIを有する化合物の合成について説明する。

【0424】

（実施例83）

5-（4-フルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸（2-ジメチルアミノエチル）-アミン（1k-1）の調製

実施例59に記載したように調製した化合物11g-10（0.05g、0.12mmol）を、6当量のBH₃のTHF溶液（1M溶液）で処理し、65℃で6時間、次いで室温で14時間攪拌した。この溶媒を蒸発により除去し、残渣を分取TLCにより、1：1ヘキサン／酢酸エチル及び5%トリエチルアミンを用いて精製し、生成物0.014g（収率30%）を得た。MH⁺を観測：385。

【0425】

（実施例84）

化合物1k-2の調製

実施例83のように調製された化合物1k-1を、室温で4時間、過剰の無水酢酸及びトリエチルアミンのTHF溶液で処理し、次いで濃縮し、1k-2 0.010gを得た。MH⁺を観測：427。

【0426】

（実施例85）

化合物1k-3の調製

実施例83のように調製された化合物1k-1を、室温で4時間、過剰の塩化メタンスルホン及びトリエチルアミンのTHF溶液で処理した。この反応混合物を濃縮し、残渣を分取TLCにより、1：1ヘキサン／酢酸エチル及び5%トリエチルアミンを用いて精製し、0.005g（収率50%）を得た。MH⁺を観測：463。

【0427】

（実施例86）

分取RP-HPLC条件

方法A：

カラム：YMC ODS-AQ、250×20mm内径、s-10/20μm、12nm。溶媒A：0.1%TFA含有H₂O。溶媒B：0.05%TFA含有アセトニトリル。質量分析計により回収がなされる。

【0428】

10

20

30

40

【表 3】

	% A	% B	流速
0.03 分	85	15	10 ml/分
1.50 分	85	15	20 ml/分
22.5 分	15	85	20 ml/分
24.0 分	5	95	20 ml/分
32.25 分	5	95	15 ml/分
32.75 分	95	5	15 ml/分

10

【0 4 2 9】

方法 B :

カラム : YMC ODS-AQ、250×20mm 内径、s-10/20 μm、12 nm。溶媒 A : 0.1% TFA 含有 H₂O。溶媒 B : 0.05% TFA 含有 アセトニトリル。質量分析計により回収がなされる。

【0 4 3 0】

【表 4】

	% A	% B	流速
0.03 分	95	5	10 ml/分
1.50 分	95	5	20 ml/分
22.5 分	5	95	20 ml/分
24.0 分	5	95	15 ml/分
30.5 分	95	5	15 ml/分

20

【0 4 3 1】

方法 C :

カラム : YMC ODS-AQ、250×20mm 内径、s-10/20 μm、12 nm。溶媒 A : 0.1% TFA 含有 H₂O。溶媒 B : 0.05% TFA 含有 アセトニトリル。質量分析計により回収がなされる。

30

【0 4 3 2】

【表 5】

	% A	% B	流速
0.03 分	95	5	10 ml/分
1.50 分	95	5	15 ml/分
18.5 分	5	95	15 ml/分
20.0 分	5	95	15 ml/分
20.85 分	95	5	15 ml/分

40

【0 4 3 3】

(実施例 87)

化合物 1 m-1 の調製

図 37 に化合物 1 m-1 の合成について示す。

【0 4 3 4】

ステップ A : 化合物 1 j-3 に記載されたものと同様の方法で調製した化合物 1 j-7 (0.07 g、0.13 mmol) を、水素化ホウ素ナトリウム (10 当量、0.049 g、1.3 mmol) の 1:1 MeOH/THF 溶液で処理し、3 時間かけて 60 °C に加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで、MeOH と同時蒸発させ、化合物 1 l-1 を得た。

50

【0435】

ステップB：化合物11-1を、MeOH／4M HClの1：1混合物のジオキサン溶液に、1.5時間かけて加え、次いで、反応混合物を濃縮した。残渣をクロロホルムに溶かし、0.6M Na₂CO₃溶液（pH7.0）及び飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過後、ろ液を蒸発させ、化合物1m-1（99%純度）を遊離塩基として得た。

¹H-NMR (400 MHz), CDCl₃: δ 8.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.93 (d, 6H).

10

【0436】

実施例88～109は、一般式XVIIのアニリン化合物の合成について説明する。

【0437】

（実施例88）

1-（5-tert-ブチル-2-ピリジル-2H-ピラゾール-3-イル）-3-[2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ピリジン-3-イルメチル]-尿素（6n）の調製

図38に化合物6nの合成のための反応スキームを示す。

【0438】

20

ステップA：2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ニコチノニトリル（3n）：1-メチル-1H-インダゾール-5-オール（1n）（実施例94に記載のように合成）（0.10g、0.68mmol）及び2-クロロ-ニコチノニトリル（2n）（0.11g、0.81mmol）をDMSO（2mL）に懸濁させた。反応混合物を、18時間かけて110℃に加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcに抽出した。混合有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（20～100% EtOAc／ヘキサン）による精製により、所望の生成物（3n）を得た（0.152g、収率90%）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.10 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 251 (M+H) が検出された。

30

【0439】

ステップB：C-[2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ピリジン-3-イル]-メチルアミン（4n）：2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ニコチノニトリル（3n）（0.132g、0.528mmol）をMeOH（6mL）に懸濁させた。Pd（OH）₂（0.060mg、0.427mmol）を窒素雰囲気下で加え、次いで濃HCl水溶液（0.6mL）を加えた。この系をH₂ガスでバージし、反応物を室温で3時間、H₂（g）雰囲気下で攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、MeOHを通して洗浄した。有機層を減圧濃縮し、粗生成物を得た。それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH／Et₃N／EtOAc）により精製し、所望の生成物（4n）を得た（0.047g、収率35%）。

40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 2H).

【0440】

ステップC: 1-(5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル]-尿素(6n): C-[2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-メチルアミン(4n) (0.017 g, 0.067 mmol) 及び (5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル(5n) (0.035 g, 0.087 mmol) を 10 mL の反応バイアルに入れ、DMF (5 mL) に溶解した。DIEA (0.058 mL, 0.334 mmol) を反応混合物に加え、この系を、18 時間かけて 80 °C に加熱した。反応混合物を、減圧濃縮し、粗生成物を得た。この粗原料を Sep Pak 10 g (35 cc) シリカカートリッジを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (50% EtOAc/ヘキサン)、所望の生成物(6n)を得た (0.034 g、収率 100%)。

10

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 510 ($M+H$) が検出された。

【0441】

(実施例 89)

2-(4-{2-[2-(1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-5-フルオロフェニル]-アセチル}-ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド(13p)の調製

30

図 39 に、化合物 13 p の合成のための反応スキームを示す。

【0442】

ステップA: 1-アリルオキシ-4-フルオロベンゼン(3p): 4-フルオロフェノール(1p) (30 g, 268.0 mmol) のアセトン (250 mL) 溶液に、無水 K_2CO_3 (65 g, 468.3 mmol) を加え、次いで 3-ブロモプロパン(2p) (28 mL, 321.1 mmol) を加えた。得られた混合物を、16 時間還流し、室温に冷却し、次いで氷水 (500 mL) に注いだ。水層をエーテル (3 × 250 mL) で抽出し、混合有機層を 2M NaOH (2 × 150 mL) で洗浄し、無水 K_2CO_3 及び Na_2SO_4 の混合物で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、所望の生成物(3p) (40.4 g、99%) を淡黄色油状物として得た。

40

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.01–6.92 (m, 2H), 6.89–6.82 (m, 2H), 6.10–6.82 (m, 1H), 5.44–5.41 (m, 1H), 5.39–5.37 (m, 1H), 4.51–4.448 (m, 2H).

【0443】

ステップB: 2-アリル-4-フルオロフェノール(4p): 中間体(3p) (14.7 g, 96.6 mmol) を、7 時間かけて 210 °C に加熱し、室温に冷却して一晩放置

50

した。反応物を薄層クロマトグラフィーにより調べた。TLC (R_f: 約0.65、ヘキサン/酢酸エチル 7:3) 上に新たなスポットが1つ観察された。粗混合物のHPLCにより、2.07分の保持時間で主要なピークが、2.36分で副次的ピークが得られた。主要生成物である粗生成物(4p)が所望の生成物であることを確認して、次のステップに精製することなく直接用いた。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88–6.78 (m, 2H), 6.78–6.72 (m, 1H), 6.05–5.93 (m, 1H), 5.21–5.13 (m, 2H), 4.8 (br s, OH), 3.38 (d, J = 6.26 Hz, 2H).

10

【0444】

ステップC: 酢酸2-アリル-4-フルオロフェニルエステル(5p): 粗生成物(4p)に、無水酢酸(36.5 mL、386.4 mmol)及びピリジン(37.5 mL、463.7 mmol)を加えた。得られた混合物を、室温で18時間攪拌し、翌日にHPLCで調べた(反応がほぼ完了しているようであった)。次いで、この混合物を冷H₂O/Et₂Oに注ぎ、水層をEt₂O(2×)で抽出し、混合有機層を続けて10% HCl(3×)、飽和NaHCO₃(2×)、H₂O(2×)及びブラインで洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、粗生成物の純度を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、7:3)及びHPLCで調べた。大量のイオンは観察されなかった。粗生成物(5p)を、続いて精製することなく直接次のステップに用いた。

20

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04–6.91 (m, 3H), 6.09–5.65 (m, 1H), 5.19–5.06 (m, 2H), 3.27 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 2.30 (s, CH₃).

【0445】

ステップD: (2-アセトキシ-5-フルオロフェニル)-酢酸(6p-2): (5p)(10 g、51.5 mmol)をCCl₄/アセトニトリル(1:1)100 mLに溶かした溶液に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO₄、33.6 g、154.5 mmol)をH₂O 500 mLに溶かした溶液を加えた。数分間攪拌した後、三塩化ルテニウム水和物(0.93 g、4.12 mmol)を加えた。暗色の混合物を室温で2時間攪拌し、DCM(600 mL)を加えた。各層に分離し、水層をDCM(3×)で抽出し、混合有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。セライト545を通した濾過及び蒸発により、アルデヒド(6p-1)及び酸(6p-2)(9.1 g、83%)の混合物を茶色油状物として得た。これを次のステップに精製することなく用いた。

30

【0446】

ステップE: (2-アセトキシ-5-フルオロフェニル)-酢酸(7p): 亜塩素酸ナトリウム(52.16 g、576.7 mmol)及びリン酸二水素ナトリウム(44.5 g、371 mmol)をH₂O 225 mLに溶かした溶液を、酸(6p-2)及びアルデヒド(6p-1)をi-PrOH 100 mLに溶かした溶液を0℃で加えた。得られた溶液を0℃で3時間攪拌し、エーテルで希釈し、次いで各層に分離した。有機層をH₂O、10%チオ硫酸ナトリウム(2×)、H₂O及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。少量になるまで蒸発させた後、数滴のヘキサンを加えた。徐々に結晶化させ、この結晶を濾過により回収し、冷エーテル/ヘキサンで洗浄し、所望の化合物(7p)を得た(3.95 g、単離収率36%)。

40

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12–6.98 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.29 (s, CH₃); MS (APCI-) m/z 422.7 (2M-H) が検出された。

50

【0447】

ステップF：（5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-酢酸（8p）：化合物（7p）（3.5g、16.5mmol）をMeOH65mLに溶解し、水酸化アンモニウム7mL（49.5mmol）を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いでTLC（DCM/MeOH/AcOH（9：1：0.15））、HPLC及びMSで調べた。出発物質は観察されなかった。この物質を濃縮して乾燥させ、所望の生成物（8p）を得た。これを次のステップに直接用いた。MS（APCI-） m/z 168.9（M-H）、338.7（2M-H）が検出された。

【0448】

ステップG：[2-（1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-5-フルオロフェニル]-酢酸（10p）：炭酸セシウム（24.2g、74.24mmol）を、（8p）（2.8g、16.5mmol）をNMP6mLに溶かした溶液に加え、反応混合物を固化した。更に、NMP12mL及び炭酸セシウム（6.29g、19.3mmol）を加え、反応混合物を窒素でパージした。激しく攪拌した後、化合物（9p）（5.25g、19.8mmol）及び2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン（90.86mL、4.12mmol）を加えた。反応混合物を脱気し、窒素をパージした。塩化銅（I）（0.82g、8.24mmol）を加え、反応混合物を脱気し、窒素をパージし、140℃に加熱した。18時間攪拌した後、反応混合物を室温（約23℃）に冷却し、Et₂Oで希釈し、濾過した。回収した固体をエーテルで数回洗浄し、H₂Oに溶解し、6N HClで酸性化し、DCM（4×）で抽出した。混合有機層をH₂O及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、残渣を順相クロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc/AcOH（9：1：0.15）を用いて精製し、所望の生成物（10p）（1.01g、単離収率17%）を得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.61, 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.61, 4.70 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H);

MS (ESI+) m/z 355 (M+H) が検出された。

【0449】

ステップH：2-（4- { 2- [2-（1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-5-フルオロフェニル] -アセチル } -ピペラジン-1-イル）-N-イソプロピルアセトアミド（12p）：化合物（10p）（0.087g、0.247mmol）をCHCl₃（1.6mL）に溶解し、EDCI（0.072g、0.372mmol）と混合し、室温で30分間攪拌した。N-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド（12p）（0.069g、0.372mmol）を加え、次いで更にCHCl₃0.8mLを加えた。得られた溶液を、室温で18時間攪拌した。PS-イソシアネート（0.850g、1.6mmol/g）を加え、反応混合物を1時間振とうした。濾過後、ろ液をH₂O（2×）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（Sep Pak、10g）（DCM、EtOAc）により精製し、所望の生成物（12p）（0.1g、77%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 6.91 (ddd, $J = 8.61, 8.61, 3.13$ Hz, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 7.04$ Hz, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.16 (s, CH_3), 1.15 (s, CH_3); MS (APCI+) m/z 522.2 (M+H) が検出された。

10

【0450】

(実施例90)

2 – [2 – (1 – イソブチル – 1 H – インダゾール – 5 – イルオキシ) – フェニル] – N – (4 – モルホリン – 4 – イル – フェニル) – アセトアミド (16 p) の調製

図40に化合物16 pの合成のための反応スキームを示す。

【0451】

ステップA: 5 – ブロモ – 1 – イソブチル – 1 H – インダゾール (14 p) : K_2CO_3 を5 – ブロモインダゾールのDMF溶液に加えた。この混合物を、105℃に加熱した。5 – ブロモインダゾールの消失後、反応混合物をDCM/ブラインに注いだ。2層に分離し、水層をDCM (2×) で抽出し、TLCで調べた。混合有機層を H_2O (2×) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィーにより、9.5 : 0.5ヘキサン/EtOAcを用いて精製し、所望の生成物 (14 p) を得た。

20

【0452】

ステップB: [2 – (1 – イソブチル – 1 H – インダゾール – 5 – イルオキシ) – フェニル] – 酢酸 (15 p) : 脱気した2 – ヒドロキシ安息香酸 (2.4 g、15.8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (7.72 g、23.7 mmol) のNMP (13 mL) 懸濁液に、2, 2, 6, 6 – テトラメチル – ヘプタン – 3, 5 – ジオン (0.41 mL、1.97 mmol) 及び化合物14 p (2.0 g、7.90 mmol) を加え、次いで少量のNMPで洗浄処理した。得られた混合物を再び窒素を用いて脱気し、次いでCuCl (0.39 g、3.95 mmol) を加え、再び反応物を脱気した。この混合物を140 ~ 150℃に加熱した。22時間の混合後、この反応混合物をエーテル/ H_2O に注いだ。2層に分離し、水層 (pH ~ 11) をエーテルで洗浄した。水層をpH 7に酸性化し、エーテル (4×) で抽出し、混合有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。沈殿物を少量エーテル/ヘキサン/DCMの混合溶媒中で徐々に形成し、濾過して回収し、所望の化合物 (15 p) を得た (0.93 g、単離収率36%)。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

7.87 (br s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 9.39$ Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 325 (M+H), MS (APCI-) m/z 322.8 (M-H) 及び 646.8 (2M-H) が検出された。

40

【0453】

ステップC: 2 – [2 – (1 – イソブチル – 1 H – インダゾール – 5 – イルオキシ) – フェニル] – N – (4 – モルホリン – 4 – イル – フェニル) – アセトアミド (16 p) : (15 p) (0.04 g、0.123 mmol)、PyBOP (0.135 g、0.26 mmol) 及びDIEA (0.02 mL、0.12 mmol) の CHCl_3 (2 mL) 溶液に、4 – モルホリン – 4 – イル – フェニルアミン (0.044 g、0.247 mmol)

50

を加えた。この混合物を、室温で16時間攪拌し、AP-トリシアミン樹脂(0.25 g、2.49 mmol/g)で処理し、樹脂から濾過した後に最終的に溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をクロマトグラフィー(Sep Pak、10 g)により、エーテルを用いて精製し、所望の生成物(16 p)(0.024 g、40%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.83, 1.57$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.39$ Hz, 2H), 7.31–7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 7.83, 1.57$ Hz, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.86–6.79 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.86–3.82 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.11–3.06 (m, 4H), 2.41–2.29 (m, 1H), 0.95 (s, CH_3), 0.94 (s, CH_3); MS (APCI+) m/z 485.2 ($\text{M}+\text{H}$) が検出された。

【0454】

(実施例91)

1-[5-シクロプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-ベンジル]-尿素(9 g-1)及び1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-(1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-フルオロベンジル]-尿素(9 g-2)の調製

図41A及びBに、化合物9 q-1及び9 q-2の合成のための反応スキームを示す。

【0455】

ステップA: 2-アジド-5-フルオロベンゾニトリル(1 q): NaN_3 (1.17 g、1.8 mmol)及びジフルオロベンゾニトリル(0.5 g、3.6 mmol)の混合物のDMA(60 mL)溶液を、100℃で30分間加熱した。次に、この混合物を水(300 mL)及びエーテル(300 mL)で希釈した。有機層を水及びブラインで3回洗浄した。有機層を乾燥(MgSO_4)し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶離液としてエーテル:ヘキサン(1:5)を用いて精製し、所望の生成物(1 q)を白色結晶として得た(0.3 g、単離収率53%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 2H),

7.27-7.18 (m, 1H).

【0456】

ステップB: 2-アミノ-5-フルオロベンゾニトリル(2 q): CoBr_2 (15 mg、0.068 mmol)のエタノール(3 mL)溶液に、2,2'-ジピリジル(10 mg、0.068 mmol)を室温に加え、次いで NaBH_4 (40 mg、1.02 mmol)を加えた。反応混合物を-10℃に冷却し、次いで中間体(2 q)(0.22 g、1.36 mmol)をエタノール(1 mL)に10分間かけて滴下した。反応混合物を15分間攪拌し、次いで酢酸及びメタノールを用いて-10℃で急冷した。次いで残渣を酢酸エチルで溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、エーテル:ヘキサン(1:2)を溶離液として用いて精製し、化合物(2 q)を白色結晶として得た(0.16 g、単離収率87%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.08 (m, 2H), 6.7 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.3 (br s, 2H).

【0457】

ステップC: (2-シアノ-4-フルオロフェニル)-ビス(カルバミン酸tert-

ブチルエステル) (3 q) : (2 q) (33 mg, 0.24 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、Boc₂O (200 mg, 0.72 mmol) 及び DMAP (5.9 mg, 0.048 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 2.5 時間還流し、次いで室温に冷却し、溶媒を減圧で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、エーテル：ヘキサン (1 : 3) を溶離液として用いて生成物 (3 q) を白色結晶 (0.08 g、単離収率 98%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.26 (m, 3H), 1.45 (s, 18H).

10

【0458】

ステップ D : (2-アミノメチル-4-フルオロフェニル)-ビス(カルバミン酸-tert-ブチルエステル) (4 q) : (3 q) (1 g, 2.97 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、CoBr₂ (27 mg, 0.12 mmol)、2, 2'-ジピリジル (57 mg, 0.36 mmol) を室温に加え、次いで NaBH₄ (350 mg, 9.2 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、酢酸及びメタノールを用いて 0 °C で急冷した。次いで、残渣を酢酸エチルで溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物 (4 q) を次のステップに直接用いた (1 g、単離粗収率 100%)。

【0459】

20

ステップ E : 2-アミノメチル-4-フルオロフェニルアミン HCl 塩 (5 q) : 粗中間体 (4 q) (0.95 g, 2.8 mmol) を MeOH/DCM (15 mL) に溶解した。次に、4 N HCl (10.5 mL, 42.0 mmol) のジオキサン溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣 (5 q) を次のステップにさらなる精製又は特性付けすることなく用いた。

【0460】

ステップ F : (2-アミノ-5-フルオロベンジル)-カルバミン酸-tert-ブチルエステル (6 q) : Boc 無水物 (0.49 g, 2.5 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液を、氷浴で冷却した、1 M NaHCO₃ 5.7 mL (5.63 mmol) 及びジオキサン (11.2 mL) (1 : 2) に (5 q) (2.8 mmol, 1 eq) を溶かした溶液に滴下した。反応混合物を室温に加熱し、室温で 18 時間攪拌した。翌日、この混合物を Et₂O で希釈し、ブラインで洗浄した。各層に分離した。水層 (ブライン) を、Et₂O (3×) で洗浄し、混合有機層を 10% KHSO₄ (3×) で抽出し、H₂O 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、得られた粗生成物をクロマトグラフィー (Sep Pak) により、ヘキサン、ヘキサン/EtOAc (9 : 1) を用いて精製し、生成物 (6 q) を得た (0.34 g、単離収率 50%)。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

6.85-6.75 (m, 2H), 6.6 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.82 (br s, NH), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (br s, NH₂), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ESI+) m/z 241 (M+H)

40

が検出された。

【0461】

ステップ G : [5-フルオロ-2-(1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (7 q-2) : ホウ酸 (0.175 g, 0.76 mmol)、アミン (6 q) (0.22 g, 0.915 mmol)、Cu(OAc)₂ (0.135 g, 0.76 mmol) 及び 4 Å シーズ (0.2 g) を DCM 中に含むフラスコに、Et₃N (0.52 mL, 3.7 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を室温で 3 日間攪拌した。DCM をこの反応混合物に加え、濾

50

過した。ろ液を H_2O (2×)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮後、残渣をクロマトグラフィー (Sep Pak; 10 g) により、ヘキサン/ Et_2O (3:1) を用いて精製した。この生成物を含む画分を合わせて、(7 q-2) (0.12 g、収率37%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 3H), 5.02 (br s, NH), 4.35 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 4.29 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 2H), 1.95–1.79 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 425 (M+H) が検出された。

10

【0462】

ステップH: (2-アミノメチル-4-フルオロフェニル) – (1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イル) – アミン (8 q-2): 中間体 (7 q-2) (0.076 g、0.18 mmol) を、DCM/ $i\text{-PrOH}$ (5 mL、1:1)、 HClO_4 (5 mL (1.97 mmol)) のジオキサン溶液に加え、反応混合物を3日間攪拌した。この溶媒を蒸発させ、生成物 (8 q-2) を得た。これを次のステップに用いた。LC-MS (ESI+) m/z 308 (M-NH₂) が検出された。(7 q-1) 及び (8 q-1) の両方を、類似体 7 q-2 及び 8 q-2 の手順を用いて最終ステップに進めた。

20

【0463】

ステップI: 1 – [5-シクロプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] – 3 – [5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ) – ベンジル] – 尿素 (9 q-1): (8 q-1) (0.15 g、0.54 mmol) のDMF (4.5 mL) 溶液をカルバメート 10 q (0.26 g、0.6 mmol) を用い、次いでDIEA (0.35 mL、2.0 mmol) を用いて室温で処理した。この混合物を80℃で18時間加熱し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をDCMに溶かし、1N HCl で洗浄した。有機層を1PSのろ紙で濾過し、蒸発させ、乾燥させた。次いで粗生成物をHPLCにより精製し、生成物 (9 q-1) を得た (0.027 g、単離収率9%)。

30

^1H NMR (500

MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.96\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 7.43\text{Hz}$, 2H), 7.57 (br s, NH), 7.37 (d, $J = 8.49\text{Hz}$, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.14 – 0.98 (m, 2H), 0.90 – 0.83 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 564 (M+H) が検出された。

【0464】

40

ステップJ: 1 – (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) – 3 – [2 – (1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール-5-イルアミノ) – 5-フルオロベンジル] – 尿素 (9 q-2): 化合物 (8 q-2) (0.18 mmol) をDMF (2.5 mL) に溶解し、カルバメート 10 q (0.08 g、0.20 mmol) を加え、次いでDIEA (0.1 mL、0.57 mmol) を加えた。反応混合物を、18時間かけて80℃に加熱した。この溶媒を、減圧下で蒸発させ、残渣をDCMに溶かし、1N HCl で洗浄した。有機層を1PSのろ紙で濾過し、減圧下で蒸発させて油状物を得た。次いで、粗生成物をHPLCにより精製し、生成物 (9 q-2) を得た (0.045 g、単離収率44%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.7 (br s, NH), 7.32 (d, $J = 9.39$ Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 7H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 6H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 580 (M+H) が検出された。

【0465】

(実施例92)

1 – (5 – t e r t – ブチル – 2 – p – クロロフェニル – 2 H – ピラゾール – 3 – イル) – 3 – [2 – (1 – メチル – 1 H – インダゾール – 5 – イルスルファニル) – 5 – フルオロベンジル] – 尿素 (6 r – 2) の調製

図42に化合物6 r – 2の合成のための反応スキームを示す。

【0466】

ステップA: 5 – ブロモ – 1 H – インダゾール (1 r) : 4 – ブロモ – 2 – メチルアニリン (20 g, 107 mmol)、テトラフルオロホウ酸アンモニウム (23 g, 215 mmol) 及び濃HCl (45 mL, 537 mmol) をAcOH/H₂O (350 mL, 2:1) に加え、超音波処理した。次に、NaNO₂ (8.9 g, 129 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を更に10分間超音波処理した (反応物が茶色に変わり、沈殿が直ちに生じた)。この反応物を一晩攪拌した。翌日、出発物質は観察されなかった。この混合物を、高速真空で65℃で蒸発させ、次いでトルエンで蒸発させて乾燥させた。この物質を更に精製することなく、直接次のステップに用いた。上記粗原料、酢酸カリウム (42 g, 428 mmol) 及び18 – クラウン – 6 (2.8 g, 11 mmol) を、クロロホルム (300 mL) に加え、10分間超音波処理した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この物質をシリカゲル/セライト/砂を備えた濾過漏斗に通し、CHCl₃で繰り返し洗浄した (原料は回収されなかった)。次に、カラムをEtOAcで洗浄し、橙色物質を得て、これを回収し、貯蔵し、蒸発させて、約16 gの原料を得た。次いで、この粗生成物を溶離液としてDCM:MeOH (5%) を用いてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、一晩高真空で乾燥させ、所望の生成物 (1 r) を得た (8 g、収率50%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.9 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 197.1 (M+H)⁺.

