

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-532381

(P2010-532381A)

(43) 公表日 平成22年10月7日(2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	1 4 O	4 C05 O
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 487/04	C S P	4 C07 1
A61K 31/519 (2006.01)	A61P 35/00		4 C07 2
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/519		4 C08 6
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 487/04	1 4 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 175 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-515223 (P2010-515223)	(71) 出願人	500586635 サネシス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, オイス ター ポイント ブールバード 395, スイート 400
(86) (22) 出願日	平成20年6月30日 (2008. 6. 30)	(71) 出願人	592221528 バイオジエン・アイデック・エムエイ・イ ンコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 142, ケンブリッジ, ケンブリッジ セ ンター 14
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月28日 (2009.12.28)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/068789		
(87) 國際公開番号	W02009/006404		
(87) 國際公開日	平成21年1月8日 (2009.1.8)		
(31) 優先権主張番号	60/947,319		
(32) 優先日	平成19年6月29日 (2007. 6. 29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

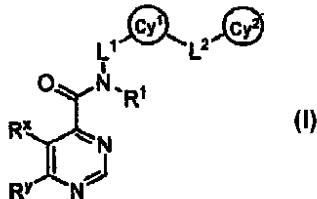
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 R a f キナーゼ阻害剤として有用な複素環式化合物

(57) 【要約】

本発明は R a f プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物を提供する。本発明はまた、その組成物、および R a f 媒介性疾患を処置する方法を提供する。さらに、本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物を提供し、その化合物は R a f 活性を阻害するのに有効な量で存在する。特定の他の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物、および必要に応じてさらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。さらに他の実施形態において、さらなる治療剤は癌の処置のための薬剤である。

【選択図】なし

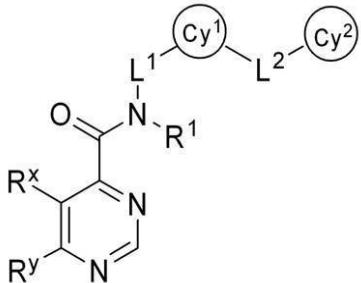


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



I

10

(式中、

Cy^1 は、任意に置換されたフェニル、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 10 員の飽和單環もしくは二環、部分不飽和單環もしくは二環、または芳香族單環もしくは二環であり、

L^1 は、直接結合または任意に置換された直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、

L^2 は、直接結合であるか、または任意に置換された直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OOC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OOC(O)-、-C(O)O-または 3 ~ 6 員のシクロアルキレンに、任意におよび独立して置き換えられ、

30

各 R は、独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

R^1 は、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にになって、

(a) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和縮合環または芳香族縮合環、あるいは

(b) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環、を形成し、

ここで、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、-R²、オキソ、-ハロ、-NO₂、-CN、-OR²、-SR²、-N(R³)₂、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OOC(O)R²、-N(R³)C(O)R²、-N(R³)N(R³)₂、-C=NN(R³)₂、-C=NOR²、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)SO₂N(R³)₂、-N(R³)SO₂R²、または-OOC(O)N(R³)₂ で任意に置換され、

40

R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、-R²、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OOC(O)R²、または-OOC(O)N(R³)₂ で任意に置換され、

各 R^2 は、独立して水素あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} 单環式もしくは二環式アリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子

50

を有する 5 ~ 10 員の飽和單環もしくは二環、部分不飽和單環もしくは二環、または芳香族單環もしくは二環から選択される任意に置換された基であり、

各 R^3 は、独立して R^2 であるか、または同じ窒素上の 2 つの R^3 は窒素と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 8 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環を形成する) またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和縮合環または芳香族縮合環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和縮合環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の芳香族縮合環を形成する、請求項 3 に記載の化合物。 20

【請求項 5】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、任意に置換されたイミダゾリジノンまたはピロリジノン環を形成する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、ピロロ、ピラゾロ、イミダゾロ、トリアゾロ、チオフェノ、フラノ、チアゾロ、イソチアゾロ、チアジアゾロ、オキサゾロ、イソオキサゾロ、またはオキサジアジオロ縮合環を形成する、請求項 5 に記載の化合物。 30

【請求項 7】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 8】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環を形成する、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、1 ~ 2 個の窒素原子を有する、7 員の部分不飽和縮合環を形成する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、アゼピノ、ジアゼピノ、アゼピノノ、またはジアゼピノノ縮合環を形成する、請求項 9 に記載の化合物。 40

【請求項 11】

R^1 は水素であり、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の $C_{1 - 4}$ アルキレン鎖である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

L^1 は任意に置換された、分枝状の $C_{1 - 4}$ アルキレン鎖である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

C_y^1 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 5 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環である、請求項 1 に記載の化合物。 50