【0467】

ステップB: 5 – ブロモ – 1 – メチル – 1 H – インダゾール (2 r) : 5 – ブロモ – 1 H – インダゾール (1 r) (10 g, 51 mmol) のTHF溶液を、窒素下でゆっくりNaH (2.2 g、油中60重量%、56 mmol) の冷THF溶液に加えた。15分後、ヨードメタン (10.8 g, 76 mmol) を、0℃で暗色溶液に加えた。2時間後、この混合物を1N HCl (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出し、混合抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) : ヘキサン : EtOAc (10~40%) により、最終生成物 (2 r) 8.2 gを得た。

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 213 (M+H)⁺.

【0468】

ステップC: 5 – (トリイソプロピルシリルスルファニル) – 1 – メチル – 1 H – イン

10

20

30

40

50

ダゾール (3 r) : KH (1.3 g、30 重量%、9.8 mmol) を THF で洗浄し、次いで THF (10 mL) に 5 °C で懸濁させた。水素ガスを激しく発生させながら、トリイソプロピルシリルチオール (1.8 g、9.3 mmol) を 15 分かけて加えた。この混合物を 5 °C で 1 時間、次いで 25 °C で 1 時間攪拌した。この溶液を、1-メチル-5-ブロモインダゾール (2 r) (2 g、9.5 mmol) 及び (Ph₃P)₄Pd (1.1 g、0.93 mmol) の THF (15 mL) 溶液に加えた。黄色懸濁液を 70 °C で 1 時間攪拌した。冷却後、エーテルを加え、この溶液をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₂) し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、3% EtOAc のヘキサン溶液) にかけて、5-(トリイソプロピルスルファニル)-1-メチル-1H-インダゾール (3 r) (1.8 g、59%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.6 Hz, 18H).

【0469】

ステップ D : 2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルスルファニル)-5-フルオロベンゾニトリル (4 r) : 化合物 (3 r) (0.65 g、2 mmol)、炭酸カリウム (0.34 g、2.4 mmol)、CsF (0.46 g、3 mmol)、2,5-ジフルオロベンゾニトリル (0.56 g、4.1 mmol) 及び DMF (5 mL) を 60 mL の反応バイアルに入れ、このバイアルを封止した。この混合物を 16 時間かけて 100 °C に加熱した。過剰の DMF を減圧下で除去した。この物質を DCM (50 mL) に溶かし、水 (20 mL) で洗浄した。この水層を DCM (3×) で抽出した。混合有機層をブライン (2×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、セライト/シリカゲルの充填物で濾過し、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサン/EtOAc (20%) を用いて精製し、最終生成物を粘性液体 (4 r) として得た (0.43 g、単離収率 75%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-, 7.01 (m, 1H), 4.1 (s, 3H); MS (ESI) m/z 284.2 (M+H)⁺.

30

【0470】

ステップ E : 2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルスルファニル)-5-フルオロベンジルアミン (5 r) : 化合物 (4 r) (0.43 g、1.5 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に窒素をパージし、Pd(OH)₂/C 触媒 (15 重量%、280 mg、0.3 mmol)、次いで濃 HCl (0.38 mL、4.6 mmol) で処理した。更に窒素をパージした後、水素を充填したバルーンをフラスコの上部に配置した。室温で 18 時間攪拌した後、LC はもはや出発物質を示さなかった。次に、K₂CO₃ (0.5 g) を加えた。触媒を、シリカゲル/セライト/砂の充填物を通して濾過し、CHCl₃/Et₃N で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。得られた淡黄色泡状物 (5 r) (0.43 g、単離収率 87%) を窒素雰囲気下で貯蔵した。MS (ESI) m/z 287.9 (M+H)。

40

【0471】

ステップ F : 1-(5-シクロプロピル-2-p-クロロフェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルスルファニル)-5-フルオロベンジル]-尿素 (6 r-1) : 化合物 (5 r) (70 mg、0.21 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を、対応するカルバメート (97 mg、0.24 mmol)、次いで DIEA (70 μL、0.54 mmol) で処理した。この混合物を、窒素

50

雰囲気下、80℃で18時間加熱した。次いで粗生成物を、溶離液としてヘキサン／EtOAc（1：1）（Rf=0.6）を用いた分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、最終生成物（6r-1）を得た（80mg、単離収率68%）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.2-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.7 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.4 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.95-0.9 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 547.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0472】

ステップG：1-（5-tert-ブチル-2-p-クロロフェニル-2H-ピラゾール-3-イル）-3-[2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルスルファニル）-5-フルオロベンジル]-尿素（6r-2）：アミン（5r）（70mg、0.21mmol）のDMF（1mL）溶液を、対応するカルバメート（100mg、0.24mmol）、次いでDIEA（70μL、0.54mmol）で処理した。この混合物を、窒素雰囲気下、80℃で18時間加熱した。次いで、粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーにより、溶離液としてヘキサン／EtOAc（1：1）（Rf=0.6）を用いて精製し、最終生成物（6r-2）を得た（80mg、単離収率66%）。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H) 7.21-7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d(t), $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.64 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.3 (s, 9H); MS (ESI) m/z 563.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0473】

30

（実施例93）

1-（5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-3-{2-[1-（3-イソプロピルアミノ-プロピル）-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-ベンジル}-尿素（8s-2）の調製

図43A～Bに、化合物8s-2の合成のための反応スキームを示す。

【0474】

ステップA：1-アリル-5-ブロモ-1H-インダゾール（1s）：5-ブロモインダゾール（Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:1153～1156（2001））（3.94g、20.0mmol）、臭化アリル（2.6mL、30mmol）及び炭酸カリウム（4.15g、30.0mmol）を、100℃で18時間、DMF（25mL）中で加熱した。この反応物を冷却し、セライトで濾過し、固体をEtOAcで洗浄した。この溶液を濃縮し、ほぼ乾燥させ、次いでEtOAcと水に分配した。有機層を NaHCO_3 で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、7%EtOAc／ヘキサン）により精製し、N1異性体（先に溶離する）1-アリル-5-ブロモ-1H-インダゾール（1s）を得た（1.7g、収率36%）。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 5.24 (dd, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.01-5.00 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 237, 239 ($M+H$, Br パターン) が検出された; HPLC (5 ~ 95%) 2.98 分.

【0475】

ステップ B: 3- (5-ブロモインダゾール-1-イル) -プロパン-1-オール (2 s) : 1-アリル-5-ブロモ-1H-インダゾール (1 s) (0.50 g, 2.1 mmol) を THF 2 mL に溶解し、0 °C に冷却した。次いで、9-BBN の THF 溶液 (0.5 M 溶液、8.9 mL、4.4 mmol) を窒素下、攪拌しながらゆっくりシリンジで加えた。この反応物を 6.5 時間かけて室温に昇温させた。次いで、 H_2O_2 水溶液 (30 重量% 溶液; 1.4 mL) を 1 N NaOH (1.4 mL、1.4 mmol) に溶かした溶液を、この溶液にゆっくり加えた。この反応物を室温で一晩攪拌し、白色沈殿が生成した。この反応物を、 H_2O 及び Et_2O で希釈した。各層に分離し、有機層をブラインで洗浄した。水層を 1 回 Et_2O で洗浄した。有機層を合わせて、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮した。粗原料 (2 s) を次のステップに特性付けすることなく用いた。

【0476】

ステップ C: 5-ブロモ-1- [3- (tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ) -プロピル] -1H-インダゾール (3 s) : 粗 3- (5-ブロモインダゾール-1-イル) -プロパン-1-オール (2 s) (2.1 mmol) 及びイミダゾール (0.22 g, 3.2 mmol) を、 CH_2Cl_2 10 mL に溶解した。tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.58 g, 2.1 mmol) をこの溶液に加え、反応物を室温で 4 時間攪拌した。追加量のイミダゾール (0.07 g, 1.0 mmol) 及び tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.16 g, 0.63 mmol) を加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物を Et_2O で希釈し、続けて 3% HCl 水溶液及びブラインで洗浄した。水層を 1 回 Et_2O で抽出した。有機層を混合し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルで 1:6 の Et_2O / ヘキサンを用いて精製し、(3 s) (1.0 g, 2 ステップで 96%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 5H), 4.53 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.16-1.0 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); HPLC (5 ~ 95%) 4.72 分.

【0477】

ステップ D: 1- [3- (tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ) -プロピル] -1H-インダゾール-5-ボロン酸 (4 s) : 5-ブロモ-1- [3- (tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ) -プロピル] -1H-インダゾール (3 s) (200 mg, 0.41 mmol) を THF 4.0 mL に溶解し、-78 °C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン (2.5 M, 0.17 mL) 溶液をゆっくり加えた。この黄色溶液を 30 分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (130 mg, 1.2 mmol) を加え、反応物を室温に加熱し、30 分間攪拌した。この反応物を 0.3% HCl 水溶液 10 mL で急冷し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。この反応物を Et_2O で希釈し、各層に分離した。有機層をブラインで洗浄した。水層を 1 回 Et_2O で抽出した。有機層を合わせて

、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いてある程度シリカゲルで精製し、(4 s) (97 mg、52%) を得た。MS (ESI+) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。HPLC (5~95%) 3.74 分。この混合物を次のステップに更に精製することなく用いた。

【0478】

ステップ E: 1-(2-アミノベンジル)-3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素 (5 s): 5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (10 s) (4.8 g、31 mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (4.6 g、32 mmol) を DCE (100 mL) にある程度溶解させ、70℃で2時間加熱した。反応物を冷却し、2-アミノメチルフェニルアミン (9 s) (4.2 g、34 mmol) を加え、反応物を14時間攪拌した。この反応物を濃縮し、溶媒を除き、次いで EtOAc と 0.5N HCl (60 mL) に分配した。有機層を NH_4Cl 及び水で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。この溶液を濃縮し、EtOAc (200 mL) から再結晶化して所望の生成物 (5 s) を得た (4.6 g、収率 49%)。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

8.31 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

20

【0479】

ステップ F: 1-(2-{1-[3-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)-プロピル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ}-ベンジル)-3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素 (6 s): ボロン酸 4 (240 mg、0.52 mmol)、1-(2-アミノベンジル)-3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素 (5 s) (170 mg、0.58 mmol)、酢酸銅 (II) (90 mg、0.52 mmol)、及び 240 mg の 4 オングストロームモレキュラーシーブを CH_2Cl_2 10 mL に懸濁させた。トリエチルアミン (0.36 mL、2.6 mmol) を加え、この混合物を大気にさらしながら室温で一晩攪拌した。更に 3 mL の CH_2Cl_2 を加え、この混合物をセライトで濾過し、真空で揮発性物質を除去した。粗生成物を 2~4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いてシリカゲルで精製し、(6 s) (170 mg、収率 45%) を茶色のタール状物として得た。MS (ESI+) m/z 714 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC (5~95%) 4.32 分。

30

【0480】

ステップ G: 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-ベンジル}-尿素 (7 s): 1-(2-{1-[3-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ)-プロピル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ}-ベンジル)-3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素 (6 s) (40 mg、0.056 mmol) を THF 0.5 mL に溶解し、TBAF (1.0M THF 溶液、0.11 mL、0.11 mmol) で処理した。この反応物を室温で1時間攪拌した。更に TBAF を加え (0.3 mL、0.3 mmol)、反応物を更に2時間攪拌した。この反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O で洗浄した。水層を1回 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空で濃縮した。生成物を 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いてシリカゲルで精製し、所望の化合物 (7 s) を得た (8 mg、¹H NMR 及び HPLC で 30%~90% 純度)。

40

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.13- 2.07 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); MS (APCI) *m/z* 476 (M+H)⁺; HPLC (5 ~ 95%) 2.79 分.

10

【0481】

ステップH: 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-ベンジル}-尿素(8s-1): メタンスルホン酸無水物(12mg、0.070mmol)をアルコール(7s)(24mg、0.050mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(20mg、0.15mmol)の溶液に室温で加えた。この溶液を1時間攪拌した。ジメチルアミン(2.0M THF溶液、0.25mL、0.50mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。更にジメチルアミンを加え(2.0M THF溶液、0.25mL、0.50mmol)、反応物を更に2日攪拌した。次いで、この混合物をCHCl₃と水に分配した。水層を1回CHCl₃で抽出した。有機層を混合し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、1%Et₃Nを含む5%MeOH/CH₂Cl₂を用いてシリカゲルで精製し、所望の化合物(8s-1)(11mg、収率43%)を暗色泡状物として得た。

20

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 503 (M+H)⁺; HPLC (5 ~ 95%) 2.59 分.

30

【0482】

ステップI: 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2-[1-(3-イソプロピルアミノプロピル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-ベンジル}-尿素(8s-2): メタンスルホン酸無水物(18mg、0.11mmol)をアルコール(7s)(36mg、0.076mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(29mg、0.23mmol)の溶液に室温で加えた。この溶液を1時間攪拌した。イソプロピルアミン(0.13mL、1.50mmol)を加え、反応物を室温で60時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除いた。粗生成物を1%Et₃N含有5%MeOH/CH₂Cl₂を用いてシリカゲルで精製し、次いでCH₃CN/H₂Oを用いてC₁₈シリカで精製し、所望の化合物(8s-2)(8mg、収率20%)を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17-7.16 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.52 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 517 (M+H) $^+$; HPLC (5 ~ 95%) 2.61 分。

【0483】

10

(実施例 94)

1- (5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -3- [5-フルオロ-2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ) -ベンジル] 尿素 (7t-1) 及び 1- [5-tert-ブチル-2- (4-クロロフェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -3- [5-フルオロ-2- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ) -ベンジル] 尿素 (7t-2) の調製

図 44 に化合物 7t-2 の合成のための反応スキームを示す。

【0484】

ステップ A: 5-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール (2t) : 6-メトキシインダゾール (1t) (5 g, 33.75 mmol; Tet Lett., 43 (15) : 2695 (2002) 参照) の DMF (200 mL) 溶液を、炭酸カリウム (6.06 g, 43.87 mmol) を用いて室温で処理した。15 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (2.33 mL, 37.12 mmol) を加えた。得られた混合物を 110℃ で 18 時間加熱した。LC は、少量の出発物質が残っていることを示した。更にヨウ化メチルを加えて (2.33 mL)、更に 18 時間攪拌を続けた。LC は、2 : 1 の N1 対 N2 のアルキル異性体の混合物であることを示した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を DCM に溶かし、1N HCl で洗浄した。有機層を 1PS のろ紙で濾過し、真空中で蒸発し、Biotage で 4 : 3、3 : 1 ヘキサン/Et₂O を用いて精製した。所望の併合画分 (N1 異性体) を真空中で蒸発し、所望の生成物 (2t) を黄色油状物として得た (2.57 g; 47%)。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 163 (M+H) が検出された。

【0485】

40

ステップ B: 1-メチル-1H-インダゾール-5-オール (3t) : (2t) (0.99 g, 6.1 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に、AlCl₃ (2.44 g, 18.3 mmol) を室温に加えると、紫に着色した混合物を形成した。20 分の還流後、オリーブ色に着色した混合物を形成した。この混合物を 2 時間還流し、室温に冷却し、氷水浴に注いだ。不溶性固体を濾過により回収した (398 mg)。ろ液を DCM で抽出し、1PS のろ紙で濾過し、真空中で蒸発させ、(1 : 9) 次いで (3 : 7) の Et₂O/DCM、最終的に (1 : 1) DCM/Et₂O を用いて Biotage で精製した。生成物の画分を真空中で蒸発させ、化合物 (3t) を茶色泡状物として得た (122 mg)。全収量は 520 mg (58%) であった。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 149 (M+H) が検出された。

【0486】

ステップC：5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリル (4 t) : (3 t) (0.70 g, 4.74 mmol) のDMF (50 mL) 溶液を0℃に冷却し、60重量%の水素化ナトリウム (0.28 g, 7.11 mmol) で処理した。室温で20分間攪拌した後、フッ化アリール (0.79 g, 5.69 mmol) を0℃に加えた。反応混合物を室温に加熱して、1時間攪拌した。次いで、混合物を0℃で冷却し、水 (50 mL) で処理し、 Et_2O (3×150 mL) で抽出し、混合有機層を水 (2×20 mL)、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させて油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 2 : 3 ; 昇温したトルエン及びDMF混合物中でロード) により精製した。所望の画分を真空中で蒸発させ、トルエンと共沸させた。化合物 (4 t) 1.09 g (単離収率86%) を白色結晶として得た。

10

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 268 (M+H) が検出された。

【0487】

ステップD：5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジルアミン塩酸塩 (5 t) : (4 t) (0.32 g, 1.22 mmol) のMeOH (20 mL) 溶液を窒素でパージし、20% Pd(OH)₂/C触媒 (15重量%、180 mg)、次いで濃HCl (0.3 mL, 3.6 mmol) で処理した。更に窒素をパージした後、水素を含むバルーンをフラスコの上部に配置した。室温で18時間攪拌した後、LCはもはや出発物質を示さなかった。触媒をシリカゲル/セライト/砂の充填物を通して濾過し、MeOHで洗浄した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をエーテルで同時蒸発させた。得られた淡黄色泡状物 (5 t) 0.34 g (単離収率91%) を N_2 下で貯蔵した。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 272 (M+H) が検出された。

40

【0488】

ステップE：1-(5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル] 尿素 (7 t-1) : (5 t) (70 mg, 0.23 mmol) のDMF (

50

1 mL) 溶液を、対応するカルバメート (6 t-1) (100 mg、0.25 mmol)、次いでDIEA (99 μ L、0.57 mmol) で処理した。この混合物を、窒素パージ下、80 °Cで18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をDCMに溶かして、1N HClで洗浄した。この橙色層を1PSのろ紙で濾過し、真空中で蒸発させ、油状物を得て、それをシリカゲルSep Pakカートリッジで10:1 DCM/Et₂Oを用いて溶離して精製した。所望の画分を真空中で蒸発させ、所望の化合物 (7 t-1) を淡黄色油状物として得た (80 mg; 単離収率67%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H) が検出された。

10

【0489】

ステップF: 1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル] 尿素 (7 t-2): (5 t) (74 mg、0.57 mmol) のDMF (1 mL) 溶液を、対応するカルバメート (6 t-2) (110 mg、0.25 mmol)、次いでDIEA (99 mL、0.57 mmol) で処理した。この混合物を、窒素パージ下、80 °Cで18時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をDCMに溶かし、1N HClで洗浄した。有機層を1PSのろ紙で濾過し、真空中で蒸発させて油状物を得て、それをシリカゲルSep Pakカートリッジで、(10:1) DCM/Et₂Oを用いて溶離して精製した。所望の画分を真空中で蒸発させ、所望の化合物 (7 t-2) を淡黄色油状物として得た (80 mg; 単離収率64%)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 547 (M+H) が検出された。

30

【0490】

以下の化合物は、同様の方法で合成された。

【0491】

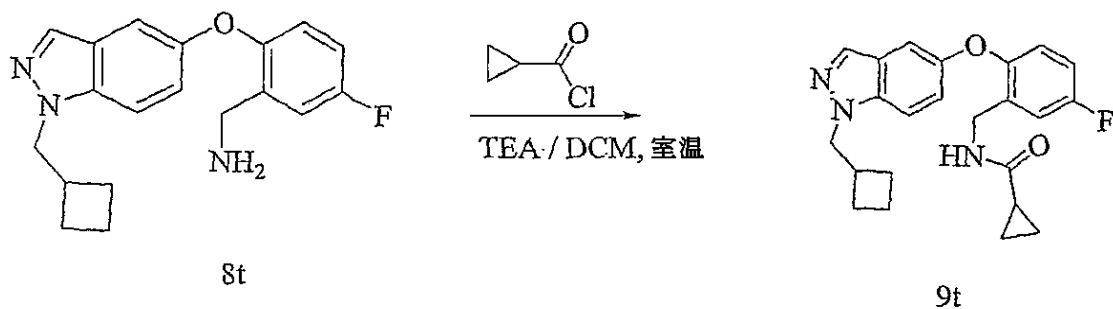
(実施例95)

シクロプロパンカルボン酸 2-(1-シクロブチルメチル-1H-インダゾール)-5-フルオロベンジルアミド (9 t) の調製

40

【0492】

【化 3 4】



10

【0 4 9 3】

(8t) (20 mg、0.06 mmol; 実施例 94 のステップ A～E のように調製) の DCM (0.5 mL) 溶液を、塩基 (13 μ L、0.09 mmol)、次いでシクロプロパンカルボニルクロリド (6 μ L、0.07 mmol) を用いて、窒素パージ下、室温で処理した。この混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、シリカゲル Sep Pak カートリッジで、(10:1) DCM-Et₂O を用いて溶離して精製した。所望の画分を真空で蒸発させ、生成物 (9t) 10.2 mg (単離収率 42%) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI+) m/z 394 (M+H) が検出された。

【0 4 9 4】

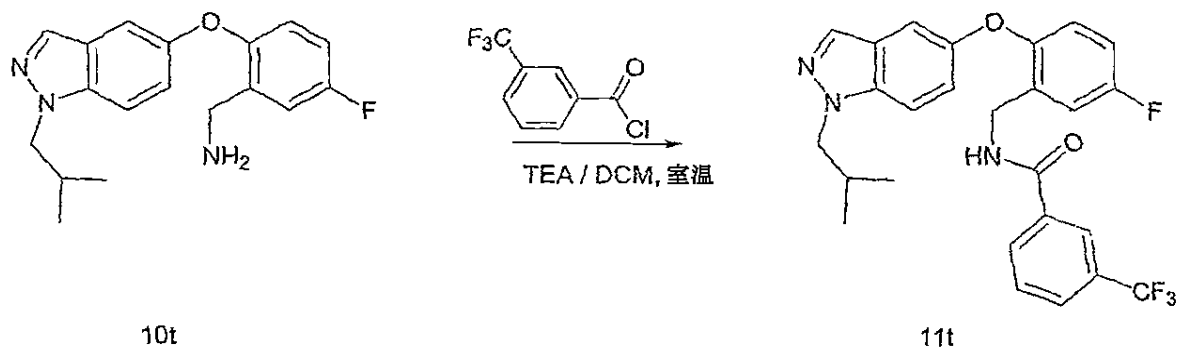
20

(実施例 96)

N-[5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-
-ベンジル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド (11t) の調製

【0 4 9 5】

【化 3 5】



30

【0 4 9 6】

化合物 (10t) (14 mg、0.05 mmol; 実施例 94 のステップ A～E のように調製) の DCM (0.5 mL) 溶液を、塩基 (11 μ L、0.06 mmol)、次いで 3-トリフルオロメチルベンズイルクロリド (12 mg、0.075 mmol) を用いて窒素パージ下、室温で処理した。この混合物を、室温で 18 時間攪拌し、次いでシリカゲル Sep Pak カートリッジで、(10:1) DCM-Et₂O を用いて溶離して精製した。所望の画分を真空で蒸発させ、生成物 (11t) 16.6 mg (単離収率 53%) を黄色油状物として得た。

40

¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)
が検出された。

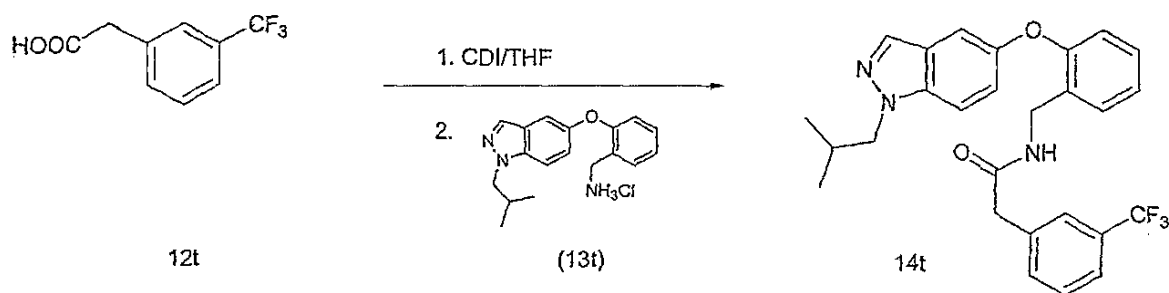
【0497】

(実施例97)

N-〔2-〔1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ〕-ベンジル〕-2-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-アセトアミド (14t) の調製

【0498】

【化36】



【0499】

N-〔2-〔1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ〕-ベンジル〕-2-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-アセトアミド (14t) の調製

(3-トリフルオロメチルフェニル)酢酸 (12t) (10mg、0.051mmol) の THF (0.5mL) 溶液を、室温で 1, 1-カルボニルジイミダゾール (CDI、9mg、0.055mmol) を用いて処理した。室温で 18 時間攪拌した後、窒素パージ下、ベンジルアミン (13t) (17mg、0.05mmol；実施例94のステップ A～E のように調製) を室温に加えた。更に 18 時間攪拌を続けた。溶媒を真空で除去し、残渣を DCM に溶かし、シリカゲル Sep Pak カートリッジで、(10:1) DCM-Et₂O を用いて溶離して精製した。所望の画分を真空で蒸発させ、生成物 (14t) を淡黄色油状物として得た (10mg；単離収率 42%)。MS (ESI+) *m/z* 482 (M+H) が検出された。

【0500】

(実施例98)

5-tert-ブチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 5-フルオロ-2-〔1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ〕-ベンジルアミド (16t) の調製

【0501】

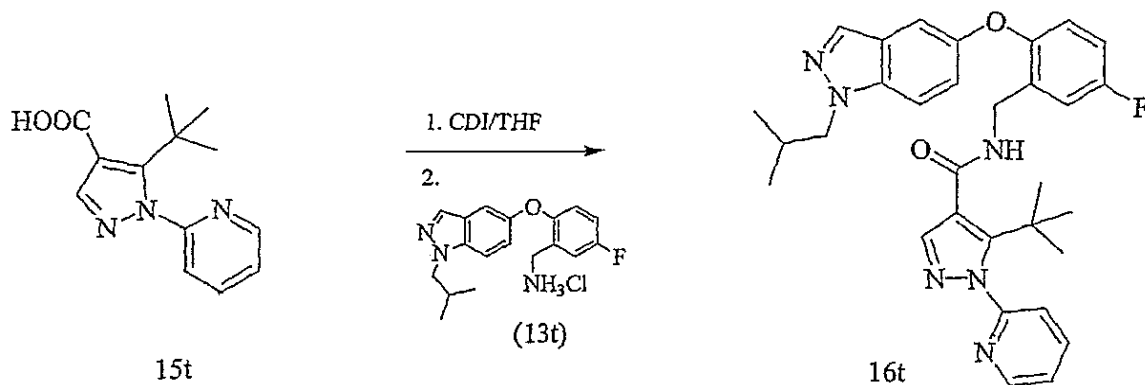
10

20

30

40

【化 3 7】



10

【0502】

5-tert-ブチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (15t) (12mg、0.05mmol) の THF (0.5mL) 溶液を、1,1-カルボニルジイミダゾール (CDI、9mg、0.05mmol) を用いて室温で処理した。室温で18時間攪拌した後、窒素パージ下、ベンジルアミン (13t) (15mg、0.05mmol；実施例94のステップA～Eのように調製) を室温に加えた。更に18時間攪拌を続けた。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を DCM に溶かし、シリカゲル Sep Pak カートリッジで、2～10%の MeOH の DCM 溶液を用いて溶離して精製した。所望の画分を真空中で蒸発させ、生成物 (16t) 5.2mg (単離収率23%) を黄色油状物として得た。MS (ESI+) m/z 541 (M+H) が検出された。

20

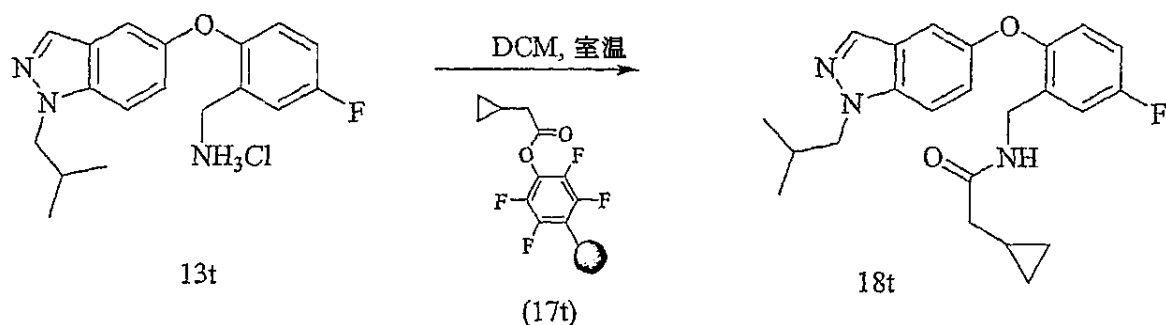
【0503】

(実施例99)

2-シクロプロピル-N-[5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-アセトアミド (18t) の調製

【0504】

【化 3 8】



30

【0505】

化合物 (13t) (15mg、0.05mmol；実施例94のステップA～Eのように調製) の DCM (0.5mL) 溶液を、対応するTFP酸 (17t) (1mmol/g) に室温に加えた。この混合物を、18時間振とうさせた。樹脂を DCM で洗浄した。混合画分を真空中で濃縮し、シリカゲル Sep Pak カートリッジで (10:1) DCM-Et₂O を用いて溶離して精製した。所望の画分を真空中で蒸発させ、生成物 (18t) を黄色油状物として得た (12.6mg；単離収率66%)。MS (ESI+) m/z 400 (M+H) が検出された。

40

【0506】

(実施例100)

3-クロロ-N-[5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-ベンズアミド (20t) の調製

50

【化 3 9】



20

【化 4 0】

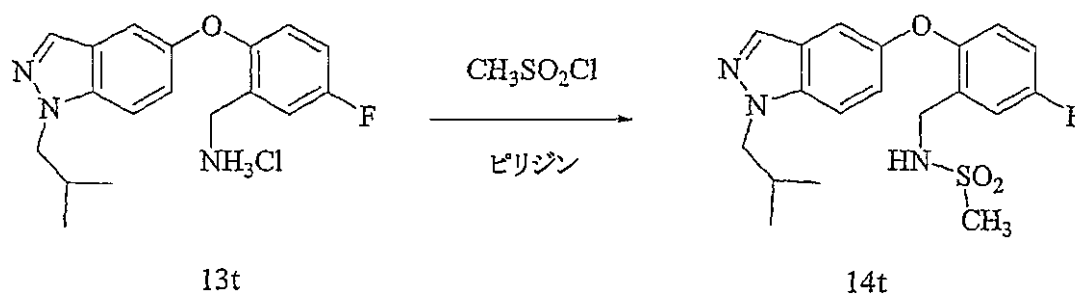


40

50

【0513】

【化41】



10

【0514】

化合物(13t)(15mg、0.043mmol;実施例94のステップA～Eのように調製)のピリジン(0.5mL)溶液を、メタンスルホニルクロリド(4μL、0.05mmol)を用いて窒素パージ下、室温で処理した。この混合物を、室温で18時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、DCMに溶かし、1N HClで洗浄した。有機層を1PSのろ紙で濾過し、真空で濃縮し、シリカゲルSep Pakカートリッジで、(10:1)DCM-Et₂Oを用いて溶離して精製した。所望の画分を真空で蒸発させ、黄色油状物(22t)13.1mg(単離収率78%)を得た。MS(ESI+)m/z 392(M+H)が検出された。

20

【0515】

(実施例103)

5-フルオロ-2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル(26t)の調製

図45に化合物26tの合成のための反応スキームを示す。

【0516】

ステップA: 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル(23t): 2,5-ジフルオロベンゾニトリル(14.9g、107mmol)及びベンジルアルコール(11.1mL、11.6g、107mmol)をDMF(330mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(油中60%、6.40g、161mmol)を、0℃でこの溶液に加え、反応混合物を室温に昇温させた。室温で1時間攪拌した後、反応溶液を0℃に冷却し、水(330mL)をこの溶液に徐々に加えた。この混合物を分液漏斗に加え、Et₂O 500mLで3回抽出した。混合有機層を水100mLで2回、ブラインで1回洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過後、この溶液を減圧濃縮し、淡黄色の粗固体を得た。この粗固体をMeOH(500mL)に溶解した。この溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム(10%)担持活性炭を加えた。窒素ガスを水素ガスで置換し、反応混合物を室温で攪拌した(反応が30分で進行しなかった場合は、パラジウム担持炭素をろ別し、再度行った)。2時間攪拌した後、パラジウム担持炭素をろ別して、MeOHで洗浄した。この溶液を減圧濃縮し、淡黄色固体を得た。この固体を、ヘキサン(10mL)を添加し、ついで0℃に冷却することにより熱トルエン(100mL)から再結晶させた。得られた白色針状物を1:1のトルエン及びヘキサンの混合物で洗浄した(7.23g、収率49%)。母液を濃縮し、シリカゲルでEt₂O/ヘキサン(2:3~1:1)を用いて精製し、所望の化合物(23t)を得た(6.94g、収率47%)。2ステップで全14.2g(収率96%)であった。

30

40

¹HNMR (400

MHz, d₆-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, J= 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.6, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H) ppm.

50

【0517】

ステップB：5-フルオロ-2-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-ベンゾニトリル(24t)：中間体(23t)(10.0g、72.9mmol)、4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロベンゼン(13.6g、87.5mmol)及び炭酸カリウム(11.1g、80.2mmol)を、ジメチルアセトアミド(DMA 400mL)に溶解し、次いでこの混合物を激しい攪拌下で100℃に加熱した。16時間攪拌した後、この反応混合物を室温に冷却し、次いで水400mLをこの混合物に加えた。この混合物をEt₂O 500mLで3回抽出した。混合有機層を100mLの水で3回、ブラインで1回洗浄した。次いでこの溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた橙色粗固体を昇温させた(約50℃)ヘキサン100mL及び更にヘキサン(非加熱)400mLで洗浄し、淡黄色固体を得た(16.4g)。この橙色ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルで、Et₂O/ヘキサン(1:4~1:3)を用いて精製し、僅かに橙色固体を得、これをEt₂O及びヘキサン(1:3)の混合液で洗浄した(1.2g)。淡黄色固体の2つのバッチを合わせて化合物(24t)を得た(17.6g、収率89%)。

10

¹HNMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm.

20

【0518】

ステップC：2-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-5-フルオロベンゾニトリル(25t)：中間体(24t)(14.3g、mmol)及び亜鉛粉(17.2g、263mmol)をMeOH/THF(1:1、125mL)の混合溶媒に懸濁させ、飽和NH₄Cl(125mL)を加えた。この反応混合物を昇温させた。亜鉛懸濁液中で顕著な変化があった。この反応を10分間で終了した。反応混合物をシリカ充填物を通して濾過し、EtOAc及び飽和NaHCO₃で希釈した。各層に分離し、混合有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣(25t)は、NMRスペクトルで十分純粋であった。

30

¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.83 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.06 (s, 3H) ppm.

【0519】

ステップD：5-フルオロ-2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル(26t)：中間体(25t)(13.2g、54.5mmol)及びNH₄BF₄をAcOHと水(2:1)との混合溶媒550mLに溶解し、0℃に冷却した。濃HCl(12N、23mL、272mmol)及びNaNO₂(4.14g、59.9mmol)を0℃でこの溶液に加え、次いでこの混合物を室温に加熱し、攪拌した。3時間攪拌した後、この溶液を減圧濃縮し、トルエンで4回共沸させて乾燥させ、淡黄色の粗固体を得た。この固体をEtOAc 600mLに溶解し、KOAcをこの溶液に加え、次いでこの混合物を室温で攪拌した。30分で、黄色溶液がオレンジ色になり、更に攪拌した。一晚攪拌した後、橙色懸濁液を濾過し、EtOAcで数回洗浄したところ、1000mLの合計体積となった。有機溶液を分液漏斗に移し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた橙色粗固体をシリカゲルで、EtOAc/ヘキサン(1:2~1:1)を用いて精製し、橙色固体(13.2g)を得た。これをトルエンで洗浄した。このオレンジ色に着色したトルエン溶液を濃縮し、トルエ

40

50

ンで再び洗浄した。同じトルエン洗浄操作を繰り返すことにより、化合物（26 t）を僅かにオレンジ色に着色した固体として得た（11.7 g、2ステップで収率84%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 9.4, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H) ppm.

【0520】

10

(実施例104)

3-(5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-1-メチル尿素(28 t)の調製

図46に化合物28 tの合成のための反応スキームを示す。

【0521】

ステップA: 5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジルアミン塩酸塩(5 t): 中間体(4 t) (1.13 g, 4.23 mmol; 実施例94のステップA~Cのように調製)をメタノール(50 mL)に溶解し、水酸化パラジウム(20%)担持活性炭(0.50 g, 0.71 mmol)を窒素雰囲気下、この溶液に加えた。濃HCl(12 N, 5.0 mL, 60 mmol)の添加後、この混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した(18時間)。この混合物を濾過し、水酸化パラジウムをMeOHで洗浄した。蒸発後、粗残渣をトルエン及びEtOHの混合物で共沸させて乾燥させ、化合物(5 t)を白色粉末として得た(1.29 g、収率99%)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 74.8, 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 195.1, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm.

30

【0522】

ステップB: [5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(26 t): 中間体(5 t) (134 mg, 0.43 mmol)を CH_2Cl_2 (5 mL)に溶解し、この溶液にジイソプロピルエチルアミン(151 μL , 112 mg, 0.87 mmol)及びジtert-ブチルジカルボネート(94.7 mg, 0.43 mmol)を加えた。一晩攪拌した後(12時間)、この反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、0.2 N HCl(5 mL)、飽和 NaHCO_3 (5 mL)及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して黄色の粗油状物を得た。これをシリカゲルで、EtOAc/ヘキサン(1:2)を用いて精製し、生成物(26 t)を無色油状物として得た(150 mg、収率93%)。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.87 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 5.09 (br, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) ppm.

【0523】

ステップC: [5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-

50

シ)ーベンジル]ーメチルカルバミン酸ーtertーブチルエステル(27t):中間体(26t)(50mg、0.135mmol)をDMF(2mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(60%、8.1mg、0.20mmol)及びヨウ化メチル(42μL、95.5mg、0.67mmol)を0℃でこの溶液に加え、次いでこの混合物を室温に昇温させた。1時間攪拌した後、この混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、エーテル30mLで3回抽出した。混合有機層を水5mLで2回、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。淡黄色の残渣をシリカゲルで、EtOAc／ヘキサン(1:2)を用いて精製し、化合物(27t)を無色油状物として得た(52mg、定量的)。

10

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 0.4H), 7.33 (s, 0.6H), 7.11 (s, 0.6H), 7.08 (s, 1.4H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1), 6.81-6.73 (m, 1H), 4.49 (s, 0.8H), 4.45 (s, 1.2H), 4.04 (s, 3H), 2.89 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 1.45 (s, 3.6H), 1.41 (s, 5.4H) ppm.

【0524】

ステップD: 3ー(5ーtertーブチルー2ーポートリルー2Hーピラゾールー3ーイル)ー1ー[5ーフルオロー2ー(1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイルオキシ)ーベンジル]ー1ーメチルー尿素(28t):中間体(27t)(52mg、0.135mmol)をCH₂Cl₂(2mL)に溶解し、TFA(1mL)を室温でこの溶液に加えた。1時間攪拌した後、この反応溶液を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。この淡黄色の粗油状物をDMA(2mL)に溶解した。カルバメート(6tー1)及びジイソプロピルエチルアミンをこの溶液に加え、封管内で80℃に加熱した。16時間攪拌した後、反応混合物をEt₂O(50mL)で希釈し、5mLの水で3回及びブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン 1:1)により精製し、化合物(28t)を白色泡状物として得た(63.8mg、2ステップで収率87%)。

20

30

¹HNMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

40

【0525】

(実施例105)

1ー(5ーtertーブチルー2ーポートリルー2Hーピラゾールー3ーイル)ー3ー[5ーフルオロー2ー(1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイルオキシ)ーベンジル]ー1ーメチル尿素(32t)の調製

図47に化合物32tの合成のための反応スキームを示す。

【0526】

ステップA: [5ーフルオロー2ー(1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイルオキシ)ーベンジル]ー(4ーメトキシベンジル)ーアミン(29t):中間体(5t)(1

50

36 mg、0.442 mmol；実施例106のステップAのように調製）をEtOAc（100 mL）に溶解し、飽和NaHCO₃で中和し、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて遊離アミンを得た。この遊離アミンを1, 2-ジクロロエタン（5 mL）に溶解し、この溶液に室温でp-アニスアルデヒドを加えた。2時間攪拌した後、この溶液を減圧下で蒸発させた。残渣をMeOH（5 mL）に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウムを加えた。0℃で40分攪拌した後、この反応混合物を0℃で数滴の酢酸で急冷し、次いでこの反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc（50 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させて粗油状物を得た。これをシリカゲルで、1% Et₃Nを含むEtOAc／ヘキサン（1：1）を用いて精製し、化合物（29 t）を無色油状物として得た（139 mg、収率80%）。

10

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H) ppm.

【0527】

20

ステップB：3-（5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イル）-1-〔5-フルオロ-2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル〕-1-（4-メトキシベンジル）-尿素（30 t）：中間体（29 t）（135 mg、0.354 mmol）、トリクロロエチルカルバメート（6 t-1）（154 mg、0.379 mmol）及びジイソプロピルアミン（120 μL、89 mg、0.69 mmol）をDMA（5 mL）に溶解し、80℃に加熱した。80℃で12時間攪拌した後、この反応混合物を室温に冷却し、エーテル（50 mL）で希釈し、水5 mLで3回及びブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルで、EtOAc／ヘキサン（2：3）を用いて精製し、化合物（30 t）を無色油状物として得た（180 mg、収率83%）。

30

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 8H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

【0528】

40

ステップC：1-（5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イル）-3-〔5-フルオロ-2-（1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ）-ベンジル〕-3-（4-メトキシベンジル）-1-メチル尿素（31 t）：中間体（30 t）（150 mg、0.23 mmol）をDMF（2 mL）に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム（油中60%、14 mg、0.36 mmol）及びヨウ化メチル（73.8 μL、168 mg、1.19 mmol）をこの溶液に0℃に加え、反応混合物を0℃で1時間かけて加えた。反応混合物を0℃で水5 mLを加えて急冷し、次いでEt₂O 50 mLで3回抽出した。混合有機層を水5 mLで2回及びブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。この残渣をシリカゲルで、EtOAc／ヘキサン（1：2）を用いて精製し、化合物（31 t）を淡黄色アモルファスとして

50

得た (134 mg、収率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H),
7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 7.00-6.81
(m, 6H), 6.80-6.60 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (s,
3H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.23 (s, 9H) ppm.

【0529】

ステップD: 1-(5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-1-メチル尿素 (32 t): 中間体 (31 t) (85 mg、0.131 mmol) を 2% (v/v) アニソールのトリフルオロ酢酸溶液 5 mL に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。蒸発後、粗残渣を EtOAc (80 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ で中和し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗油状物をシリカゲルで、EtOAc/ヘキサン (2:3) を用いて精製し、化合物 (32 t) を白色アモルファスとして得た (68.6 mg、収率 99%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s,
1H), 7.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz,
2H), 7.07 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.20-6.96 (m, 1H), 6.93 (td, $J = 8.6$, 3.1 Hz,
1H), 6.85 (td, $J = 8.6$, 3.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.6$, 4.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H),
5.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.8 H), 5.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 0.2H), 4.48-4.26 (m, 2H), 4.05 (s,
3H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (s, 2.4H), 2.32 (s, 0.6H), 1.36 (s, 1.8H), 1.29 (s, 7.2H)
ppm.

【0530】

(実施例 106)

1-(5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-5-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (4u) の調製

図 48 に化合物 4u の合成のための反応スキームを示す。

【0531】

ステップA: 5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズニトリル (23 t): 2,5-ジフルオロベンズニトリル (14.9 g、107 mmol) 及びベンジルアルコール (11.1 mL、11.6 g、107 mmol) を DMF (330 mL) に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム (油中 60%、6.40 g、161 mmol) を 0℃でこの溶液に加え、反応混合物を室温に昇温させた。室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を 0℃に冷却し、水 (330 mL) をこの溶液に徐々に加えた。この混合物を、分液漏斗に移し、Et₂O 500 mL で 3 回抽出した。混合有機層を水 100 mL で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、この溶液を減圧濃縮し、淡黄色の粗固体を得た。粗固体を MeOH (500 mL) に溶かした。この溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム (10%) 担持活性炭を加えた。窒素ガスを水素ガスで置換して、反応混合物を室温で攪拌した (反応が 30 分で進行しなかった場合は、Pd/C をろ別して、反応を再び行った)。2 時間攪拌した後、パラジウム担持炭素をろ別して、MeOH で洗浄した。この溶液を減圧濃縮して、淡黄色固体を得た。この固体を、ヘキサン (10 mL) を添加し、ついで

0℃に冷却することにより熱トルエン（100 mL）から再結晶させた。得られた白色針状物をトルエンとヘキサンの1：1混合物で洗浄した（7.23 g、収率49%）。母液を濃縮し、シリカゲルで、Et₂O／ヘキサン（2：3～1：1）を用いて精製し、所望の化合物（23 t）を得た（6.94 g、収率47%）。2ステップで全14.2 g（収率96%）であった。

¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, J= 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.6, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H) ppm.

【0532】

ステップB：5-フルオロ-2-（4-メチル-5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ）-ベンズニトリル（1 u）：中間体（23 t）（1.78 g、13.0 mmol）、2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン（2.31 g、13.0 mmol）及び炭酸カリウム（1.80 g、13.0 mmol）をDMF（120 mL）に溶解した。この混合物を60℃に昇温させたところ、無色溶液が10分で青色に変わった。60℃で16時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、次いでEt₂O 100 mLで希釈した。無機沈殿物を濾過により除去し、Et₂Oで洗浄した。合わせた有機溶液（全600 mL）を分液漏斗に移し、水60 mLで3回、ブラインで1回洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、次いで減圧濃縮して茶色の粗固体を得た。この粗固体をMeOH（240 mL）に溶解した。この溶液に窒素雰囲気下、パラジウム（10%）担持活性炭を加えた。窒素ガスを水素ガスに置換して、この反応混合物を室温で攪拌した（反応が30分で進行しなかった場合は、Pd/Cをろ別して、反応を再び行った）。1.5時間攪拌した後、パラジウム担持炭素をろ別して、MeOHで洗浄した。この溶液を減圧濃縮して、淡黄色固体を得た。粗化合物をシリカゲルで、EtOAc／ヘキサン（1／1～3／2）を用いて精製し、（1 u）を白色固体として得た（2.21 g、2ステップで収率70%）。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.33 (ddd, J= 7.8, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.23 (s, 0H), 7.15 (ddd, J= 9.3, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm.

【0533】

ステップC：5-フルオロ-2-（1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イルオキシ）-ベンズニトリル（2 u）：中間体（1 u）（0.25 g、1.03 mmol）及びNH₄BF₄（0.22 g、2.06 mmol）を10 mLのAcOH／水（2：1）混合溶媒に溶解し、0℃に冷却し、次いで濃HCl（0.43 mL、5.16 mmol）及びNaNO₂（0.078 g、1.13 mmol）をこの溶液に0℃に加えた。硝酸ナトリウムを加えると、すぐに溶液の色が黄色に変化した。次いで、反応混合物を室温に昇温させた。2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、トルエンで3回共沸させて水を除き、淡黄色の粗固体を得た。この固体をEtOAc 10 mLに溶かし、この溶液にKOAcを加えた。30分で懸濁液の色が濃橙色に変化し、次いで更に1時間攪拌した。白色無機塩をろ別し、EtOAcで洗浄した。合わせたろ液をEtOAcで全量が100 mLになるように希釈し、分液漏斗に移し、飽和NaHCO₃（10 mL）及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、濃橙色に着色した固体を得た。粗固体をシリカゲルで、EtOAc／ヘキサン（2：3）を用いて精製し、橙黄色に着色した固体（2 u）を得た（0.23 g、2ステップで収率88%）。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H) ppm.

【0534】

ステップD：5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イルオキシ)-ベンズニトリル(3u)：中間体(2u)(0.23g)をDMF(9mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(油中60%、0.054g、1.36mmol)及びヨウ化メチル(0.28mL、642mg、4.52mmol)を0℃でこの溶液に加え、次いで反応混合物を1時間、0℃で攪拌した。この混合物を水10mLで急冷し、エーテル30mLで3回抽出した。混合有機層を水5mLで2回、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状残渣をシリカゲルで、EtOAc/ヘキサン(1：1)を用いて精製し、無色油状物(3u)を得た(0.124g、収率51%)。

10

¹HNMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.17 (s, 3H) ppm.

20

【0535】

ステップE：1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イルオキシ)-ベンジル]-尿素(4u)：中間体(3u)を10mLのMeOHに溶解し、次いで濃HCl(12N、1.0mL、12mmol)及びパラジウム(10%)担持活性炭をこの溶液に加えた。この混合物を水素雰囲気下で攪拌した。24時間攪拌した後、パラジウム担持活性炭をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン及びエタノールの混合物で数回共沸させて乾燥させ、粗アミン塩酸塩を得た。この粗塩をDMF 5mLに溶解した。ジイソプロピルエチルアミン及びトリクロロエチルカルバメート(4u)をこの溶液に加え、80℃に加熱した。16時間攪拌した後、減圧下でDMFを除去し、残渣をEtOAc 50mLで希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗油状物を分取TLCで、EtOAc/ヘキサン(2：1)、次いで100%CH₂Cl₂を用いて精製し、無色油状物(4u)を得た(9.0mg、収率4%)。

30

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H),

7.24 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.91 (td, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.46 (br, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm.

40

【0536】

(実施例107)

1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素(7v)及び1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素

50

(8v) の調製

図49に化合物7v及び8vの合成のための反応スキームを示す。

【0537】

ステップA：5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-ベンゾニトリル(3v)：3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-オール(1v)(合成の参考として、Indian J. Chem. Sect. B; 19:571~575(1980)参照)(1.58g、10.6mmol)及び2,5-ジフルオロベンゾニトリル(2v)(1.47g、10.6mmol)を炭酸カリウム(1.46g、10.6mmol)を15mLの乾燥DMAに溶解した溶液と混合した。この反応物を100℃の温浴で6時間加熱した。この反応物を冷却し、EtOAc(200mL)で希釈し、水、NH₄Cl、NaHCO₃及びブラインで3回洗浄した。有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ、70~80%CH₂Cl₂/ヘキサン)により精製し、化合物(3v)を得た(1.65g、収率58%)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); MS (ESI+). m/z 269 (M+H) が検出された。

20

【0538】

ステップB：2-(3-ブロモメチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-5-フルオロベンゾニトリル(4v)：5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-ベンゾニトリル(3v)(0.87g、3.2mmol)、N-ブロモスクシンイミド(0.82g、4.6mmol)、過酸化ベンゾイル(0.12g、0.49mmol)及びo-ジクロロベンゼン(6mL)を15mLの圧力管で混合した。この混合物を攪拌し、150℃の温浴で加熱した。2.5時間後、この反応物を冷却し、残渣を直接カラムクロマトグラフィー(シリカ、70%CH₂Cl₂/ヘキサン)により精製したところ、化合物(4v)(0.29g、収率26%)に加え、回収した出発物質(3v)(0.57g、65%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H).