【請求項 14】

C_y^1 は、任意に置換された、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、またはオキサジアジオリル基である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

L^2 は、直接結合または任意に置換された、直鎖もしくは分枝状の C_{1-4} アルキレン鎖であり、ここで、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-に置き換えられる、請求項 1 に記載の化合物。
10

【請求項 16】

L^2 は直接結合である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

L^2 は -C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、または -C(O)O- である、請求項 15 に記載の化合物。
。

【請求項 18】

L^2 は -C(O)N(H)- または -N(H)C(O)- である、請求項 17 に記載の化合物。
20

【請求項 19】

C_y^2 は、

(a) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の飽和単環、部分不飽和単環、または芳香族単環、

(b) フェニルまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 6 員の飽和単環、部分不飽和単環、または芳香族単環、あるいは

(c) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員の飽和二環、部分不飽和二環、または芳香族二環、
から選択される任意に置換された基である、請求項 1 に記載の化合物。
30

【請求項 20】

C_y^2 は、

(a) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリール環、

(b) フェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素原子を有する 6 員のヘテロアリール環、あるいは

(c) 酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5, 6 - 縮合二環式ヘテロアリール環、
から選択される任意に置換された基である、請求項 19 に記載の化合物。

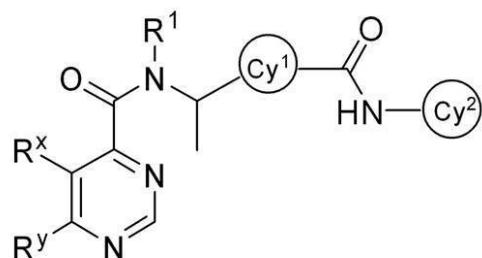
【請求項 21】

C_y^2 は、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアジオリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ブリニル、シンノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、チアナフテニル、またはベンゾフラニルから選択される任意に置換された基である、請求項 20 に記載の化合物。
40

【請求項 22】

前記化合物は、式 II の化合物

【化2】



II

10

(式中、

R^1 、 R^X および R^Y の各々は上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニル、または1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

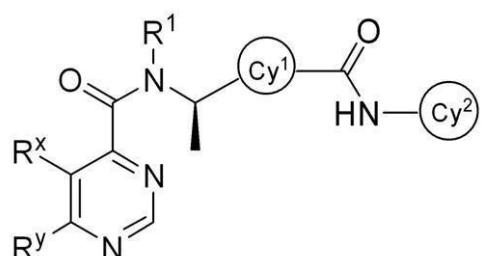
またはその薬理学的に許容できる塩である、請求項1に記載の化合物。

20

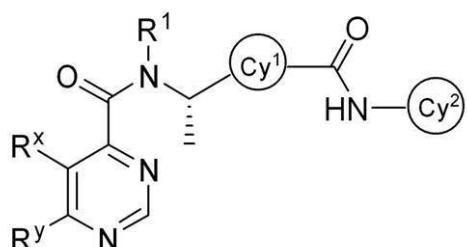
【請求項23】

前記化合物は、式II-aまたはII-bの化合物

【化3】



II-a



II-b

30

である、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリール環である、請求項22に記載の化合物。

【請求項25】

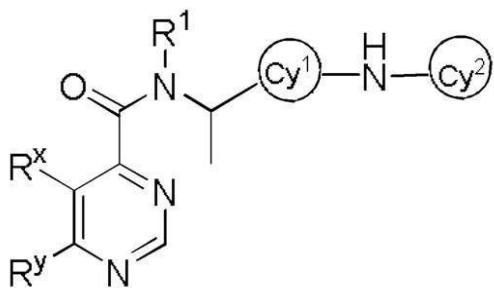
Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリール環である、請求項23に記載の化合物。

40

【請求項26】

前記化合物は、式IVの化合物

【化4】



IV

10

(式中、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは 1 ~ 4 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員の芳香族環である)

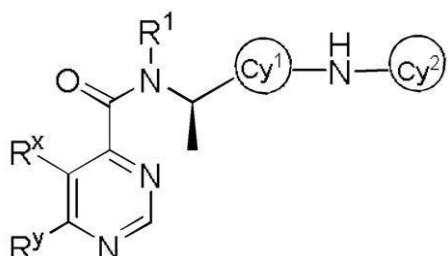
またはその薬理学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

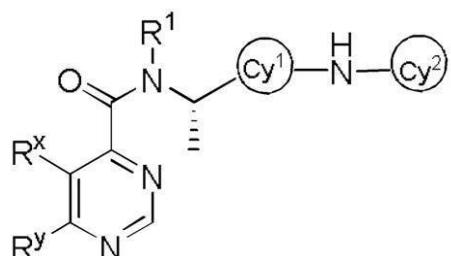
20

前記化合物は、式 IV-a または IV-b の化合物

【化5】



IV-a



IV-b

30

である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリール環である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