【0539】

ステップC：5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-ベンゾニトリル(5v)：2-(3-ブロモメチルベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ)-5-フルオロベンゾニトリル(4v)(0.295g、0.850mmol)をジクロロメタンに溶解し、ピロリジンを滴下した(0.18g、2.5mmol)。2時間後、反応物を濃縮し、NaHCO₃(15mL)とEtOAc(30mL)に分配した。水相をEtOAcで抽出し、有機画分を混合し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、化合物(5v)を得た(0.27g、94%)。これを更に精製することなく用いた。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.62 (s, 4H), 1.82 (s, 4H); MS (ESI+) m/z 338 (M+H)

が検出された。

【0540】

ステップD: 5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (6v) : 5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンゾニトリル (5v) (0.20 g, 0.59 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、0℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウムの THF (1.0 mL, 1.0 mmol) 溶液をゆっくり加え、反応物を室温に昇温させた。1時間後、この反応物を0℃に冷却し、追加分の LAH の THF 溶液を加えた (0.9 mL, 0.9 mmol)。この反応物を20分間攪拌した。次いで、ガスの発生が止まるまで、0℃で硫酸ナトリウム10水和物を分割して加えることによりこの反応物を急冷した。THFを加え、この混合物をセライトで濾過し、EtOAcで溶離した。この溶液を濃縮して、5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (6v) (0.15 g) を得て、これを次のステップで更に精製することなく用いた。MS (APCI+) m/z 342 (M+H) が検出された。

【0541】

ステップE: 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (7v) : 5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (6v) (50 mg, 0.15 mmol)、(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル (a) (68 mg, 0.21 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL, 0.22 mmol) を DMF (1.5 mL) 中で混合し、85℃で3時間加熱した。この反応物を冷却し、真空で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、4% MeOH/ CH_2Cl_2 /0.5% Et₃N) により精製し、1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (7v) を得た (30 mg, 39%)。

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03-6.80 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.61 (s, 4H), 1.81 (s, 4H), 1.26 (s, 9H); MS

(APCI+) m/z 521 (M+H) が検出された ; HPLC (5~95%) 2.61 分。

【0542】

ステップF: 1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (8v) : 5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (6v) (50 mg, 0.15 mmol)、(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸2,2,2-トリフルオロ

エチルエステル (b) (75 mg、0.18 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.22 mmol) を DMF (1.5 mL) 中で混合し、85 °C で 3 時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、40 ~ 60 % EtOAc / ヘキサン / 0.25 % Et₃N) により精製し、1-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (8v) を得た (30 mg、収率 34%)。

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (s, 4H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 597 (M+H) が検出された, HPLC (5 ~ 95%) 2.93 分.

10

【0543】

(実施例 108)

1-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (10v) の調製

20

図 50 に化合物 10v の合成のための反応スキームを示す。

【0544】

ステップ A: 5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (9v): 5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンゾニトリル (3v) (84 mg、0.31 mmol; 実施例 108 に記載したように調製) を THF (3 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。水素化アルミニウムリチウムの THF (0.35 mL、0.35 mmol) 溶液をゆっくり加え、この反応物を室温に昇温させた。1 時間後、ガスの発生が止まるまで、0 °C で硫酸ナトリウム水和物を分割して加えることにより、この反応物を急冷した。THF を加え、この混合物をセライトで濾過し、EtOAc で溶離した。この溶液を濃縮し、粗生成物 (9v) を得た (66 mg)。これを更に精製することなく用いた。

30

【0545】

ステップ B: 1-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジル]-尿素 (10v): 5-フルオロ-2-(3-メチル-ベンゾ [d] イソオキサゾール-6-イルオキシ)-ベンジルアミン (9v) (60 mg、0.22 mmol)、(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル (12v) (89 mg、0.22 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.058 mL、0.33 mmol) を DMF (2 mL) 中で混合し、75 °C で 3 時間攪拌した。この反応物を冷却し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、30 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、化合物 (10v) を得た (90 mg、収率 77%)。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 528 ($M+H$) が検出された, HPLC (5 ~ 95%) 3.49 分.

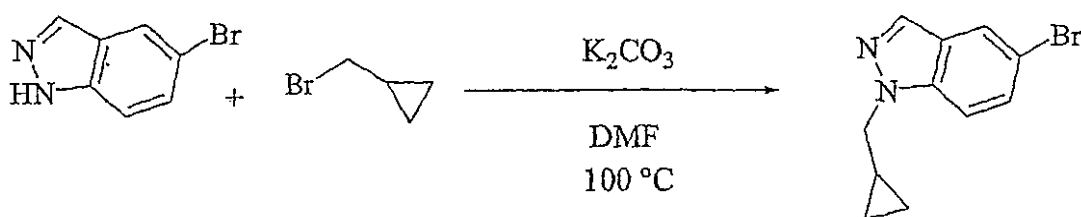
【0546】

(実施例109)

5-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾールの調製

【0547】

【化42】



【0548】

5-ブロモインダゾール (15 g、76.1 mmol) 及び (ブロモメチル) シクロプロパン (8.12 mL、83.7 mmol) を 75 mL の DMF に溶かした溶液に、 K_2CO_3 (16 g、114.0 mmol) を加えた。この混合物を 105°C に加熱した。24 時間後、出発物質を更に観察した。更に (ブロモメチル) シクロプロパン (5.7 mL、57.0 mmol) を加え、反応物を更に 24 時間かけて 105°C に加熱した。5-ブロモインダゾールを再び観察し、更に (ブロモメチル) シクロプロパンを加え (4 mL、38 mmol)、反応物を 95°C で更に 48 時間加熱した。5-ブロモインダゾールの消失後、反応混合物を DCM/ブラインに注いだ。2 層に分離し、水層を DCM (2×) で抽出し、TLC で調べた。水層には生成物は観察されなかった。混合有機層を H_2O (2×) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィーにより、9.5 : 0.5 ヘキサン/EtOAc を用いて精製し、5-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-1H-インダゾールを得た (8.74 g、単離収率 45%)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.61, 1.57$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 6.26$ Hz, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 2H), 0.43 – 0.37 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 251/253 ($M/M+2H$, 1:1) が検出された,

【0549】

(実施例110)

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (17d) の調製

図51にこの実施例による化合物17dの合成のための反応スキームを示す。

【0550】

ステップA: 1,2-ジブロモ-4-メチル-5-ニトロベンゼン: 3,4-ジブロモトルエン (108.11 mL、800 mmol) を 4 時間かけて、窒素雰囲気下、機械的

10

20

30

40

50

に攪拌しながら、0℃に冷却した硝酸（90%、280 mL、6000 mmol）に滴下した。加えている間、この混合物の内部温度を10℃未満に保持し、添加完了後、0℃で1時間攪拌した。水（840 mL）を、内部温度を10℃未満に保持した混合物に滴下した。粗生成物を濾過により回収し、水（5×500 mL）で洗浄し、過剰の硝酸を除去した。この固体を高真空下で乾燥させ、エタノール（800 mL）からの再結晶化により精製し、所望の生成物180.9 g（収率77%）を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)

10

【0551】

ステップB：1-ブロモ-2-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-4-メチル-5-ニトロベンゼン：1，2-ジブロモ-4-メチル-5-ニトロベンゼン（84.3 g、286 mmol）、2，4-ジフルオロフェノール（37.2 g、286 mmol）、及び K_2CO_3 （43.5 g、315 mmol）の混合物を、45分間かけて100℃に加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、次いで5℃の冷蔵庫に一晩貯蔵した。この反応混合物を一度に1200 mLの氷水に注ぎ、得られた湿潤固体を回収し、ある程度碎き、900 mLの H_2O 中で45分間攪拌した。この固体を濾過により回収し、700 mLの水を数回に分けて洗浄処理した。得られた固体を高真空下で一晩乾燥させ、茶色固体93.5 gを得た（収率95%）。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

【0552】

ステップC：5-ブロモ-4-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-2-メチルフェニルアミン：1-ブロモ-2-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-4-メチル-5-ニトロベンゼン（87.0 g、253 mmol）をTHF（300 mL）に溶解し、MeOH（900 mL）に希釈した。亜鉛粉末（82.7 g、1.26 mol）を加え、飽和 NH_4Cl 1 Lをゆっくり加えて、反応温度を42℃を超えないようにした。反応物を機械的に激しく16時間攪拌した。この反応物をセライトで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。次いで、ろ液を飽和 NH_4OAc 1.2 Lと共に濃縮した。THF/MeOHを除去した際に、固体を回収し、水で洗浄した。次いで、この固体を1 Lの水中で30分間攪拌し、次いで濾過により回収し、水（1 L）を3回に分けて洗浄処理した。得られた固体を高真空下で48時間乾燥させ、所望の生成物64 gを得た（収率81%）。

30

MS (ESI+) m/z 314, 316 ($M+1$, Br パターン) が検出された; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.57 (br. s, 2H), 2.08 (s, 3H).

40

【0553】

ステップD：6-ブロモ-5-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-1H-インダゾール（14 d）：

5-ブロモ-4-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-2-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート：5-ブロモ-4-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-2-メチルフェニルアミン（30.0 g、96 mmol）を2：1のAcOH/ H_2O （960 mL）に溶解した。 NH_4BF_4 （20.0 g、191 mmol）を加え、この混合物を3℃に冷却した（約30分）。次いで、濃HCl（40 mL）を一度に加え、この混合物を6℃に昇温させた。この混合物を2℃に冷却し、次いでNaNO₂（7.25 g、1

50

0.5 mmol)を加えた。反応混合物を氷浴中で5分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。この混合物を、減圧濃縮し、残渣をトルエン(3×400 mL)で共沸させた。粗原料(5-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート)を次の反応に更に精製することなく用いた。

【0554】

6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1H-インダゾール：粗5-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレートを、酢酸エチル(650 mL)に懸濁させ、KOA c 10当量で処理した。この混合物を室温で激しく1.5時間攪拌し、次いで濾過し、酢酸エチルで全量1 Lになるまで希釈した。この混合物を、飽和NaHCO₃/ブライン(800 mL、1:1)で洗浄した。水層を酢酸エチル(400 mL)で抽出した。有機層を混合し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して茶色固体を得た(31 g、収率99%)。

10

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 10.55 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (m, 1H).

【0555】

ステップE：6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール(15 d)：6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1H-インダゾール(60.0 g、185 mmol)をDMFに溶解し、K₂CO₃(76.5 g、554 mmol)及び臭化イソブチル(126.4 g、923 mmol)で処理した。この混合物を攪拌し、16時間かけて80℃に加熱した。更にK₂CO₃15 gを加え、この混合物を24時間以上激しく攪拌し、次いで得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。ろ液を減圧濃縮し、エーテル(1 L)に溶解した。この混合物を1:5のブライン/水(2×600 mL)で洗浄した。水層をエーテル(300 mL)で抽出し、混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。粗生成物を2組(各約35 g)のBiota g e Flash 75で、酢酸エチルをヘキサンに溶かした5%溶液を用い、クロマトグラフィーにかけた。合わせた精製後の生成物は、所望の生成物30.1 gが固体としてもたらされた(収率43%)。

20

30

MS (ESI+) m/z 381, 383 (M+1, Br

パターン)が検出された；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 2.34 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

【0556】

ステップF：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル(16 d)：6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール(31.2 g、82 mmol)及びCu(I)CN(13.9 g、156 mmol)をDMAに溶解し、真空下で窒素を用いて脱気した。反応混合物を、16時間かけて150℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈して、7M NH₄OHで2回洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、窒素で脱気し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて10%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて溶離し、25.1 gの生成物を得た(収率95%)。

40

【0557】

ステップG：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(17 d)：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソ

50

ブチル-1H-インダゾール-6-カルボニトリル (25.1 g、77 mmol) をエタノール (620 mL) 及び KOH (2.5 M、310 mL) で懸濁させ、24 時間加熱還流した。この反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮してエタノールを除去した。得られた水溶液を、水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を濃 HCl で pH 1 に酸性化し、酢酸エチルで数回抽出した。有機層を減圧濃縮し、生成物 25.5 g (収率 96%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 2.36 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

10

【0558】

(実施例 111)

{3-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルオキシ]-プロピル}-ジメチルアミン (20d) の調製

図 52 にこの実施例による化合物 20d の合成のための反応スキームを示す。

【0559】

ステップ A: 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-オール (15d; 実施例 110 のステップ A~E に従って調製): 6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール (1.36 g、3.6 mmol) を乾燥エーテル (17.5 mL) に溶解し、 -78°C に冷却した。n-ブチルリチウム (1.7 mL の 2.5 M のヘキサン溶液) を 10 分かけて滴下し、この混合物を 30 分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (6 mL、53.5 mmol) を 10 分かけて滴下してこの反応混合物を室温に加熱して、18 時間攪拌した。この混合物を -10°C に冷却し、2N NaOH (3.6 mL) 及び水 (3 mL) を加え、次いで H_2O_2 (3.6 mL) 及び 2N NaOH (3.6 mL) を加えた。この反応混合物を、室温で 2 時間攪拌したところ、白色沈殿が形成した。水 (3 mL)、4N NaOH (4 mL)、及び H_2O_2 (1 mL) を加え、この混合物を更に 20 分間攪拌した。次いでこの混合物をエーテルで希釈して、各層に分離した。水層をエーテルで洗浄し、酸性化し、次いでエーテル (2x) で抽出した。合わせたエーテル抽出物を、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、0.465 g (収率 41%) の生成物を得た。

20

30

【0560】

ステップ B: 6-(3-クロロプロポキシ)-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール (19d): 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-オール (0.015 g、0.05 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 を加えた。この反応混合物を、30 分間攪拌し、次いで 1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.01 g、0.08 mmol) を追加し、次いで 25 時間かけて 80°C に昇温させた。混合物を室温に冷却後、この反応混合物を水及びエーテルで希釈し、各層に分離した。水層をエーテルで抽出し、混合有機層を 1N NaOH、水、及びブラインで洗浄した。粗混合物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、少量の不純物を有する生成物を得た。粗混合物を次の反応に更に精製することなく用いた。

40

【0561】

ステップ C: {3-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルオキシ]-プロピル}-ジメチルアミン (20d): 2N ジメチルアミンの THF (1.4 mL) 溶液に、6-(3-クロロプロポキシ)-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール (0.019 g、0.05 mmol) を加えた。この混合物を室温で 62 時間攪拌し、3 時間かけて 45°C に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンと 0.1N NaOH に分配し

50

た。各層に分離し、水層をジクロロメタン（3×）で抽出した。混合有機層を水及びブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。この混合物を、減圧濃縮し、粗混合物を得た。これを逆相HPLCにより精製した。所望の画分を濃縮し、TFA塩を得た（7 mg、収率37%）。

MS (ESI +) *m/z* 404 (M+1)

が検出された；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

10

【0562】

(実施例112)

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-6-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-1H-インダゾール(21d)の調製

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-オール(0.06 g, 0.19 mmol)及び4-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.08 g, 0.20 mmol)のDMF(3 mL)溶液に、NaI(0.014 g, 0.009 mmol)及びK₂CO₃(0.08 g, 0.56 mmol)を加えた。この反応混合物を、20時間かけて70℃に加熱した。この混合物をエーテル及び水で希釈し、各層に分離した。水層をエーテル(2×)で抽出し、混合有機層を水及びブラインで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗混合物を減圧濃縮し、逆相HPLCにより精製した。所望の画分を濃縮して0.037 gを得て、次いでHCl(4 Nのジオキサン溶液)で7時間処理した。この溶媒を減圧下で除去し、最終生成物を高真空下で乾燥させ、固体0.031 g(収率37%)を得た。MS (APCI +) *m/z* 416 (M+1)が検出された。

20

【0563】

(実施例113)

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-6-(3-ピペラジン-1-イルプロポキシ)-1H-インダゾール(22d)の調製

6-(3-クロロプロポキシ)-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール(0.025 g, 0.063 mmol)及びNaI(0.019 g, 0.13 mmol)をDMA(0.5 mL)及びTHF(5 mL)に溶かした溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.059 g, 0.32 mmol)を加えた。この反応混合物を、密封反応容器中で20時間かけて65℃に加熱した。この混合物を減圧濃縮し、残渣を水、ブラインとエーテルに分配した。各層に分離し、水層をエーテル(2×)で抽出した。混合有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗混合物を減圧濃縮し、HCl(4 Nのジオキサン溶液)で3時間処理した。得られた混合物を濃縮し、逆相HPLCで精製し、TFA塩0.025 gを得た(収率51%)。

30

40

MS (APCI +) *m/z* 445 (M+1) が検出された；¹H NMR (400

mHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

【0564】

(実施例114)

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-6-(モルホリン-2-イ

50

ルメトキシ) - 1H-インダゾール (23d) の調製

ステップA: 2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル: (4-ベンジルモルホリン-2-イル) - メタノール (0.66 g, 3.18 mmol, Synth. Comm. 1980, 10, 59~73) の MeOH (20 mL) 溶液に、BOC無水物 (0.83 g, 3.82 mmol) を加え、次いで Pd/C (0.66 g, 6.20 mmol) を加えた。この混合物を水素雰囲気下で60時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮し、生成物を無色油状物として得た (0.69 g, 収率99%)。

【0565】

ステップB: 2-ブロモメチルモルホリン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル: 2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.04 g, 4.79 mmol, ステップ1参照) をジクロロメタン (20 mL) に溶かした冷 (0℃) 溶液に、CBr₄ (1.98 g, 5.98 mmol) を加えた。混合物を10分間攪拌した後、トリフェニルホスフィン (2.20 g, 8.38 mmol) を分割して加えた。反応混合物を0℃で6時間攪拌し、次いで室温に加熱して、60時間攪拌した。この混合物を減圧濃縮し、次いでエーテルで希釈した。粗混合物を濾過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得て、これを Biotage でクロマトグラフにかけ、ジクロロメタンを用いて溶離した。所望の画分を合わせて、濃縮し、生成物 0.50 g を得た (収率37%)。

【0566】

ステップC: 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-6-(モルホリン-2-イルメトキシ) - 1H-インダゾール: 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-6-オール (0.035 g, 0.11 mmol) の DMA (3.5 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (0.11 g, 0.33 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、2-ブロモメチルモルホリン-4-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.062 g, 0.22 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で14時間攪拌した。この反応混合物をエーテル及び水で希釈し、各層に分離した。水層をエーテル (3×) で抽出し、混合有機層を、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗混合物を減圧濃縮し、逆相 HPLC により精製し、所望の生成物を得た。

MS (APCI)

+) *m/z* 418 (M+1) が検出された; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

【0567】

(実施例115)

1-[5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルオキシ] - 3-ピロリジン-1-イル-プロパン-2-オール (24d) の調製

ステップA: 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-6-オキシラニルメトキシ-1H-インダゾール: 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-6-オール (0.15 g, 0.47 mmol) の DMA (5 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (0.46 g, 1.41 mmol) を加えた。混合物を3時間攪拌した後、2-ブロモメチルオキシラン (0.13 g, 0.94 mmol) を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物をエーテル及び水で希釈し、各層に分離した。水層をエーテル (3×) で抽出し、混合有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗生成物を減圧濃縮し、次の反応で更に精製することなく用いた (0.135 g, 収率77%)。

【0568】

ステップB：1-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルオキシ]-3-ピロリジン-1-イル-プロパン-2-オール：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-6-オキシラニルメトキシ-1H-インダゾール(0.035g、0.093mmol、ステップ1参照)のMeOH(3mL)溶液に、ピロリジン(0.007g、0.093mmol)を加えた。この混合物を室温で36時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗生成物を逆相により精製し、最終生成物をTFA塩として得た(0.037g、収率59%)。

MS (APCI+) *m/z*

10

446 (M+1) が検出された；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 0.94 (d, 6H).

【0569】

(実施例116)

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-スルホン酸(3-ジメチルアミノプロピル)-アミド(26d)の調製

20

図53にこの実施例による化合物26dの合成のための反応スキームを示す。

【0570】

ステップA：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-スルホンクロリド(25d)：6-ブロモ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール(15d；実施例110のステップA～Eのように調製)(2.0g、5.2mmol)をTHF(50mL)に溶かした冷(-78℃)溶液に、N₂雰囲気下でn-ブチルリチウム(1.5mLの2.5M)を滴下した。得られた溶液を-78℃で5分間攪拌して、次いでカニユールによりSO₂(0.34g、5.25mmol)をTHF(5mL)に溶かした冷(-78℃)懸濁液に移した。この混合物を、-78℃で2時間攪拌し、次いでエーテル(20mL)で希釈し、室温で1時間攪拌した。この懸濁液を減圧濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃(15mL)及びNCS(0.77g、5.8mmol)と共に45分間水浴で攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(3×)で抽出し、混合有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。この溶液を減圧濃縮して高粘度の液体を得て、更に精製することなく次の反応に用いた。

30

【0571】

ステップB：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-スルホン酸(3-ジメチルアミノプロピル)-アミド(26d)：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-スルホンクロリド(0.20g、0.50mmol)をジクロロメタンに溶かした冷(0℃)溶液に、N₂雰囲気下、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.05g、0.50mmol)及びトリエチルアミン(0.15g、1.5mmol)を滴下した。反応混合物を4時間攪拌し、次いでジクロロメタン(20mL)で希釈し、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させた。この混合物を、減圧濃縮し、分取TLCプレートでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/MeOH/Et₃N(95：4：1)を用いて溶離し、93mgの最終生成物を得た(収率40%)。

40

MS (APCI -) m/z 466 が検出された ; ^1H NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.94 (d, 6H).

【0572】

(実施例 117)

(S) - メチル - 2 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタノエート (27 d) の調製

3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミンの代わりに 2 - アミノ - 4 - ジメチルアミノ 酪酸メチルエステル二塩酸塩を用い、実施例 116 のステップ A 及び B のように調製した。粗生成物を分取 TLC プレートでクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン / 酢酸エチル / Et_3N (50 : 50 : 5) を用いて溶離し、最終生成物 (収率 37%) を得た。MeOH / Et_3N (95 : 4 : 1) により、93 mg の最終生成物を得た (収率 40%)。

MS (APCI -) m/z 523 (M-1) が検出された ; ^1H NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.92 (dd, 6H).

【0573】

(実施例 118)

5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホン酸 [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド (28 d) の調製

3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミンの代わりに 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - エチルアミンを用い、実施例 116 のステップ A 及び B のように調製した。粗生成物を分取 TLC プレートでクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン / 酢酸エチル / Et_3N (1 : 1 : 0.1) を用いて溶離し、最終生成物を得た (収率 24%)。

MS (APCI +) m/z 493 (M+1) が検出された ; ^1H NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

【0574】

(実施例 119)

5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホン酸 (2 - ジメチルアミノエチル) - アミド (29 d) の調製

3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミンの代わりに 2 - ジメチルアミノエチルアミンを用い、実施例 116 のステップ A 及び B のように調製した。粗生成物を分取 TLC プレートでクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン / 酢酸エチル / Et_3N (1 : 1 : 0.1) を用いて溶離し、最終生成物を得た。

MS (APCI +)

m/z 453 (M+1) が検出された ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 0.94 (d, 6H).

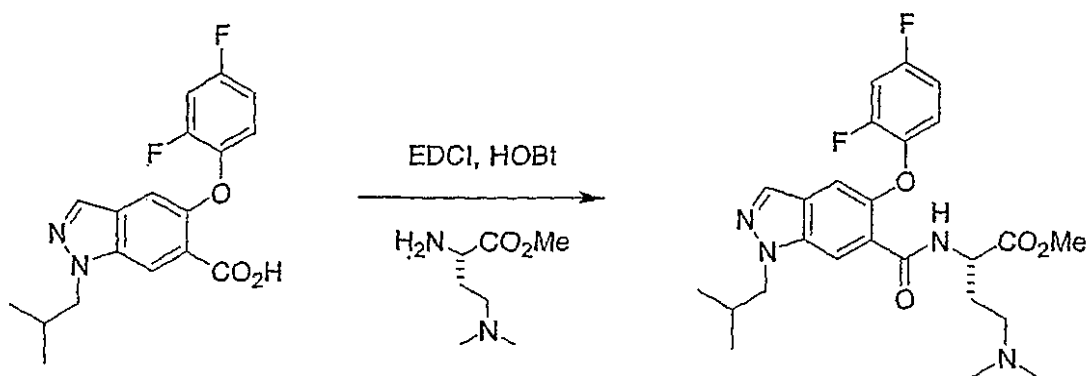
【0575】

(実施例120)

(S) - メチル - 2 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタノエート (30 d) の調製

【0576】

【化43】



【0577】

ステップA: (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ酪酸 : L - ホモセリン (49.9 g, 419 mmol) の 1 N NaOH (460 mL) 及び EtOH (400 mL) の溶液に、BOC 無水物 (100.6 g, 461 mmol) の THF (400 mL) を 15 分かけて加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、この混合物をエーテル (3 × 500 mL) で洗浄し、1 N HCl で pH 2 に酸性化し、酢酸エチル (6 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (2 × 250 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して白色固体 72.6 g (収率 79%) を得た。

【0578】

ステップB: (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ酪酸 - ジシクロヘキシルアミン錯体: (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ酪酸 (72.6 g, 331 mmol) の EtOH (500 mL) 溶液に、ジシクロヘキシルアミン (73 mL, 364 mmol) を滴下した。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。白色固体を高真空下で乾燥させ、次いでエーテル (1000 mL) で摩砕する。高純度の白色粉末を濾過により回収し、エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた (125.6 g, 収率 95%)。

【0579】

ステップC: (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸メチルエステル: (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ酪酸 - ジシクロヘキシルアミン錯体 (110 g, 275 mmol) の DMF (900 mL) 懸濁液に、ヨードメタン (20.5 mL, 330 mmol) を加えた。この混合物を、室温で 16 時間攪拌した。透明溶液を減圧濃縮して、トルエン (5 × 200 mL) で濃縮した。この残渣を水 (500 mL) 及び酢酸エチル (500 mL) で希釈し、2 時間攪拌して

各層に分離した。水層を酢酸エチル（ $9 \times 250 \text{ mL}$ ）で抽出した。混合抽出物をブライン（ 250 mL ）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。粗油状物を、シリカクロマトグラフィーにかけ、エーテル／ヘキサン（3：1）を用いて溶離し、無色油状物 53 g を得た（収率 83% ）。

【0580】

ステップD：（S）－4－ブromo－2－tert－ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル：（S）－2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－4－ヒドロキシ酪酸メチルエステル（ 28.7 g 、 123 mmol ）をジクロロメタン（ 500 mL ）に溶かした冷（ 0°C ）溶液に、 CBr_4 （ 51.0 g 、 154 mmol ）を加えた。この混合物を、5分間攪拌し、トリフェニルホスフィン（ 48.41 g 、 185 mmol ）を分割して加えた。この混合物を 0°C で1時間攪拌し続け、次いで室温に昇温させた。この溶媒を減圧下で除去し、次いでエーテル（ 500 mL ）で希釈し、30分間攪拌した。この混合物を濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、エーテル／ヘキサン（1：2）で溶離し、白色固体 27.5 g を得た（収率 76% ）。

10

【0581】

ステップE：（S）－2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－4－ジメチルアミノ酪酸メチルエステル：加圧反応容器内の（S）－4－ブromo－2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－酪酸メチルエステル（ 27.5 g 、 93 mmol ）のTHF（ 100 mL ）溶液に、トリエチルアミン（ 26 mL ）及びジメチルアミン（ 2.0 M THF溶液 93 mL ）を加えた。この反応容器を密封し、16時間かけて 60°C に加熱し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧濃縮し、次いでジクロロメタン（ 500 mL ）に溶解した。この溶液を水（ $3 \times 200 \text{ mL}$ ）及びブライン（ 200 mL ）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣を高真空下で乾燥させ、黄色油状物 23.4 g を得た（収率 97% ）。

20

【0582】

ステップF：（S）－メチル－2－アミノ－4－（ジメチルアミノ）ブタノエート二塩酸塩：（S）－2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－4－ジメチルアミノ酪酸メチルエステル（ 23.4 g 、 90 mmol ）をジオキサン（ 100 mL ）に溶かした冷（ 0°C ）溶液に、 HCl （ 225 mL 、 4 M のジオキサン溶液）を滴下した。この混合物を、室温に加熱し、3時間攪拌した。この固体を濾過し、エーテル（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、高真空下で乾燥させ、生成物 20.2 g （収率 96% ）を得た。

30

【0583】

ステップG：（S）－メチル－2－（5－（2，4－ジフルオロフェノキシ）－1－イソブチル－1H－インダゾール－6－カルボキシアミド）－4－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ 30 d ）：5－（2，4－ジフルオロフェノキシ）－1－イソブチル－1H－インダゾール－6－カルボン酸（ 17 d ；実施例110に従って調製）（ 0.396 g 、 1.14 mmol ）を、 HOBt （ 0.192 g 、 1.26 mmol ）及び EDCI （ 0.241 g 、 1.26 mmol ）のジクロロエタン（ 2 mL ）溶液と共に室温で10分間攪拌した。次いで、この混合物を（S）－メチル－2－アミノ－4－（ジメチルアミノ）ブタノエート二塩酸塩（ 0.280 g 、 1.20 mmol ）及びトリエチルアミン（ 1 mL 、 6.9 mmol ）のジクロロメタン（ 6 mL ）懸濁液に加えた。この反応混合物を3時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をクロロホルム（ 50 mL ）で希釈して、 1 N HCl （ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）、飽和 K_2CO_3 （ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）、水（ 25 mL ）、ブライン（ 25 mL ）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過した溶液を、減圧濃縮して黄色油状物を得た。こ油状物をクロマトグラフィーにかけて、 MeOH をジクロロメタンに溶かした 5% 溶液を用いて溶離し、粘性の無色油状物を得て、これを高真空下で乾燥させて固化した（ 0.393 g 、収率 71% ）。

40

MS (ESI +) m/z 489 (M+1) が検出された ; ^1H NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

【0584】

(実施例121)

(S) - 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - N - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド (31d) の調製

(S) - メチル - 2 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタノエート (30d ; 実施例120のステップA~E) (0.370 g, 0.76 mmol) と NaBH_4 (0.114 g, 3.04 mmol) の混合物の THF / EtOH (20 mL, 3 : 2) 溶液を、7時間かけて60℃に加熱した。この反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。このスラリーを Biotage でクロマトグラフィーにかけ、1%トリエチルアミンを含む MeOH をジクロロメタンの溶かした10%溶液で溶離した。この生成物を、粘性油状物 0.337 g として得た (収率97%)。

MS (ESI +) m/z 461 (M+1) が検出された ; ^1H NMR (400 mHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.64 (m, 2H) 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.93 (d, 6H).

【0585】

(実施例122)

(S) - 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - 3 - イソプロピルアミノプロピル) - アミド (32d) の調製

ステップA : イソプロピル - (4 - メトキシベンジル) - アミン : 4 - メトキシベンジルアミン (1.37 g, 10 mmol) 及びアセトン (0.81 mL, 11 mmol) の混合物の乾燥ジクロロエタン (20 mL) 溶液を、室温で30分間攪拌した。この溶液に トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.18 g, 15 mmol) を加え、得られた混合物を室温で17時間攪拌した。この反応混合物を、1N NaOH (50 mL) で急冷し、各層に分離した。水層をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。混合抽出物を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。この残渣をクロマトグラフィーにかけ、1%トリエチルアミンを含む10% MeOH のジクロロメタン溶液を用いて溶離し、油状物 1.53 g を得た (収率85%)。

【0586】

ステップB : (S) - メチル - 4 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ブタノエート : (S) - メチル - 2 - アミノ - 4 - ブロモブタノエート (1.80 g, 6.5 mmol) を THF (20 mL) に溶かした冷 (0℃) 溶液に、トリエチルアミン (4.53 g, 32.5 mmol) 及び BOC 無水物 (1.49 g, 6.83 mmol, THF 20 mL に溶かした溶液) を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温に加熱して、18時間攪拌した。この反応混合物を1N HCl (50 mL) で急冷し、各層に分離した。水層をエーテル (2 x 20 mL) で抽出し、合わせた橙色抽出物を水 (

10

20

30

40

50

20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して淡黄色油状物を得た。こ油状物をクロマトグラフィーにかけて、エーテル／ヘキサン (1 : 2) で溶離し、1.45 g の無色油状物を得て、高真空下で固化した (収率 75%)。

【0587】

ステップ C : (S) - メチル - 4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ブタノエート塩酸塩 : イソプロピル (4 - メトキシベンジル) - アミン (0.111 g、0.62 mmol)、(S) - メチル 4 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ブタノエート (0.150 g、0.51 mmol)、及びトリエチルアミン (0.21 mL、1.52 mmol) の混合物の THF (5 mL) 溶液を、65 時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、MeOH をジクロロメタンに溶かした 5% 溶液で溶離し、無色油状物 0.026 g を得た (収率 13%)。次いでこの化合物を、HCl (1 mL の 4 N のジオキサン溶液) と共に室温で 3 時間攪拌した。この混合物を、減圧濃縮し、高真空下で乾燥させた。

【0588】

ステップ D : (S) - メチル - 4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド) ブタノエート : 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (17 d ; 実施例 110 に従って調製) (0.022 g、0.064 mmol) を、HOBt (0.011 g、0.070 mmol) 及び EDCI (0.014 g、0.070 mmol) と共にジクロロエタン (1 mL) 中で室温で 10 分間攪拌した。次いでこの混合物に、(S) - (メチル 4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) ブタノエート塩酸塩 (0.025 g、0.067 mmol) 及びトリエチルアミン (0.054 mL、0.384 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 懸濁液に加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この溶液を、セライトで濾過し、減圧濃縮した。粗油状物をクロマトグラフィーにかけ、トリエチルアミンを 1% 含有する MeOH をジクロロメタンに溶かした 2% 溶液で溶離し、淡黄色の粘性油状物 0.035 g を得た (収率 89%)。

【0589】

ステップ E : (S) - N - (4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド : (S) - メチル 4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド) ブタノエート (0.035 g、0.057 mmol) 及び NaBH_4 (0.022 g、0.57 mmol) を THF / MeOH (5 mL、3 : 2) に溶解し、3 時間かけて 50 °C に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、トリエチルアミンを 1% 含有する MeOH をジクロロメタンに溶かした 5% 溶液で溶離し、ゲル 0.020 g を得た (収率 59%)。

【0590】

ステップ F : (S) - 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - 3 - イソプロピルアミノプロピル) - アミド (32 d) : (S) - N - (4 - ((4 - メトキシベンジル) (イソプロピル) アミノ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシアミド (0.020 g、0.033 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、wet Pd / C (0.020 g、10 重量%) を加えた。この混合物に水素を数回パージし、次いで H_2 雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。この触媒を濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィーにかけ、トリエチルアミンを2%含有するMeOHをジクロロメタンに溶かした10%溶液で溶離し、無色のゲル9.4mg（収率60%）を得た。

MS (ESI+) m/z 475 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.40 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93 (d, 6H).

【0591】

10

(実施例123)

(S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸(33d)の調製

ステップA: 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル: 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(17d; 実施例110に従って調製)(25.0g、72.2mmol)、EDCI(18.0g、93.8mmol)、及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(9.97g、86.6mmol)をジクロロメタンに懸濁させ、室温で2時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン(500mL)で希釈し、飽和 NH_4Cl (2×200mL)、飽和 NaHCO_3 (2×200mL)及びブライン(200mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を黄色泡状物として得た。

20

【0592】

ステップB: (S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸メチルエステル: 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル(32.0g、72.2mmol)及び2-アミノ-4-ジメチルアミノ酪酸メチルエステル二塩酸塩(19.35g、83.0mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(35mL、253mmol)を加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタン(400mL)で希釈した。この溶液を、飽和 NH_4Cl (2×200mL)、飽和 NaHCO_3 (2×200mL)及びブライン(200mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。

30

【0593】

ステップC: (S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸(33d): カリウムトリメチルシラノレート(1.77g、13.8mmol)を、(S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸メチルエステル(3.36g、6.88mmol)のTHF(5mL)溶液に加えた。反応混合物を、室温で4時間攪拌した。 HCl (4Mジオキサン溶液17mL)をこの混合物に加え、次いで減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに懸濁させ、濾過した。ろ液を減圧濃縮し、生成物2.23g(収率68%)を得た。

40

MS (ESI +) m/z 475 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 mHz, DMSO- D_6) δ 8.81 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.87 (d, 6H).

【0594】

(実施例 124)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミド (34d) の調製

ステップA: (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステル: (S)-4-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル (0.10 g, 0.34 mmol) (実施例 120 のステップ A~D のように調製) 及びピペリジン (1 mL) を、16 時間かけて 50 °C に加熱し、次いで室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をトルエン (3 × 10 mL) と共に共沸させ、次いでクロマトグラフィーにかけ、MeOH/ジクロロメタン (1:9) で溶離し、無色油状物 93 mg (収率 97%) を得た。

【0595】

ステップB: (S)-2-アミノ-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステル二塩酸塩: HCl (0.45 mL の 4 M のジオキサン溶液) を、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステルに加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、高真空下で 16 時間乾燥させ、生成物を得た (収率 46%)。

【0596】

ステップC: (S)-2-{[5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステル: 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (0.050 g, 0.14 mmol)、(S)-2-アミノ-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステル二塩酸塩 (0.043 g, 0.16 mmol)、EDCI (0.033 g, 0.17 mmol) 及び HOBt (0.023 g, 0.17 mmol) のジクロロメタン溶液に、DIEA (0.093 g, 0.72 mmol) を滴下した。この反応混合物を、HPLC 分析で出発物質が消失されたことを示すまで室温で攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣をクロマトグラフィーにかけ、生成物 0.051 g を得た (収率 67%)。

【0597】

ステップD: (S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミド (34d): 水素化ホウ素ナトリウム (0.012 g, 0.31 mmol) を、(S)-2-{[5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ピペリジン-1-イル-酪酸メチルエステル (0.022 g, 0.042 mmol) を MeOH に溶かした加熱 (50 °C) 溶液に滴下した。この反応混合物を、HPLC 分析で出発物質が消失されたことを示すまで 50 °C で攪拌した。この混合物を、室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル及び 1N HCl で希釈した。HPLC 分析で有機層が生成物を含まなくなるまで、有機層を 1N HCl で抽出した。この水溶液を NaOH で pH 14 に塩基性化し、次いでジクロロメタンで数回抽出した。混合有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して油状

10

20

30

40

50

物 9. 1 mg (収率 44%) を得た。MS (APCI+) m/z 501 ($M+1$) が検出された。

【0598】

(実施例 125)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-1-ジメチルカルバミルプロピル)-アミド (35d) の調製

(S)-2-{[5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸 (33d; 実施例 123) (0.100 g, 0.21 mmol)、ジメチルアミン (0.095 g, 2.11 mmol)、EDCI (0.053 g, 0.27 mmol)、HOBT (0.037 g, 0.27 mmol) をジクロロメタンに溶かした溶液に、DIEA (0.082 g, 0.63 mmol) を滴下した。HPLC 分析で出発物質が完全に消失されたことが観察されるまで、この反応混合物を室温で攪拌した。次いで、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣を Isolute SPE column flash Si (5 g) のクロマトグラフィーにかけ、TEA/ジクロロメタン (100 mL, 0.3:99.7)、TEA/MeOH/ジクロロメタン (100 mL, 0.3:0.5:99.2)、TEA/MeOH/ジクロロメタン (100 mL, 0.3:2.5:97.2)、TEA/MeOH/ジクロロメタン (100 mL, 0.3:5:94.7) の勾配を用いて溶離した。最終生成物を、86% の収率で得た。

MS (ESI+) m/z 502 ($M+1$) が検出された; ¹H NMR (400

mHz, DMSO-D₆) δ 8.63 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

【0599】

(実施例 126)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-1-メチルカルバモイルプロピル)-アミド (36d) の調製

ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを用い、実施例 125 の手順に従って調製した。この生成物を、78% の収率で得た。

MS (ESI+)

m/z 488 ($M+1$) が検出された; ¹H NMR (400 mHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.81 (d, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

【0600】

(実施例 127)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (1-カルバモイル-3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミド (3

7 d) の調製

ジメチルアミンの代わりにアンモニアを用い、実施例 1 2 5 の手順に従って調製した。この生成物を、70%の収率で得た。

MS (APCI +)

m/z 474 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.59 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

10

【0601】

(実施例 1 2 8)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 [1-(2-ジメチルアミノエチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-アミド (38d) の調製

(S)-2-{[5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-ジメチルアミノ酪酸メチルエステル (実施例 1 2 3 のステップ A~B 参照) (0.112 g, 0.229 mmol) を THF (2 mL) に溶かした冷 (0°C) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (2.00 mL の 1.4 M の溶液) を滴下した。この反応混合物を室温に加熱し、 N_2 雰囲気下、16 時間攪拌した。この混合物を、酢酸エチルと飽和 NH_4Cl に分配した。各層に分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を Isolute SPE column flash Si (5 g) のクロマトグラフィーにかけ、TEA/ CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3:99.7)、TEA/MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3:0.5:99.2)、TEA/MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3:2.5:97.2)、TEA/MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3:5:94.7) の勾配を用いて溶離した。最終生成物を 41% の収率で得た。

20

30

MS (APCI +) m/z 489 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (dd, 6H).

【0602】

(実施例 1 2 9)

(S)-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 {1-ヒドロキシメチル-3-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-プロピル}-アミド (39d) の調製

ステップ A: (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヨード酪酸メチルエステル: (S)-4-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸メチルエステル (1.19 g, 4.0 mmol) (実施例 1 2 0 のステップ A~D) 及び NaI (6.0 g, 40.0 mmol) の混合物のアセトン (25 mL) 溶液を、2 時間かけて 70°C に加熱した。次いで、この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、水 (10 mL) とエーテル (40 mL) に分配した。各層に分離し、有機層を水 (10 mL) で洗浄し、M

40

50

g SO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮し、1.26 gの生成物を得た（収率92%）。

【0603】

ステップB：(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル：(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヨード酪酸メチルエステル（0.200 g、0.58 mmol）、(2-メトキシエチル)-メチルアミン（0.062 g、0.70 mmol）、及びトリエチルアミン（0.41 mL、2.9 mmol）の混合物のジオキサン（1 mL）溶液を、70℃で16時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、ジクロロメタン（20 mL）に溶解した。溶液を水（3×10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Mg SO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮した。黄褐色油状物をクロマトグラフィーにかけ、エーテルで溶離し、淡黄色油状物0.87 g（収率49%）を得た。

10

【0604】

ステップC：(S)-2-アミノ-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル二塩酸塩：(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル（0.086 g、0.28 mmol）をHCl（1 mLの4 Mのジオキサン溶液）で処理し、超音波処理した。この混合物を濃縮し、高真空下で乾燥させ、生成物を得た。

【0605】

ステップD：(S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル：5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸（実施例110のステップA~Gのように調製）（0.094 g、0.27 mmol）、(S)-2-アミノ-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル二塩酸塩（0.079 g、0.28 mmol）、EDCI（0.057 g、0.30 mmol）及びHOBt（0.045 g、0.30 mmol）のジクロロエタン（2 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.23 mL、1.62 mmol）を滴下した。この反応混合物を、室温で2.5時間攪拌した。この混合物を減圧濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離し、生成物0.100 gを得た（収率69%）。

20

30

【0606】

ステップE：(S)-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 {1-ヒドロキシメチル-3-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-プロピル}-アミド（39d）：(S)-2-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボニル]-アミノ}-4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-酪酸メチルエステル（0.023 g、0.043 mmol）及びNaBH₄（0.016 g、0.43 mmol）を、THF/MeOH（7 mL、5：2）に溶かし、密封したバイアル内で5分間、70℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、TEA/酢酸エチル（1：4）を用いて溶離し、生成物0.007 gを粘性油状物として得た（収率31%）。MS（APCI+）m/z 505（M+1）が検出された。

40

【0607】

（実施例130）

(S)-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 [3-ジメチルアミノ-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-プロピル]-アミド（40d）の調製

ジメチルアミンの代わりに2-アミノエタノールを用い、実施例125の手順に従って調製した。この生成物を51%の収率で得た。

MS (APCI +)

m/z 518 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

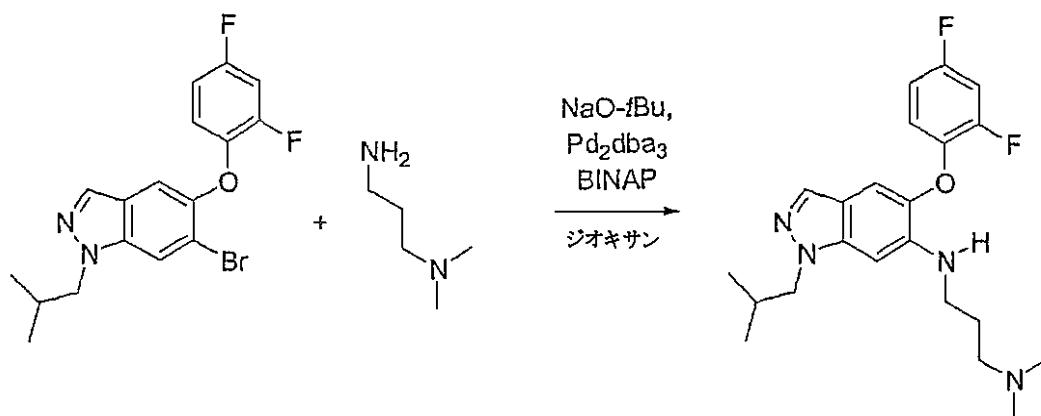
【0608】

(実施例131)

N' - [5 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル] - N, N-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (41d) の調製

【0609】

【化44】



【0610】

6-ブロモ-5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール (15d; 実施例110のステップA~E) (0.030 g, 0.079 mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン (0.012 g, 0.118 mmol)、BINAP (0.009 g, 0.016 mmol)、 Pd_2dba_3 (0.007 g, 0.008 mmol)、及び NaOtBu (0.008 g, 0.087 mmol) の混合物のジオキサン溶液をフラスコ内で混合し、 N_2 で3回ページした。次いで、反応混合物を、16時間かけて100℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20 mL) とブライン (20 mL) に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにかけ、0.2%トリエチルアミンを含むアセトン/エーテル (1:1.5) で溶離した。この生成物を、再びクロマトグラフィーにかけ、 MeOH をジクロロメタンに溶かした5%溶液で溶離し、生成物 0.022 g を無色油状物 (収率69%) として得た。

MS (ESI +) m/z 403 (M+1) が検出された; ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (br. s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.86 (m, 2H), 0.94 (d, 6H).

【0611】

(実施例132)

[5 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル] - ピペリジン-4-イル-アミンの調製

ステップA：4-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンの代わりに4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例131のように調製した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにかけ、エーテル/ヘキサン(1:2)を用いて溶離し、生成物0.035g黄色油状物として得た(収率78%)。

【0612】

ステップB：[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル]-ピペリジン-4-イルアミン(42d)：4-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.035g、0.070mmol)をMeOH(2mL)に溶解した溶液に、HCl(4Mのジオキサン溶液2mL)を加えた。この混合物を、室温で40分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣をMeOH(2×)で共沸させ、黄色固体0.032gを二塩酸塩として得た(収率97%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

【0613】

(実施例133)

4-[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル]-ピペリジン-3-イルメチルアミン(43d)の調製

ステップA：3-{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンの代わりに3-アミノメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例131の手順に従って調製した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにかけ、エーテル/ヘキサン(1:2)を用いて溶離し、生成物0.051gを黄色泡状物として得た(収率94%)。

【0614】

ステップB：[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル]-ピペリジン-3-イルメチルアミン(43d)：{[5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.051g、0.099mmol)をMeOH(3mL)に溶解した冷(0℃)溶液に、濃HCl(0.18mL)を加えた。この反応混合物を室温に加熱し、16時間攪拌した。更に濃HCl(0.4mL)を加え、混合物を室温で24時間以上攪拌した。この混合物を減圧濃縮し、MeOH(3×)で共沸させ、オフホワイト固体0.037gを得た(収率77%)。MS(ESI+) m/z 415 (M+1)が検出された。

【0615】

(実施例134)

2-(5-{2-[3-(5-tert-ブチル-2-ピラゾール-3-イル)-ウレイドメチル]-4-フルオロフェノキシ}-インダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(47d)の調製

図54にこの発明による化合物47dの合成のための反応スキームを示す。

【0616】

ステップA：2-[5-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(45d)：5-フルオロ-2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル(44d)(0.200g、0.790mmol)

mol) の DMF (6 mL) 溶液に、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド (0.115 g、0.948 mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.088 g、0.237 mmol) を加え、次いで K_2CO_3 (0.164 g、1.19 mmol) を加えた。この混合物を、 N_2 雰囲気下で 48 時間かけて 110 °C に加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を 1 N HCl で洗浄し、濾過し、Biota ge のクロマトグラフィーにかけ、MeOH をジクロロメタンに溶かした 5 % 溶液で溶離し、生成物 0.032 g を得た (収率 12 %)。

【0617】

ステップ B: 2-[5-(2-アミノメチル-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド (46d): 2-[5-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド (0.090 g、0.266 mmol) の EtOH (0.5 mL) 溶液に、 $CoBr_2$ (27 μ L、0.005 mmol) を加え、次いで [2, 2'] ビピリジニル (81 μ L、0.015 mmol) を加えた。 $NaBH_4$ (0.030 g、0.798 mmol) をこの混合物に加え、室温で 18 時間攪拌した。この混合物を、更なる $CoBr_2$ 、[2, 2'] ビピリジニル、及び $NaBH_4$ でそれぞれ処理し、更に 18 時間攪拌した。この混合物を MeOH、次いで酢酸で急冷し、次いで減圧濃縮した。白色残渣を飽和 $NaHCO_3$ と酢酸エチルに分配した。有機層を濾過し、減圧濃縮し、白色固体 10 mg を得た (収率 11 %)。

【0618】

ステップ C: 5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミン: p-トリル-ヒドラジン塩酸塩 (15.86 g、100 mmol) 及びピバロイルアセトニトリル (17.9 g、143 mmol) を MeOH (65 mL) に溶解した溶液を、 N_2 雰囲気下で 18 時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をエーテルで摩砕し、濾過により回収した。この固体を高真空下で乾燥させ、白色固体 26.6 g を得た (収率 99 %)。

【0619】

ステップ D: (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル: 5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (26.6 g、100 mmol) を水 (80 mL) 及び酢酸エチル (180 mL) に溶かした 2 層の冷 (0 °C) 溶液を、 $NaOH$ (10 g、250 mmol)、次いでトリクロロエチルクロロホルメート (29.7 g、140 mmol) で処理した。この反応混合物を室温に加熱し、1 時間攪拌した。各層に分離し、有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧濃縮して淡黄色固体 40.3 g を得た (収率 99 %)。

【0620】

ステップ E: 2-(5-{2-[3-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレイドメチル]-4-フルオロフェノキシ}-インダゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド (47d): 2-[5-(2-アミノメチル-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド (46d) (0.010 g、0.029 mmol) 及び (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (0.013 g、0.032 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、DIEA (0.01 mL、0.058 mmol) を加えた。この混合物を、 N_2 雰囲気下で 18 時間かけて 80 °C に加熱した。この混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンに溶かした。この溶液を 1 N HCl で洗浄し、濾過し、減圧濃縮した。こ油状物をクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/エーテル (10:1)、次いで MeOH をジクロロメタンに溶かした 5 % 溶液で溶離し、淡黄色油状物 6.3 mg を得た (収率 36 %)。

MS (APCI +) m/z 598 (M+1) が検出された; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

【0621】

10

(実施例135)

1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]-尿素(48d)の調製

ステップA: 1-イソブチル-5-メトキシ-1H-インダゾール: 5-メトキシ-1H-インダゾール (5.00 g, 33.7 mmol) のDMF (100 mL) 溶液を、 K_2CO_3 (5.83 g, 42.2 mmol) で処理し、室温で15分間攪拌した。この溶液に1-ブロモ-2-メチルプロパン (5.09 g, 37.1 mmol) を加え、得られた混合物を、18時間かけて110°Cに加熱した。更に等量の1-ブロモ-2-メチルプロパンを加え、この混合物を48時間以上加熱し続けた。この混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を1N HClで洗浄し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をBiotageのクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン/エーテル (5:1) を用いて溶離し、オレンジ色油状物 2.51 g を得た (収率36%)。

20

【0622】

ステップB: 1-イソブチル-1H-インダゾール-5-オール: 1-イソブチル-5-メトキシ-1H-インダゾール (2.57 g, 12.6 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かした冷 (-78°C) 溶液に、 BBr_3 (25 mL の1Mのジクロロメタン溶液) を加えた。この混合物を-78°Cで2時間攪拌し、次いで室温に加熱し、18時間攪拌した。この反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を濾過し、減圧濃縮し、固体 2.3 g を得た (収率96%)。

30

【0623】

ステップC: 5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル: 1-イソブチル-1H-インダゾール-5-オール (2.33 g, 12.2 mmol) 及び K_2CO_3 (2.03 g, 14.7 mmol) のDMF (75 mL) 溶液に、2,5-ジフルオロベンゾニトリル (1.87 g, 13.5 mmol) を加えた。この混合物を、 N_2 雰囲気下で18時間かけて110°Cに加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶かした。この溶液を1N HClで洗浄し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をBiotageのクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン/エーテル (5:2) を用いて溶離し、淡黄色油状物 3.05 g を得た (収率81%)。

【0624】

40

ステップD: 5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジリアミン: N_2 をパージした5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル (3.05 g, 9.86 mmol) のMeOH (50 mL) 溶液に、濃HCl (1.6 mL) 及び $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (15重量%、0.457 g) を加えた。この混合物を、 H_2 雰囲気下、室温で18時間攪拌した。この触媒を濾過により除去し、溶液を減圧濃縮して淡黄色泡状物 3.32 g を得た (収率96%)。