前記化合物は、表 1、表 2、表 3、表 4 または表 5 に記載される化合物、あるいはその薬理学的に許容できる塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 30】

請求項 1 に記載の化合物および薬理学的に許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 31】

化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、循環器疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは免疫不全疾患を処置するための薬剤から選択される治療剤と組み合わせた、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

50

患者または生物学的試料における R a f キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記方法は、前記患者に、請求項 1 に記載の化合物もしくはその医薬組成物を投与すること、または前記生物学的試料と、請求項 1 に記載の化合物もしくはその医薬組成物とを接触させることを含む、方法。

【請求項 3 3】

R a f 媒介性疾患を罹患する哺乳動物における R a f 媒介性疾患の重症度を処置または軽減する方法であって、前記疾患は、増殖性疾患、心疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、免疫介在性疾患、ウイルス疾患、または骨疾患から選択され、前記方法は、前記患者に、請求項 1 に記載の化合物もしくはその医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 3 4】

前記疾患は、黒色腫、白血病、結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、子宮頸癌、腎癌、リンパ系の癌、尿生殖路の癌（膀胱癌および前立腺癌を含む）、胃癌、骨肉腫、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺乳頭癌、神経芽細胞腫、および肺臓癌から選択される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記患者に、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、循環器疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは免疫不全疾患を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を投与するさらなる工程を含み、

20

前記さらなる治療剤は、処置される疾患に適切であり、

前記さらなる治療剤は、単一用量形態として前記組成物と一緒に投与されるか、または複数用量形態の一部として前記組成物とは別に投与される、

請求項 3 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願に対する相互参照）

本発明は、2007年6月29日に出願された米国仮特許出願第60/947,319号に対する優先権を主張し、その全体を参照により本明細書に援用する。

30

【0 0 0 2】

（本発明の技術分野）

本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬理学的に許容できる組成物、および種々の疾患の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

癌は、細胞分裂、細胞分化およびアポトーシス細胞死を制御する正常プロセスの調節解除に起因する。プロテインキナーゼは、この調節プロセスにおいて重要な役割を果たす。このようなキナーゼの一部の非限定的なリストとしては、a b 1、A T K、b c r - a b 1、B l k、B r k、B t k、c - k i t、c - m e t、c - s r c、C D K 1、C D K 2、C D K 4、C D K 6、c R a f 1、C S F 1 R、C S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E R K、F a k、f e s、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、F L K 4、f l t - 1、F p s、F r k、F y n、H c k、I G F - 1 R、I N S - R、J a k、K D R、L c k、L y n、M E K、p 3 8、P D G F R、P I K、P K C、P Y K 2、r o s、t i e ₁、t i e ₂、T R K、Y e s およびZ a p 7 0 が挙げられる。哺乳動物の生物学において、かかるプロテインキナーゼは、マイトジエン活性化プロテインキナーゼ（M A P K）シグナル伝達経路を含む。M A P Kシグナル伝達経路は、r a s 遺伝子の変異および増殖因子受容体の調節解除などの

40

50

種々の一般的な疾患関連機構によって不適切に活性化される（非特許文献1）。

【0004】

さらに、プロテインキナーゼは、中枢神経系障害（例えばアルツハイマー病）、炎症性疾患（例えば乾癬、関節炎）、骨疾患（例えば骨粗鬆症）、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血栓症、代謝疾患（例えば糖尿病）および感染症（例えばウイルスおよび真菌感染症）における標的として関与している。

【0005】

キナーゼ調節に関する最も一般的に研究された経路の1つは、細胞表面受容体から核までの細胞内シグナル伝達である。この経路の1つの例としてはキナーゼのカスケードが挙げられ、このカスケードにおいて、増殖因子受容体チロシンキナーゼ（例えばEGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、インスリン受容体）の膜は、Srcチロシンキナーゼ、ならびにRaf、MekおよびErkセリン/スレオニンキナーゼファミリーなどの他のキナーゼにリン酸化反応を介してシグナルを送達する。これらのキナーゼの各々は、関連するが、機能的に別の役割を果たす、いくつかのファミリーメンバーによって表される。増殖因子シグナル伝達経路の調節の損失は、癌および他の疾患状態において頻繁に発生する。