【0625】

ステップE: 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[5-フルオロ-2-(1-イソブチル-1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンジル]

50

〕－尿素：5－フルオロ－2－（1－イソブチル－1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンジルアミン（0.364 g、1.04 mmol）及びDIEA（0.5 mL、2.08 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解した冷（0℃）溶液に、トリホスゲン（0.131 g、0.374 mmol）を加えた。この混合物を、N₂ 雰囲気下、0℃で1時間、次いで室温で18時間攪拌した。この反応混合物を、減圧濃縮し、ジクロロメタン（10 mL）に懸濁させ、0.123 Mの溶液を調製した。この溶液0.4 mL（0.015 g、0.048 mmol）を5-tert-ブチル－イソオキサゾール－3－イルアミン（0.008 g、0.053 mmol）で処理した。生成物を44%の収率で得た。MS（APCI+）m/z 480（M+1）が検出された。

【0626】

（実施例136）

1－（3-tert-ブチル－イソオキサゾール－5－イル）－3－〔5－フルオロ－2－〔1－（2-ピペラジン－1－イル－エチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－ベンジル〕－尿素（49d）の調製

ステップA：2－〔1－（2，2-ジメトキシエチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－5－フルオロベンゾニトリル：5－フルオロ－2－（1H－インダゾール－5－イルオキシ）－ベンゾニトリル（0.100 g、0.395 mmol）及び2-ブロモ－1，1-ジメトキシエタン（0.114 g、0.671 mmol）をDMF（4 mL）に溶かした冷（0℃）溶液に、NaH（0.024 gの60%、0.59 mmol）を加えた。この反応混合物を室温に加熱し、1時間攪拌した。ヨウ化テトラブチルアンモニウム（0.029 g、0.079 mmol）をこの混合物に加え、3時間かけて60℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、水（4 mL）で洗浄し、エーテル（3×30 mL）で抽出した。混合抽出物を、水（2×5 mL）及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣をクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ヘキサン（1：2）を用いて溶離し、生成物0.066 gを得た（収率49%）。

【0627】

ステップB：5－フルオロ－2－〔1－（2-オキソエチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－ベンゾニトリル：2－〔1－（2，2-ジメトキシエチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－5－フルオロベンゾニトリル（1.42 g、4.16 mmol）のジクロロメタン（62 mL）溶液に、ヨードトリメチルシラン（3.33 g、16.64 mmol）を分割して3時間かけて加えた。この混合物を、室温で2時間攪拌した。NaHCO₃水溶液（60 mL）をこの混合物に加え、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。混合抽出物をNa₂S₂O₄、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を次の反応に更に精製することなく用いた。

【0628】

ステップC：4－〔2－〔5－（2-シアノ－4-フルオロフェノキシ）－インダゾール－1－イル〕－エチル〕－ピペラジン－1-カルボン酸tert-ブチルエステル：5－フルオロ－2－〔1－（2-オキソエチル）－1H－インダゾール－5－イルオキシ〕－ベンゾニトリル（0.307 g、1.04 mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素（0.66 g、3.1 mmol）のジクロロエタン（10 mL）溶液に、ピペラジン－1-カルボン酸tert-ブチルエステル（0.65 g、3.49 mmol）を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を、MeOH（2 mL）で急冷し、酢酸エチル（100 mL）で希釈した。この溶液を、NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ヘキサン（2：3、1%のトリエチルアミン含有）で溶離し、生成物0.29 gを得た（収率60%）。

【0629】

ステップD：4－〔2－〔5－（2-アミノメチル－4-フルオロフェノキシ）－インダゾール－1－イル〕－エチル〕－ピペラジン－1-カルボン酸tert-ブチルエステル：4－〔2－〔5－（2-シアノ－4-フルオロフェノキシ）－インダゾール－1－

10

20

30

40

50

イル] - エチル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸 - *tert* - ブチルエステル (0.160 g、0.344 mmol)、 CoBr_2 (0.008 g、0.034 mmol)、[2, 2'] ビピリジニル (0.016 g、0.010 mmol) の EtOH (6 mL) 溶液に、 NaBH_4 (0.039 g、1.0 mmol) を加えた。この混合物を、室温で3時間攪拌した。この反応物を、MeOH (3 mL) 及び酢酸 (10 滴) で急冷した。この溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。この混合物を NaHCO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗油状物をクロマトグラフィーにかけ、1% トリエチルアミンの酢酸エチル溶液、MeOH/ CH_2Cl_2 /ヘキサン (1:15:15、1% トリエチルアミン)、次いで MeOH/ CH_2Cl_2 /ヘキサン (1:10:10、1% トリエチルアミン) で溶離した。純粋な生成物を、86% の収率で得た。

10

【0630】

ステップ E: (3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イル) - カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステル: 3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イルアミン (2.50 g、17.83 mmol) のジクロロメタン溶液を、ピリジン (2 mL、26.7 mmol)、次いで *p*-ニトロフェニルクロロホルメート (3.77 g、18.73 mmol) で処理した。この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を、1N HCl で洗浄し、濾過し、減圧濃縮した。この残渣をエーテルで摩砕し、濾過により回収し、生成物 2.2 g を得た (収率 41%)。

【0631】

ステップ F: 4-[2-(5-{2-[3-(3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イル) - ウレイドメチル] - 4-フルオロフェノキシ} - インダゾール-1-イル) - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル: 4-{2-[5-(2-アミノメチル-4-フルオロフェノキシ) - インダゾール-1-イル] - エチル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.050 g、0.107 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解した溶液を、(3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イル) - カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステル (0.081 g、0.266 mmol) で処理し、室温で24時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、1N NaOH (5 mL)、水 (2×10 mL)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣をクロマトグラフィーにかけ、アセトン/ヘキサン (2:3、次いで 1:1) で溶離し、生成物 0.056 g を得た (収率 83%)。

20

30

【0632】

ステップ G: 1-(3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イル) - 3-{5-フルオロ-2-[1-(2-ピペラジン-1-イル-エチル) - 1H-インダゾール-5-イルオキシ] - ベンジル} - 尿素: 4-[2-(5-{2-[3-(3-*tert*-ブチル-イソオキサゾール-5-イル) - ウレイドメチル] - 4-フルオロフェノキシ} - インダゾール-1-イル) - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.056 g、0.088 mmol) を、TFA/ CH_2Cl_2 (1:1、2 mL) で処理し、室温で1時間攪拌した。この混合物を、減圧濃縮し、トルエンで共沸させた。この残渣を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、1N NaOH 及びブラインで洗浄した。この溶液を減圧濃縮し、生成物 0.038 g を得た (収率 80%)。

40

MS (ESI+) m/z 536 ($M+1$) が検出された; ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.46 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

【0633】

(実施例 137)

50

1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-{2-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]}-5-フルオロベンジル}-尿素 (50d) の調製

ステップA: 2-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]-5-フルオロベンゼンニトリル: 5-フルオロ-2-[1-(2-オキソエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]-ベンゾニトリル (0.110 g, 0.372 mmol) (実施例136のステップA~Bの手順に従って調製) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.39 g, 1.9 mmol) のジクロロエタン (3 mL) 溶液を、ジメチルアミン (0.17 g, 3.7 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。この反応物を MeOH (1 mL) で急冷し、酢酸エチル (30 mL) で希釈した。この溶液を、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル、次いでアセトン/ヘキサン (2:3, 1% トリエチルアミン含有) で溶離し、生成物 0.115 g を得た (収率 95%)。

【0634】

ステップB: {2-[5-(2-アミノメチル-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-エチル}-ジメチルアミン: 2-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]-5-フルオロベンゾニトリル (0.115 g, 0.303 mmol) を THF (3 mL) に溶かした冷 (0 °C) 溶液に、LAH (1 M THF 溶液 0.61 mL) を加えた。この混合物を室温に加熱し、1.5時間攪拌した。この混合物を水 (23 µL)、3 N NaOH (23 µL) 及び水 (69 µL) で急冷した。この塩をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、生成物 0.113 g を得た (収率 97%)。

【0635】

ステップC: 1-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-3-{2-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]}-5-フルオロベンジル}-尿素: {2-[5-(2-アミノメチル-4-フルオロフェノキシ)-インダゾール-1-イル]-エチル}-ジメチルアミン (0.020 g, 0.061 mmol) の DMF (1 mL) を、(3-tert-ブチルイソオキサゾール-5-イル)-カルバミン酸 4-ニトロフェニルエステル (0.020 g, 0.067 mmol) (実施例136のステップEに従って調製) で処理した。この混合物を、N₂ 雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/エーテル (10:1)、次いで MeOH をジクロロメタンに溶かした 5% 溶液で溶離し、淡黄色油状物 5.3 mg を得た (収率 18%)。

MS (APCI+) *m/z*

495 (M+1) が検出された; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).

【0636】

(実施例138)

1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{5-フルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]}-ベンジル}-尿素 (51d) の調製

ステップA: 5-フルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]-ベンゾニトリル: 5-フルオロ-2-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル (0.100 g, 0.395 mmol)

のDMF (4 mL) 溶液を、NaH (0.022 g、60%、0.56 mmol) で処理し、5分間攪拌した。2, 2-ジメチルオキシラン (0.035 g、0.48 mmol) を加え、この溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を、1.5時間かけて80℃に加熱した。この溶液を室温に冷却し、エーテル (50 mL) で希釈し、水 (3×5 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶離し、0.070 gの生成物 (収率47%) を得た。

【0637】

ステップB: 2- {1- [2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-メチルプロピル] -1H-インダゾール-5-イルオキシ} -5-フルオロベンゾニトリル: 5-フルオロ-2- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -1H-インダゾール-5-イルオキシ] -ベンゾニトリル (0.070 g、0.215 mmol)、及び2, 6-ルチジン (0.030 g、0.284 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶かした冷 (0℃) 溶液に、TBSOTf (0.063 g、0.240 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に加熱し、1時間攪拌した。この混合物を、エーテル (50 mL) で希釈し、0.2N HCl、NaHCO₃、及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけ、エーテル/ヘキサン (1:3) で溶離し、淡黄色油状物0.071 g (収率94%) を得た。

【0638】

ステップC: 2- {1- [2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-メチルプロピル] -1H-インダゾール-5-イルオキシ} -5-フルオロベンジルアミン: 2- {1- [2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-メチルプロピル] -1H-インダゾール-5-イルオキシ} -5-フルオロベンゾニトリル (0.071 g、0.162 mmol) をTHF (2 mL) に溶かした冷 (0℃) 溶液に、LAH (1M THF溶液0.32 mL) を加えた。この溶液を室温に加熱して、1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水 (12 µL)、3N NaOH (12 µL) 及び水 (36 µL) で急冷した。この塩をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、更に精製することなく、次の反応に用いた。

【0639】

ステップD: (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -カルバミン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル: 5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (3.75 g、24.5 mmol) 及びNaOH (水20 mL中1.5 g) を酢酸エチル (45 mL) に溶かした冷 (0℃) 溶液に、2, 2, 2-トリクロロエチルクロロホルメート (7.52 g、35.5 mmol) を5分間かけて加えた。この反応混合物を室温に加熱し、2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、各層に分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣を、酢酸エチル/ジクロロメタンで希釈し、アミノメチルシリカ (10 g) で1時間処理した。この混合物を濾過し、ろ液を減圧濃縮して生成物を得た。

【0640】

ステップE: 1- (2- {1- [2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-メチルプロピル] -1H-インダゾール-5-イルオキシ} -5-フルオロベンジル) -3- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -尿素: 2- {1- [2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2-メチルプロピル] -1H-インダゾール-5-イルオキシ} -5-フルオロベンジルアミン (0.072 g、0.162 mmol)、(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -カルバミン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (0.080 g、0.24 mmol) 及びDIEA (0.06 mL、0.324 mmol) の混合物のDMA (3 mL) 溶液を、16時間かけて80℃に加熱した。この混合物を、エーテル (60 mL) で希釈し、水 (3×5 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサン (3:1) で溶離

10

20

30

40

50

し、生成物 0.084 g (収率 83%) を得た。

【0641】

ステップ F: 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-{5-フルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-5-イルオキシ]-ベンジル}-尿素: (2-{1-{2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロピル}-1H-インダゾール-5-イルオキシ}-5-フルオロベンジル)-3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素 (0.084 g, 0.135 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、TBAF (0.70 mL の 1 M THF 溶液) を加えた。この混合物を、室温で 5 日間攪拌した。この反応混合物を、NH₄Cl に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。この残渣を、シリカクロマトグラフィーにかけ、アセトン/ヘキサン (2:1) で溶離し、0.060 g の生成物を得た (収率 87%)。

10

MS (ESI+) *m/z* 509 (M+1) が検出された; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)
 δ 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.12 (s, 6H).

20

【0642】

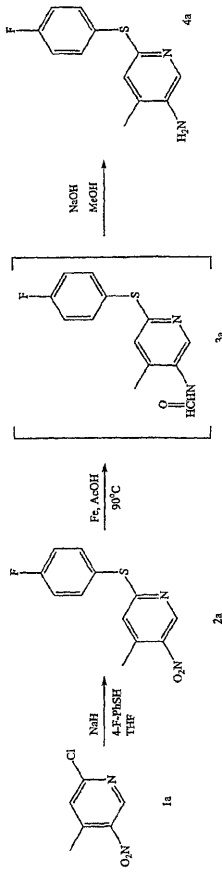
上の記載は、本発明の原理を例示するものでしかないと考えられる。更に、多くの改変及び変更は当業者に自明のものであるので、本発明を上記に示したような厳格な構成及び方法に限定することは望ましくない。即ち、全ての好適な改変及び等価物は、以下の特許請求の範囲に記載したような本発明の範囲に含まれる。

【0643】

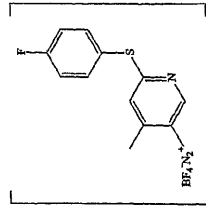
「含む (comprise)」、「含んでいる (comprising)」、「含む (include)」、「含んでいる (including)」及び「含む (includes)」という用語は、本明細書及び以下の特許請求の範囲で使用する場合、記載した特徴、整数、構成成分又はステップの存在を特徴づけることを意図するものであり、1つ又は複数の他の特徴、整数、構成成分、ステップ又はこれらの群の存在又は追加を妨げるものではない。

30

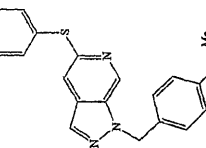
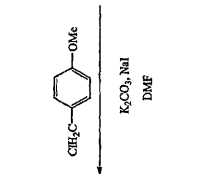
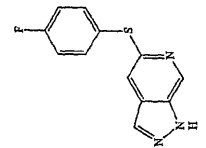
【図 1】



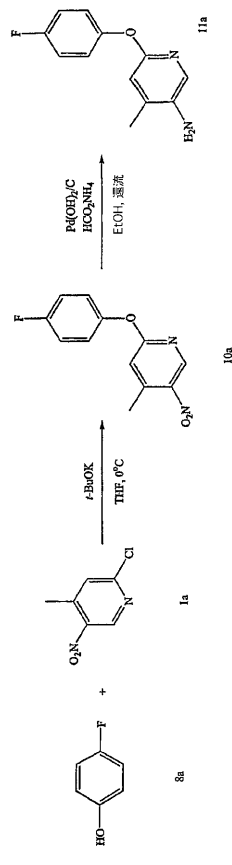
1. NH_4BF_4
アセトン/ H_2O
2. HCl
 NaNO_2



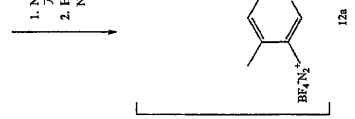
18-クラウン 6
 KOAc, CHCl_3



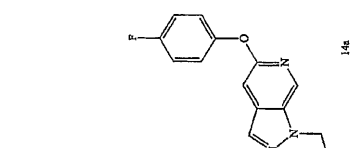
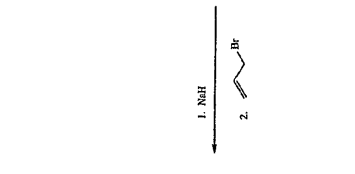
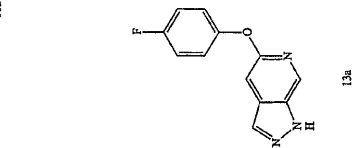
【図 2】



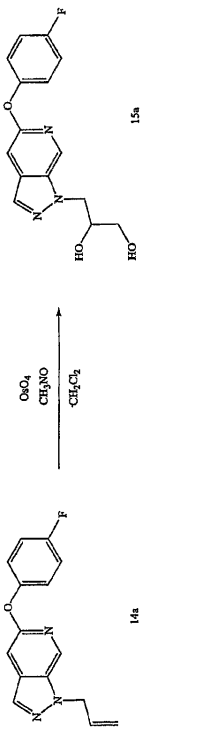
1. NH_4BF_4
アセトン/ H_2O
2. HCl
 NaNO_2



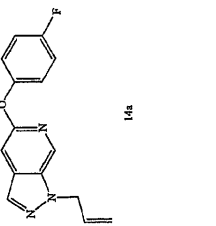
18-クラウン 6
 KOAc, CHCl_3



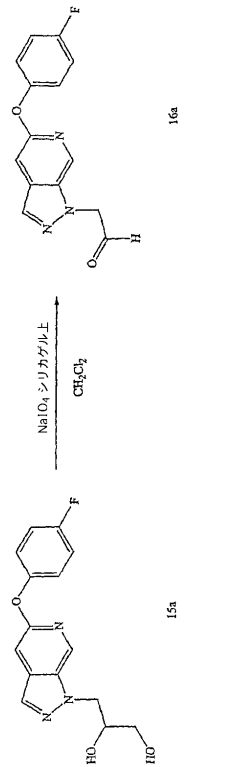
【図 3】



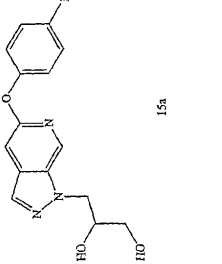
OsO_4
 CH_3NO
 CH_2Cl_2



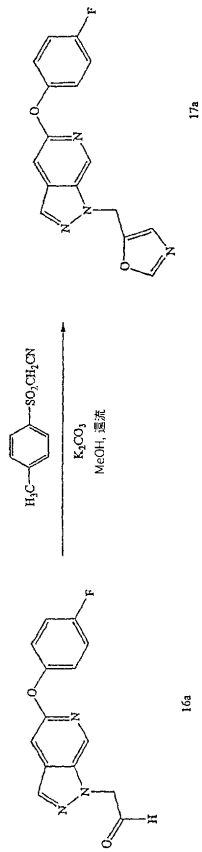
【図 4】



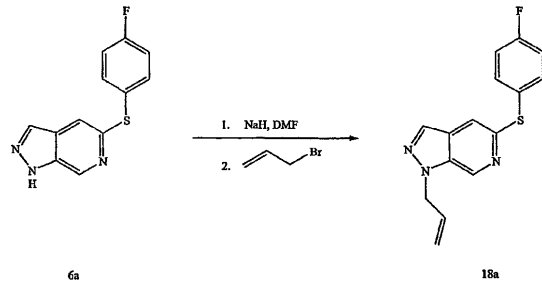
NaIO_4 シリカゲル上
 CH_2Cl_2



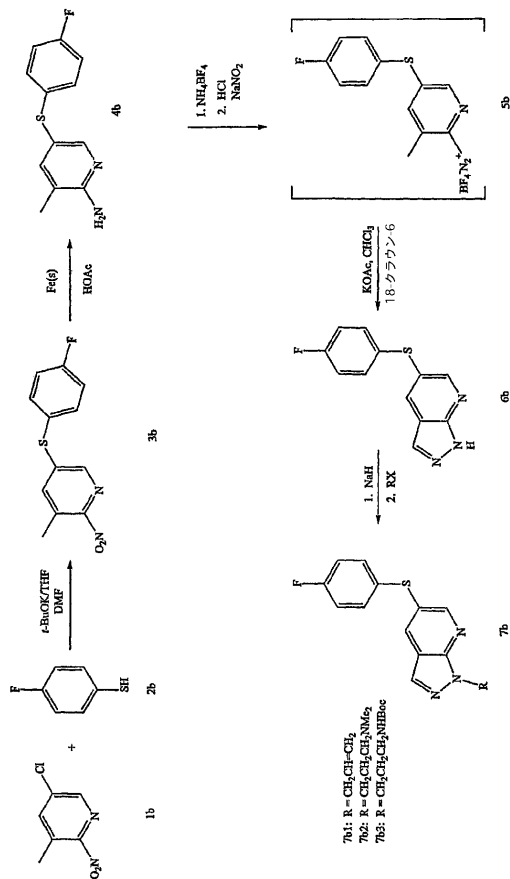
【図 5】



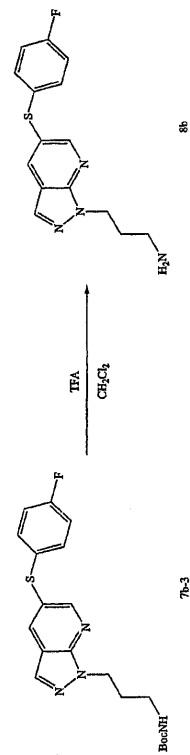
【図 6】



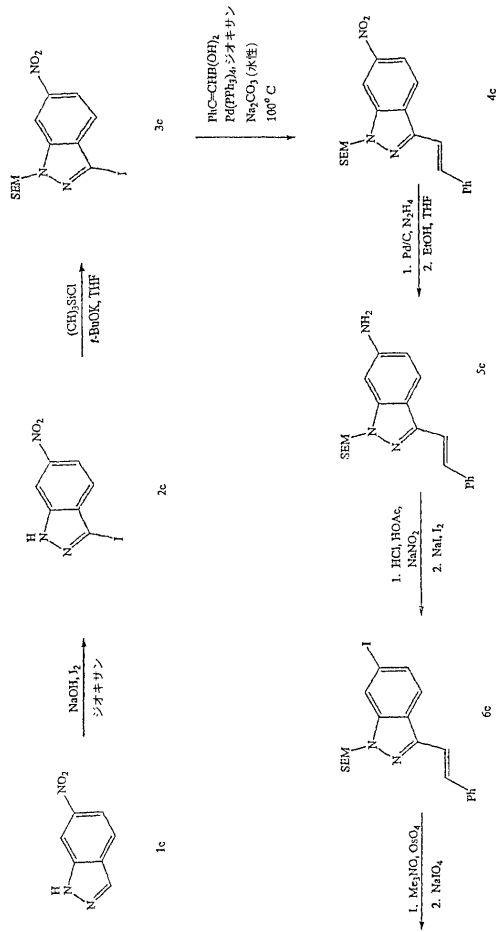
【図 7】



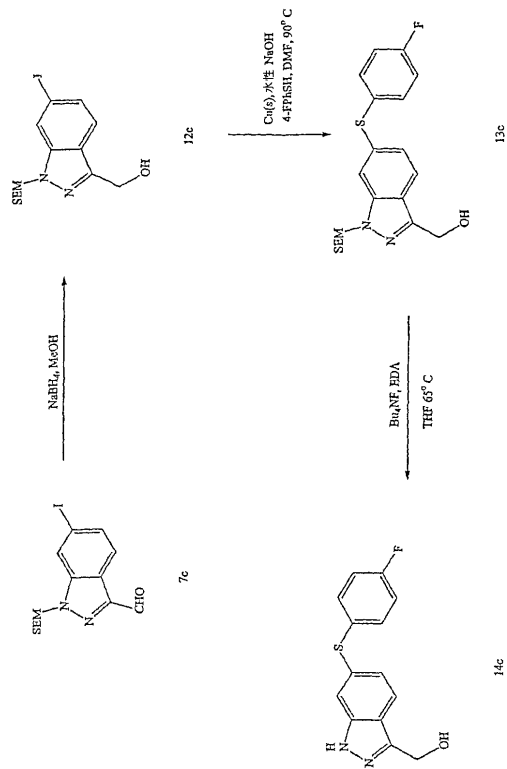
【図 8】



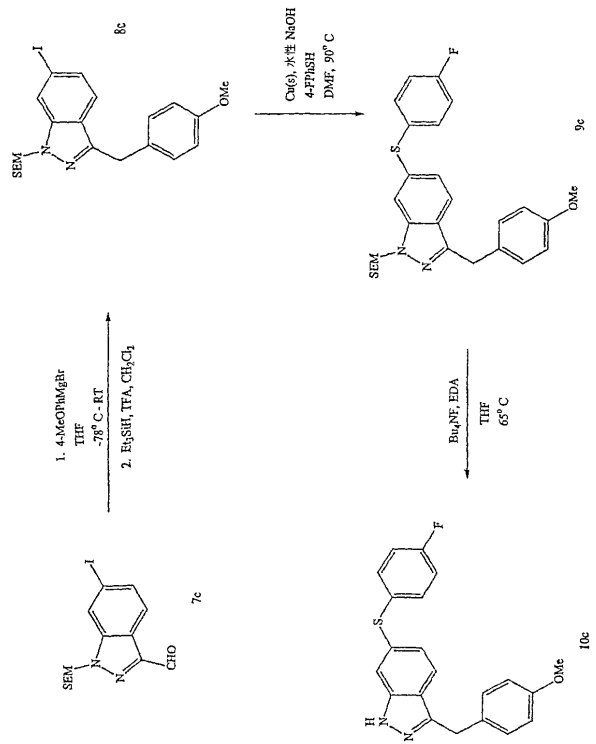
【図 9 A】



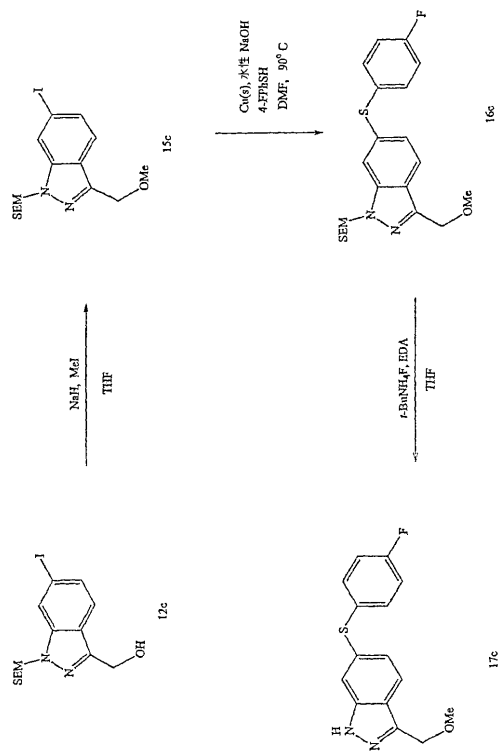
【図 10】



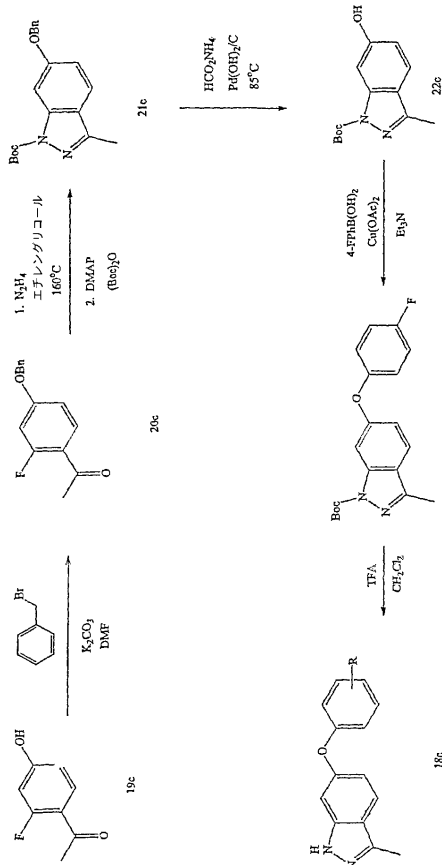
【図 9 B】



【図 11】

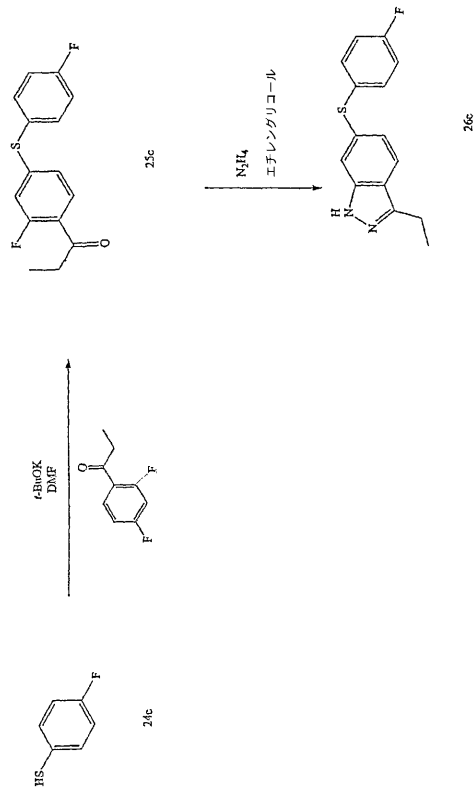


【図 1 2】

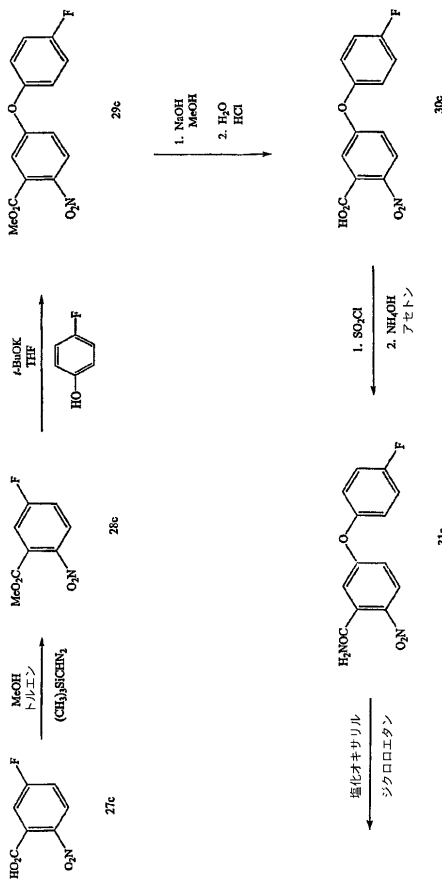


18c-1: R = 4-Cl
 18c-2: R = 4-F
 18c-3: R = 3-Me
 18c-4: R = 3-F
 18c-5: R = 3-Cl
 18c-6: R = 3-SMe
 18c-7: R = 3-SOMe
 18c-8: R = 3-Me, 4-F

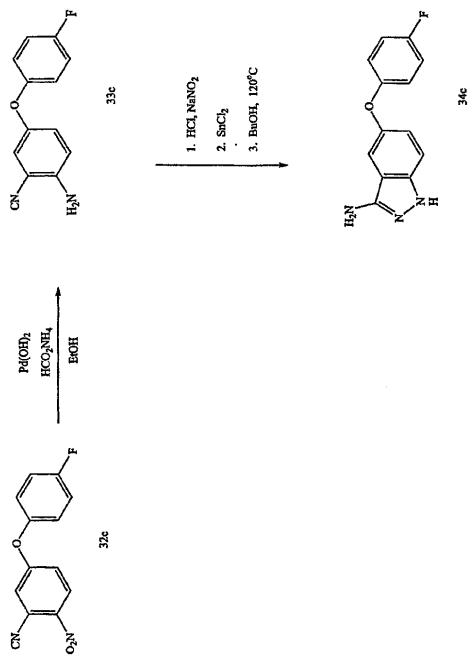
【図 1 3】



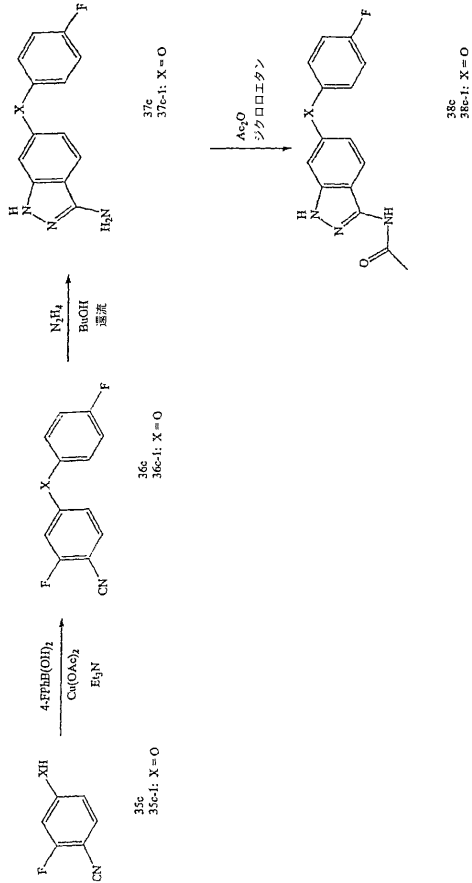
【図 1 4 A】



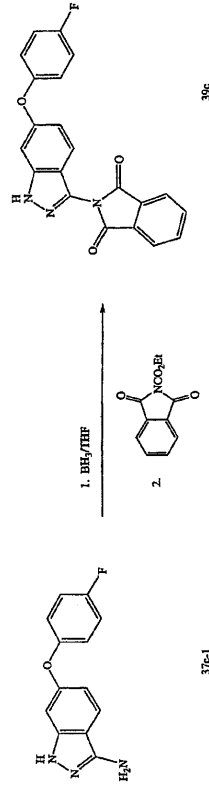
【図 1 4 B】



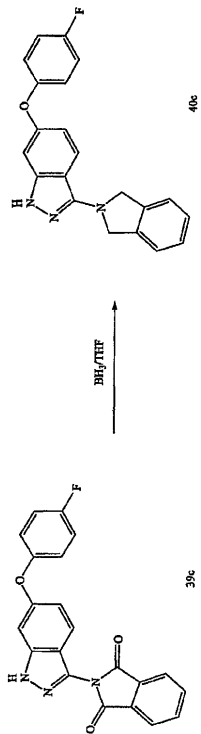
【図 15】



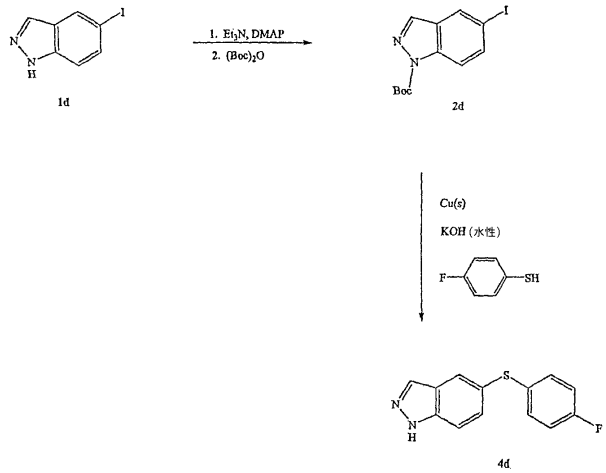
【図 16】



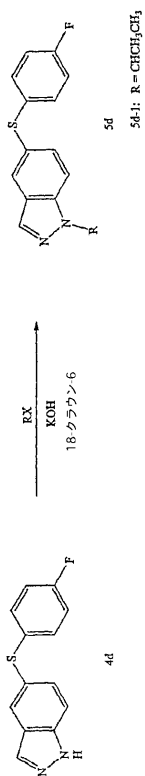
【図 17】



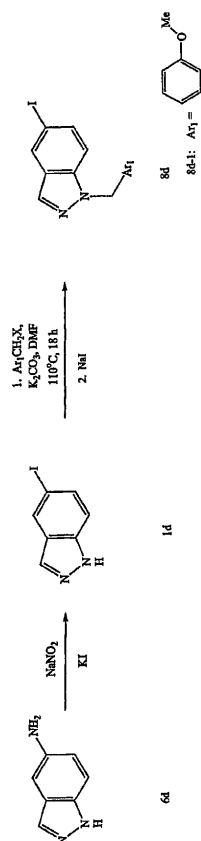
【図 18】



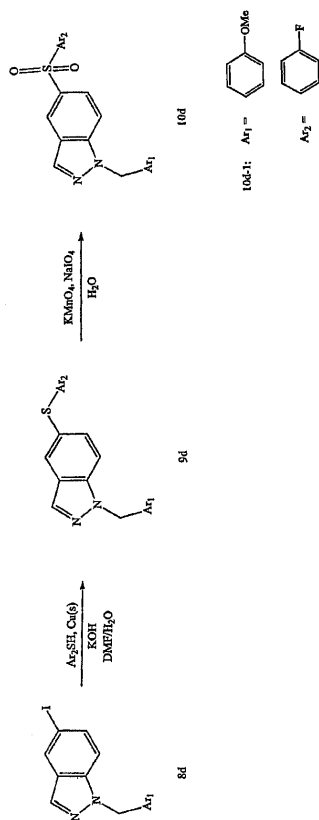
【図 19】



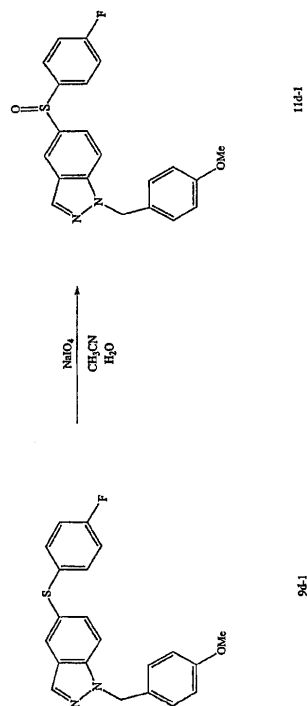
【図 20】



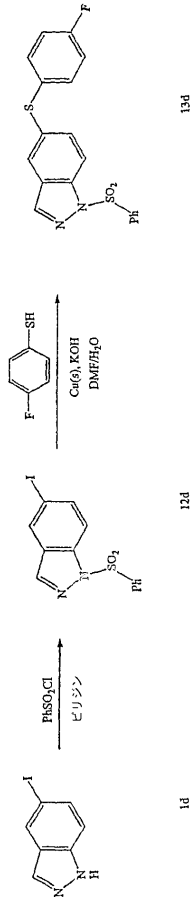
【図 21】



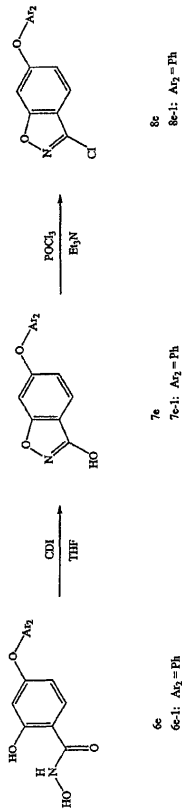
【図 22】



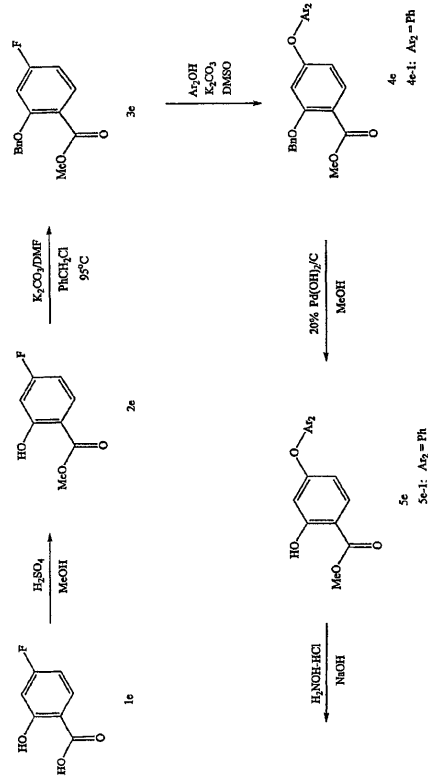
【図 2 3】



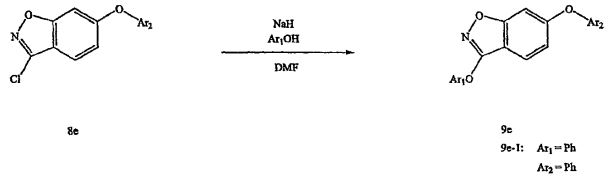
【図 2 4 B】



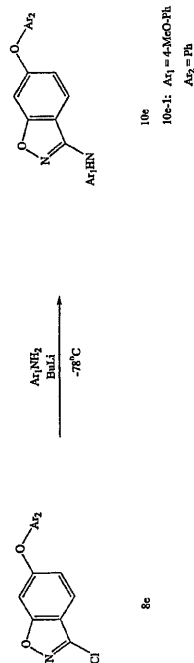
【図 2 4 A】



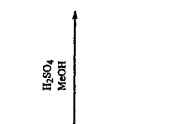
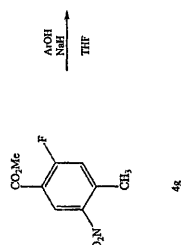
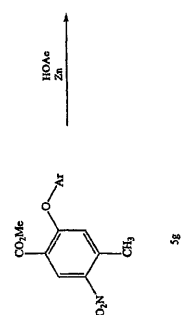
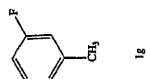
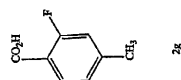
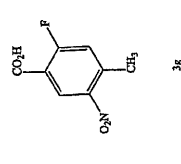
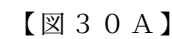
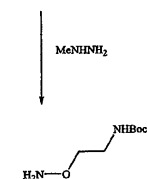
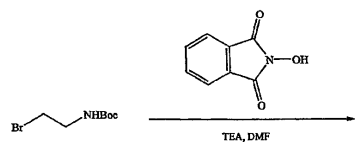
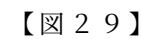
【図 2 5】



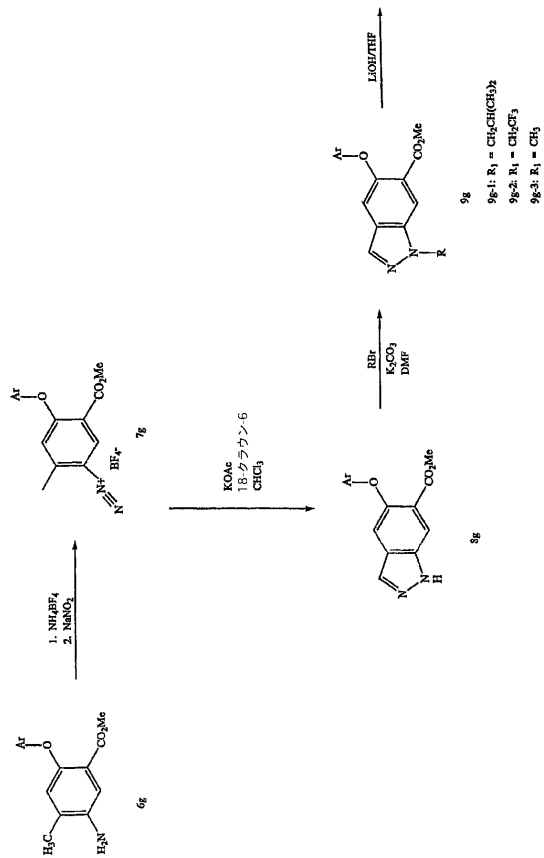
【図 2 6】



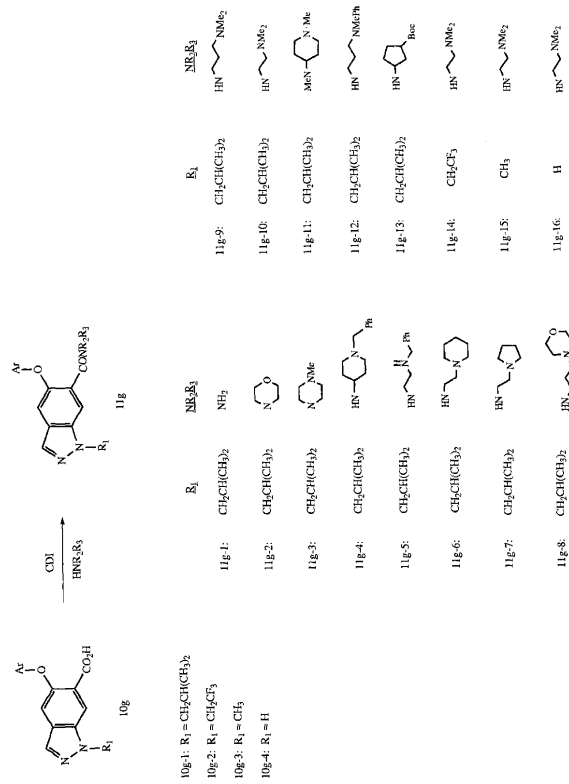
【図 28】



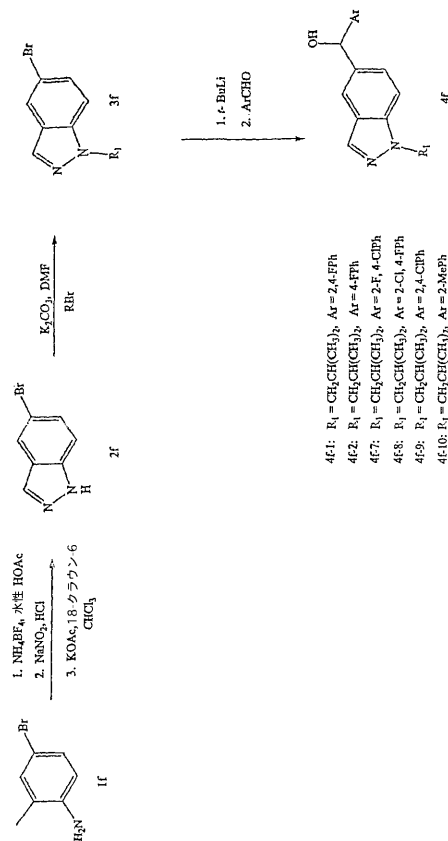
【図 30 B】



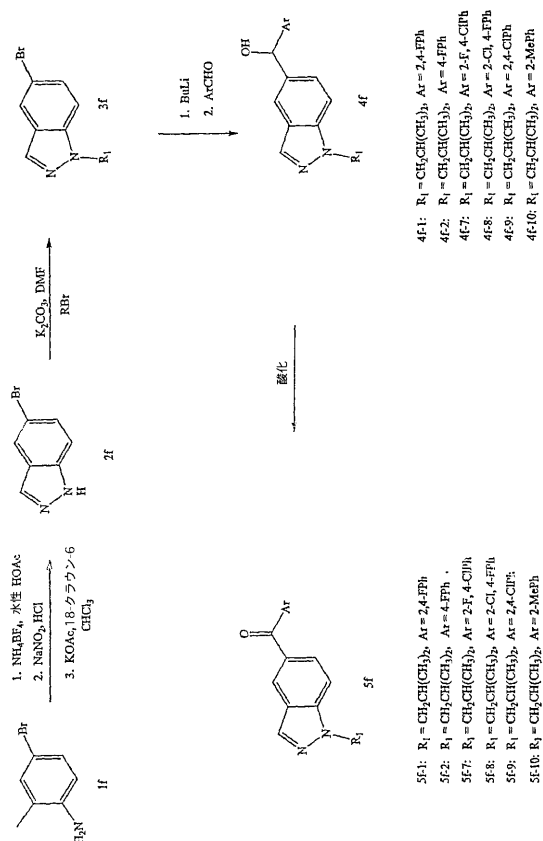
【図 30 C】

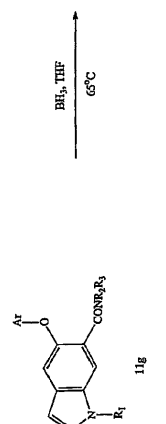
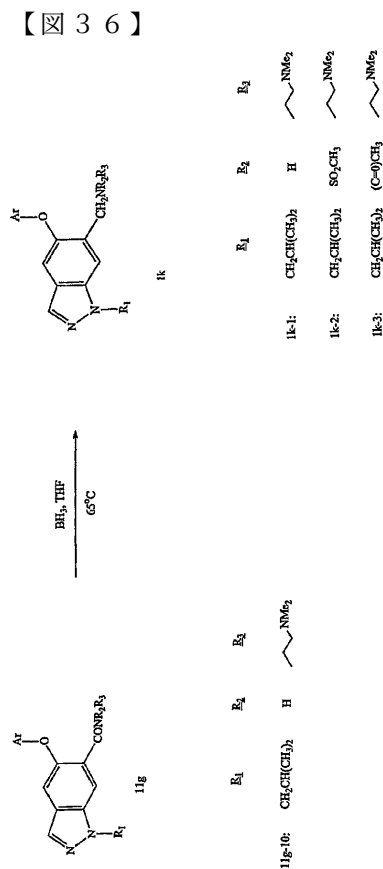
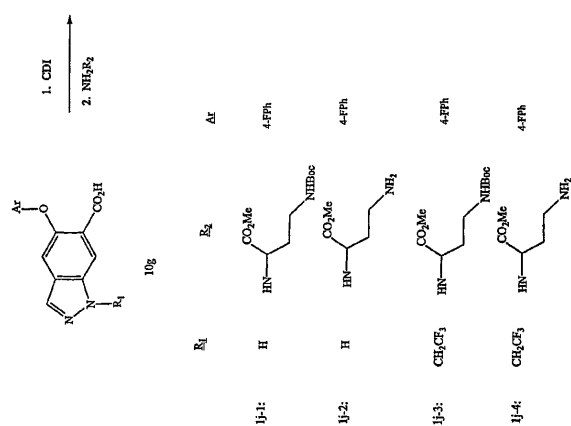
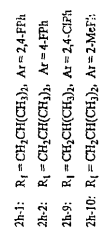
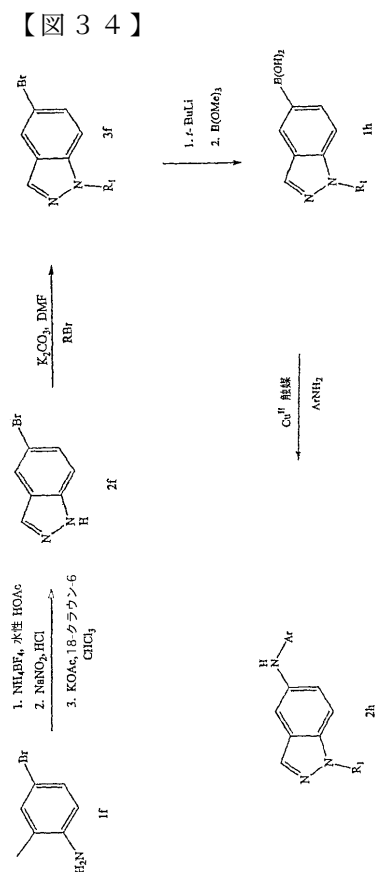
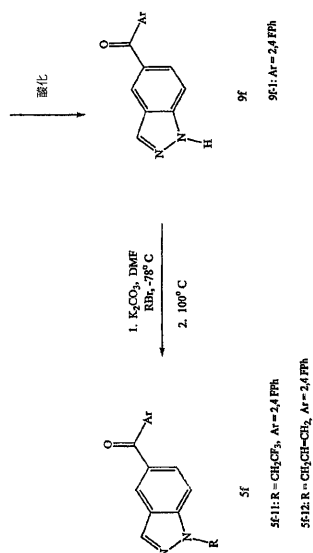
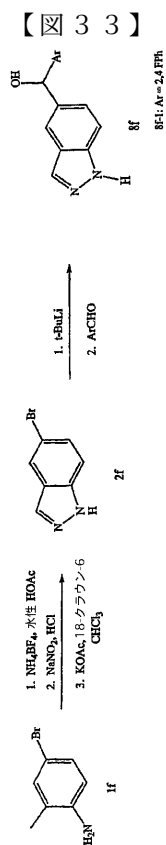


【図 31】

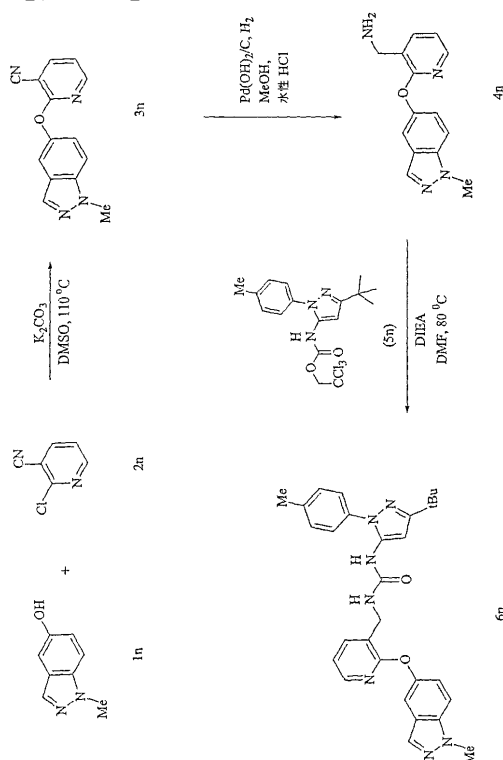


【図 32】

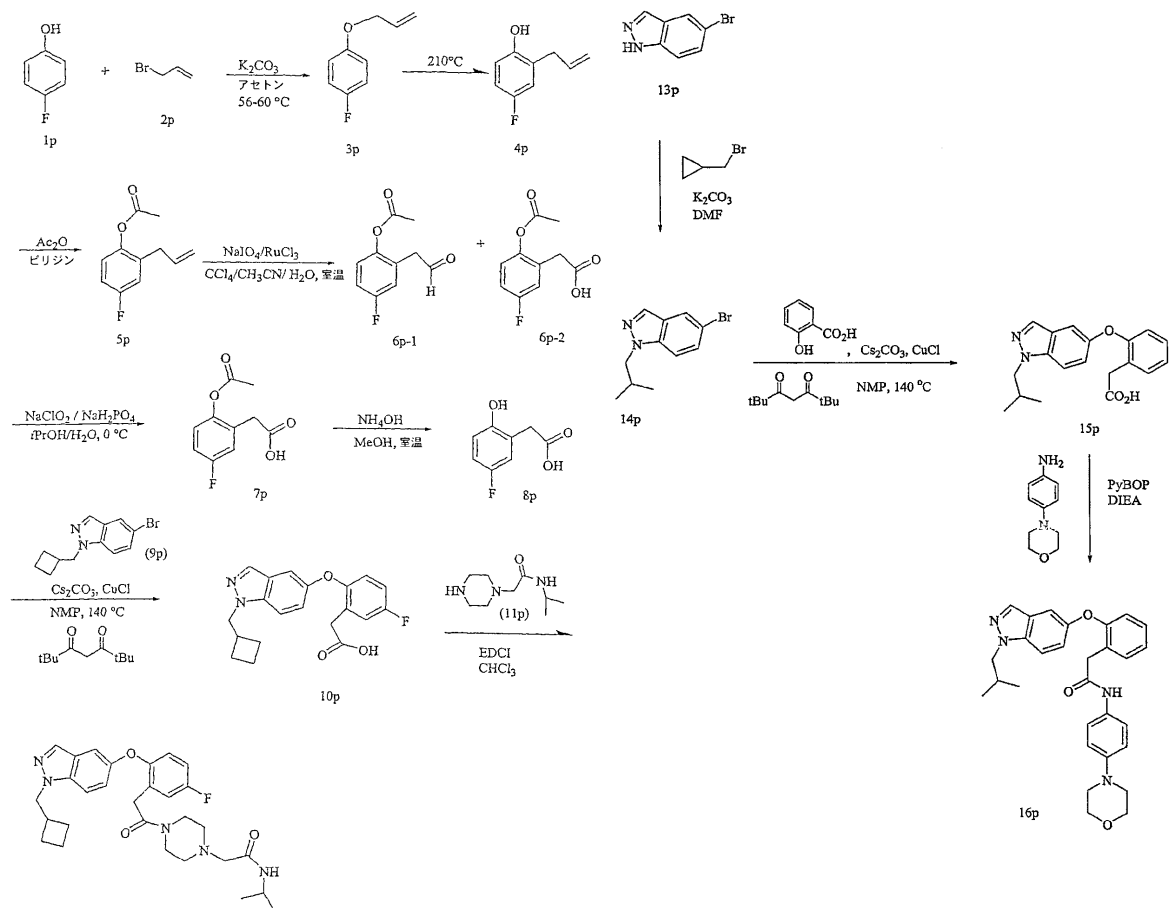




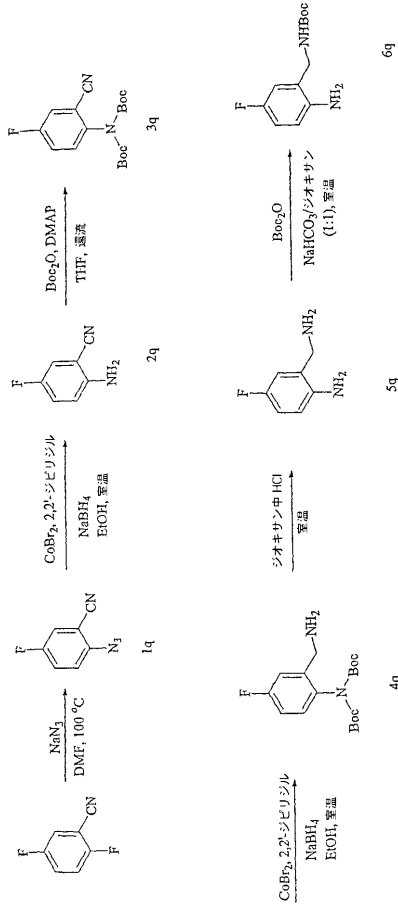
【图 3 8】



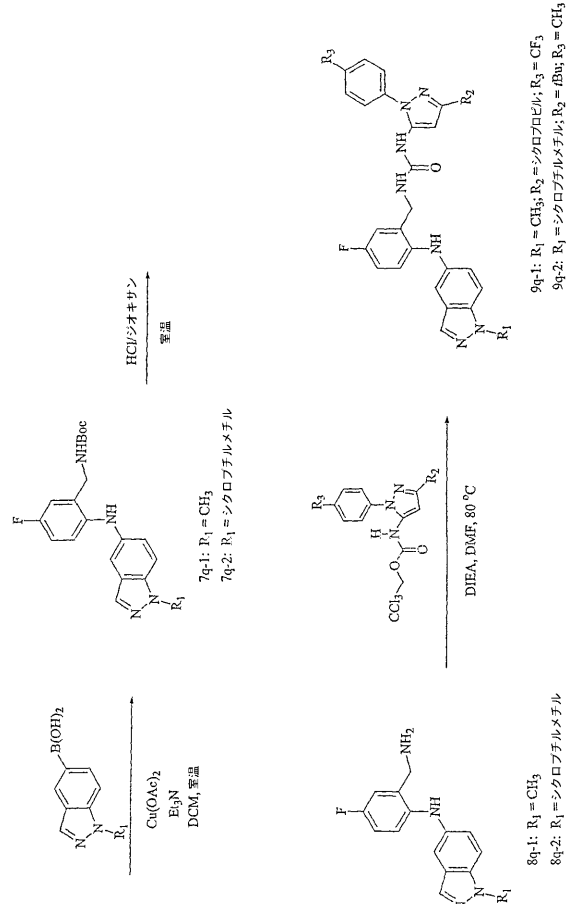
【図 40】



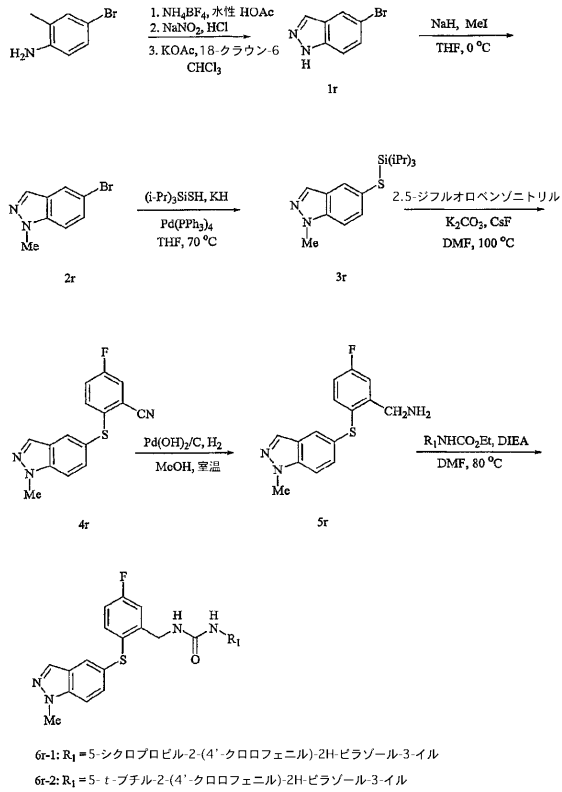
【図 4 1 A】



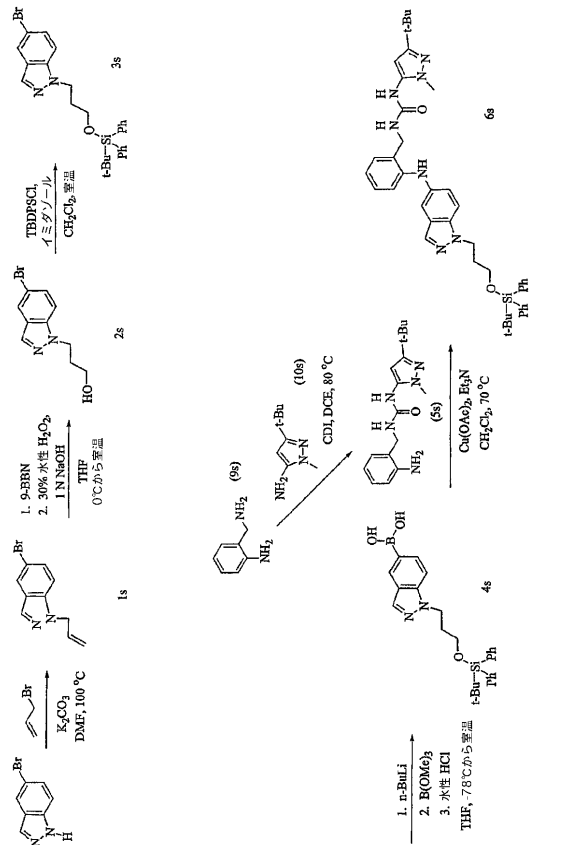
【図 4 1 B】



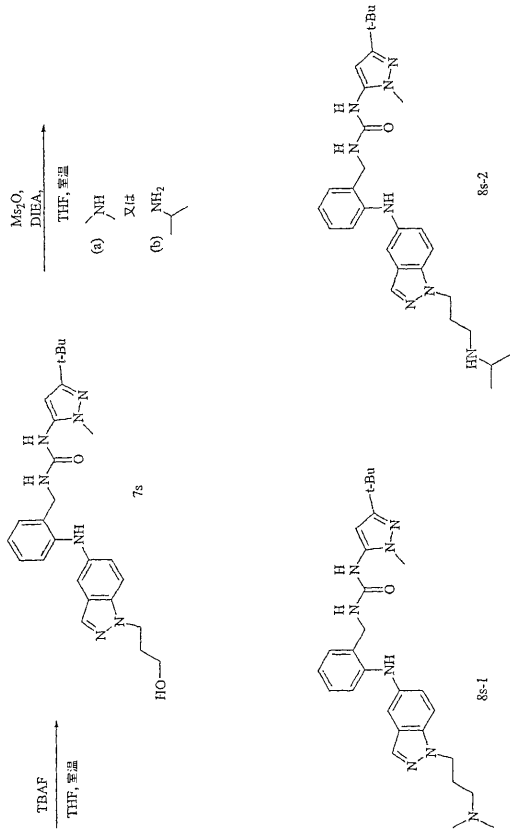
【図 4 2】



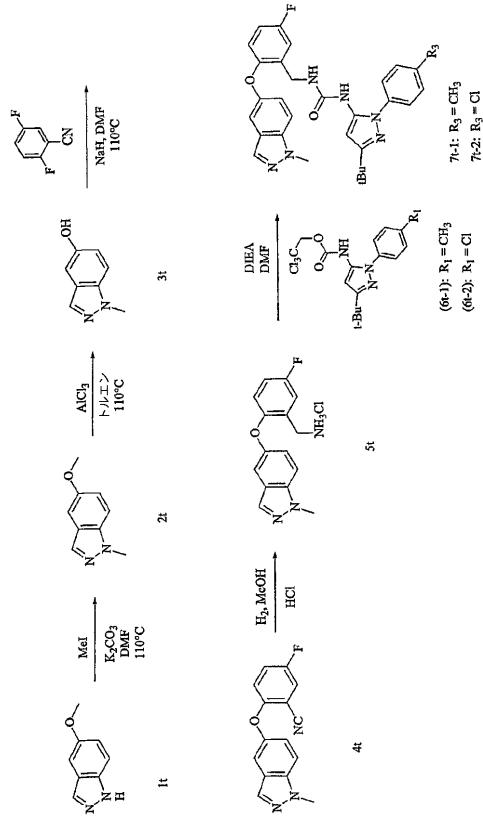
【図 4 3 A】



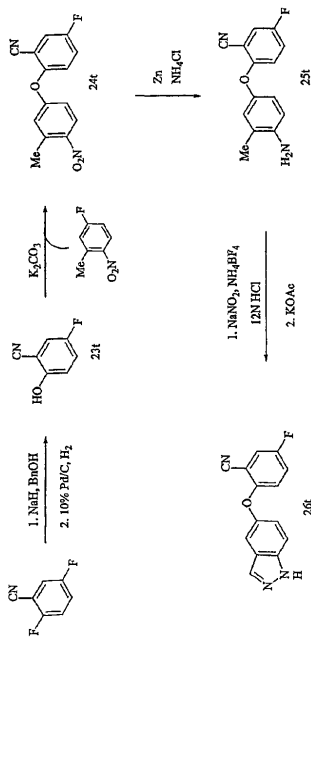
【図 4 3 B】



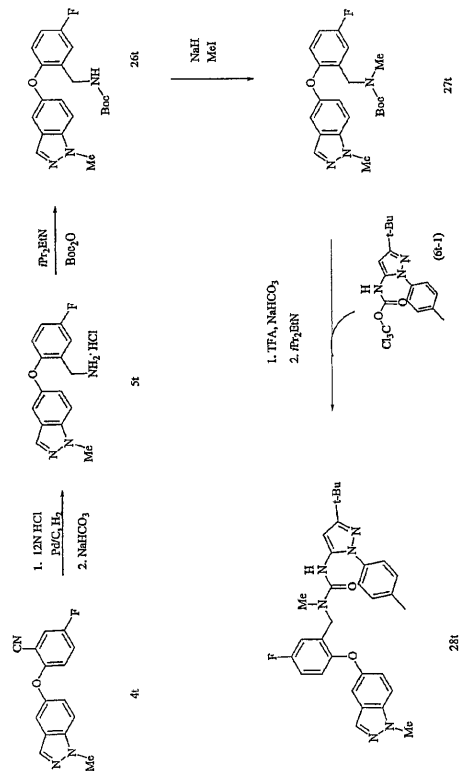
【図 4 4】



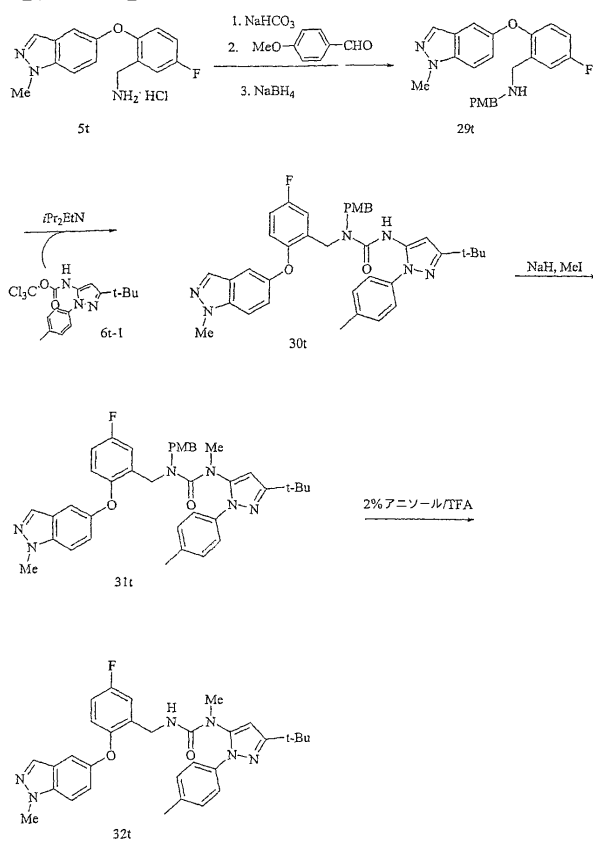
【図 4 5】



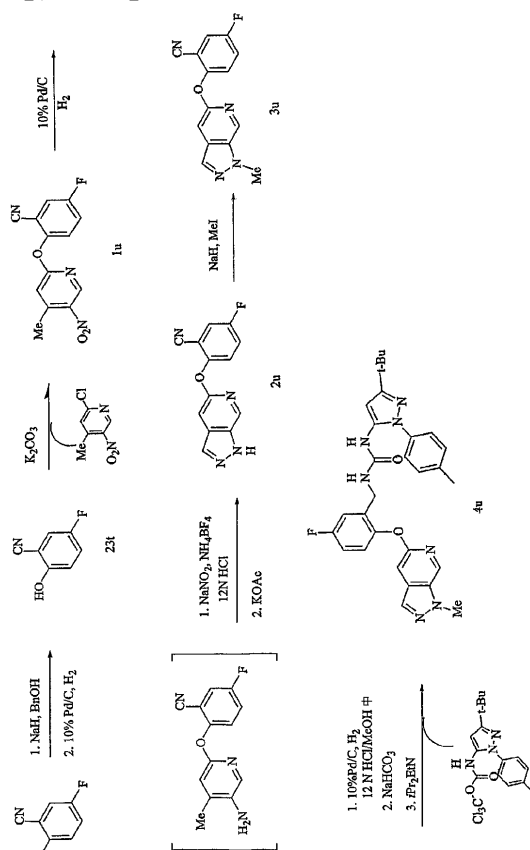
【図 4 6】



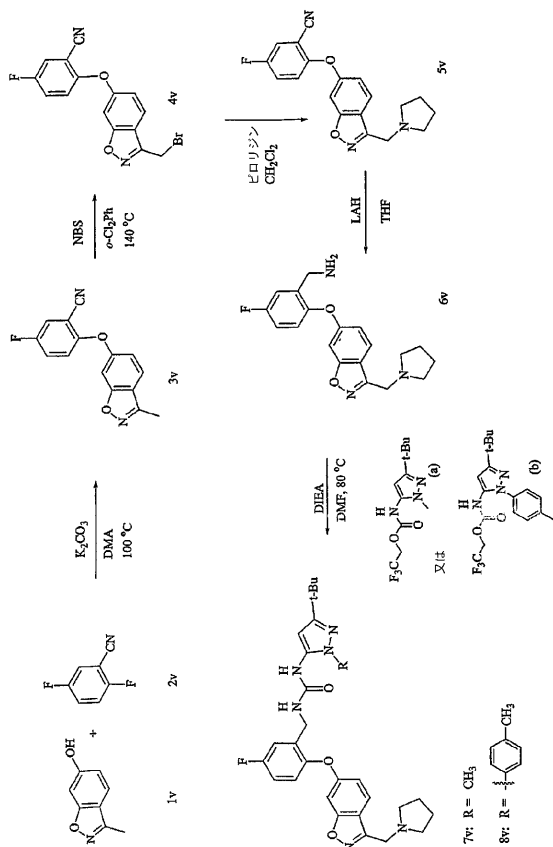
【図 4 7】



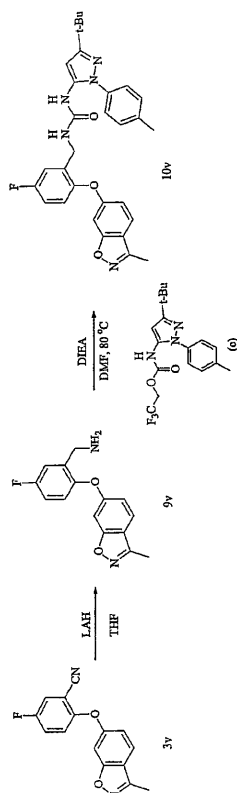
【图 48】



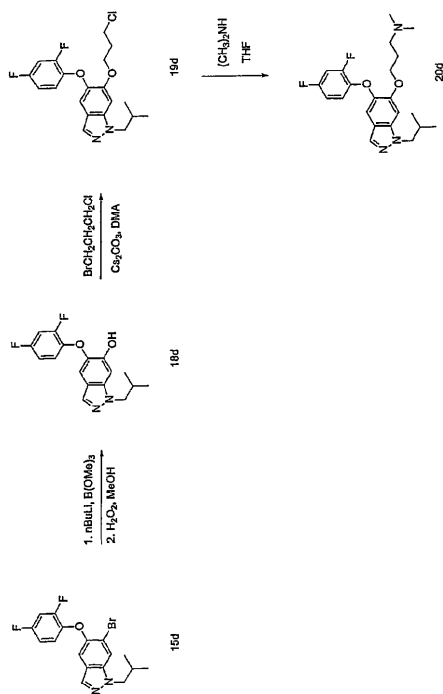
【図 4 9】



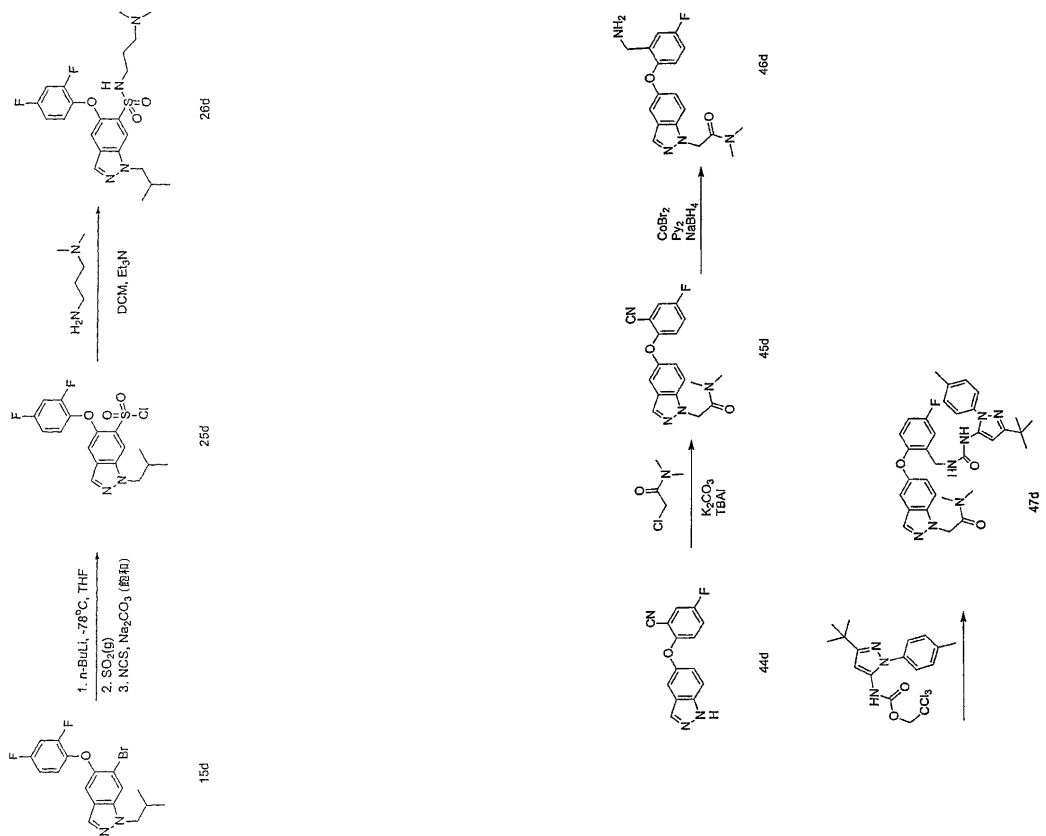
【図 50】



【図 5 2】



【図 5 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 261/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	F
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 261/20	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
		A 6 1 P 25/00	
		A 6 1 P 19/02	
		A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 17/06	
		A 6 1 P 1/04	

(72)発明者 マンソン、マーク

アメリカ合衆国、コロラド、ルイヴィル ダブリュー、 カクタス コート 5 1 3

(72)発明者 マレスカ、デーヴィッド、エイ.

アメリカ合衆国、コロラド、ロングモント、 チェストナット ドライブ 1 0 0 0

(72)発明者 キム、ヤンボー

大阪府池田市五月丘 5-1-3

(72)発明者 グローネベルグ、ロバート

アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 イエロー パイン アベニュー 9 5 8

(72)発明者 リジー、ジェームズ

アメリカ合衆国、コロラド、ロングモント、 ロングビュー ドライブ 7 1 8 0

(72)発明者 ロドリゲス、マーサ

アメリカ合衆国、コロラド、ロングモント、 ラークスパー ドライブ 3 5 4 9

(72)発明者 キム、ガンヒョク

アメリカ合衆国、コロラド、スペリオール、 ホールヨーク ドライブ 2 2 1 7

(72)発明者 ヴィゲルス、ガイ

アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 マクスウェル アベニュー 5 1 0

(72)発明者 ラオ、チャン

アメリカ合衆国、コロラド、ロングモント、 クローバー クリーク ドライブ 1 4 2 5

(72)発明者 バラチャリ、デヴァン

アメリカ合衆国、コロラド、ロングモント、 アローウッド ストリート 7 3 0

(72)発明者 ハービー、ダレン

アメリカ合衆国、コロラド、デンバー、 ウェスト フェアビュー プレース 3250

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特開平08-041032 (JP, A)

特開平04-234858 (JP, A)

特開昭59-098060 (JP, A)

特開昭63-068568 (JP, A)

特開昭63-316775 (JP, A)

国際公開第2002/068406 (WO, A1)

国際公開第01/078648 (WO, A1)

国際公開第01/038308 (WO, A1)

米国特許第04571255 (US, A)

Journal Fuer Praktische Chemie, 1966年, Vol.31, P.100-108

J. Heterocyclic Chem., 1981年, Vol.18, P.607-612

Med. Chem. Res., 1995年, Vol.5, P.522-533

Heterocyclic Communications, 2000年, Vol.6, No.4, P.345-350

Chemische Berichte, 1964年, No.7, P.1902-1909

Synthetic Communications, 1996年, Vol.26, No.13, P.2443-2447

J. Agric. Food Chem., 1995年, Vol.43, No.10, P.2722-2727

Revue Roumaine de Chimie, 1978年, Vol.23, No.7, P.1079-1084

Indian J. Pharm. Sci., 1986年, Vol.48, No.4, P.85-88

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D、A61K

CAplus/REGISTRY (STN)