10

【0006】

キナーゼによって媒介されるシグナルはまた、細胞周期のプロセスを調節することによって、細胞における増殖、死および分化を制御することが示されている。真核細胞周期を介する進行は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と呼ばれるキナーゼのファミリーによって制御される。CDK活性化の調節は複雑であるが、CDKと、調節サブユニットのサイクリンファミリーのメンバーとの会合を必要とする。調節のさらなるレベルは、CDKサブユニットのリン酸化反応を活性化すること、および不活性化することの両方を介して生じる。異なるサイクリン/CDK複合体の同時活性化および不活性化は、細胞周期を介する正常な進行に必要である。重要なG1-SおよびG2-M転移の両方は、異なるサイクリン/CDK活性の活性化により制御される。G1において、サイクリンD/CDK4およびサイクリンE/CDK2の両方は、S期の開始を媒介すると考えられている。S期を介する進行は、サイクリンA/CDK2の活性を必要とするが、サイクリンA/cdc2(CDK1)およびサイクリンB/cdc2の活性化は、中期の開始に必要とされる。従って、CDK調節の制御の損失が、過剰増殖性疾患および癌において頻繁に起こる事象であることは、驚くべきことではない。

20

【0007】

Rafプロテインキナーゼは、シグナル伝達経路の重要な要素であり、これにより、特異的な細胞外刺激が、哺乳動物細胞における正確な細胞応答を誘発する。活性化された細胞表面受容体は、細胞膜の内相においてras/rapタンパク質を活性化させ、次いで、Rafタンパク質を動員し、活性化させる。活性化されたRafタンパク質は、細胞内プロテインキナーゼMEK1およびMEK2をリン酸化し、活性化させる。次に、活性化されたMEKは、p42/p44マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のリン酸化および活性化を触媒する。活性化されたMAPKの種々の細胞質内基質および核基質は、直接または間接的に、環境変化に対する細胞応答に寄与することが知られている。Rafタンパク質をコードする3つの別個の遺伝子が哺乳動物において同定されており、それらのタンパク質はA-Raf、B-RafおよびC-Raf（Raf-1としても公知である）、ならびにアイソフォーム変種（isofromic variant）であり、これはmRNAの異なったスプライシングにより生じることが知られている。

30

【0008】

Rafキナーゼの阻害剤は、腫瘍細胞増殖の破壊における使用が示唆されており、それゆえ、癌、例えば、組織球リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌ならびに膵臓および乳癌の処置；また、心停止、脳卒中および多発性梗塞性痴呆後、ならびにまた、頭部外傷、手術および/または出産中に生じるものなどの脳虚血イベント後の脳虚血を含む、虚血性イベントから生じる神経変性に関連する疾患の処置および/または予防における使用が示唆される

40

50

。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Magnusonら、Seminars in Cancer Biology, 1994年, 第5版, p. 247-252

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

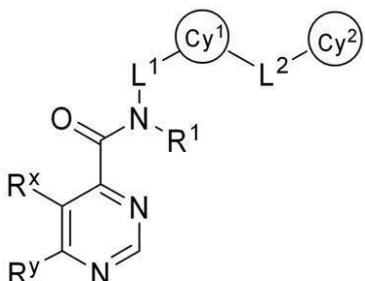
従って、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発する重要な必要性が存在する。特に、Raf阻害剤として有用な化合物を開発することが望まれる。 10

【課題を解決するための手段】

【0011】

ここで、本発明の化合物、およびその薬理学的に許容できる組成物が、1つ以上のプロテインキナーゼの阻害剤として効果的であることが見出される。かかる化合物は式Iの化合物

【化1】



I

(式中、Rx、Ry、R1、L1、L2、Cy1およびCy2の各々は本明細書のクラスおよびサブクラスに定義されるとおりである)またはその薬理学的に許容できる塩、ならびに本明細書に概して、およびサブクラスに記載される、その医薬組成物であり、この化合物はプロテインキナーゼ(例えばRaf)の阻害剤として有用であり、従って、例えば、Raf媒介性疾患の処置に有用である。 30

【0012】

特定の他の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物を提供し、その化合物はRaf活性を阻害するのに有効な量で存在する。特定の他の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物、および必要に応じてさらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。さらに他の実施形態において、さらなる治療剤は癌の処置のための薬剤である。

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、患者または生物学的試料におけるキナーゼ(例えばRaf)活性を阻害するための方法を提供し、この方法は、効果的に抑制する量の本発明の化合物を前記患者に投与すること、または前記生物学的試料と、効果的に抑制する量の本発明の化合物とを接触させることを含む。さらに別の態様において、本発明は、Raf活性に関与する任意の疾患を処置するための方法を提供し、この方法は、必要とする被験体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。 40

【発明を実施するための形態】

【0014】

(1. 本発明の化合物の概要)

特定の実施形態において、本発明は、式Iの化合物

10

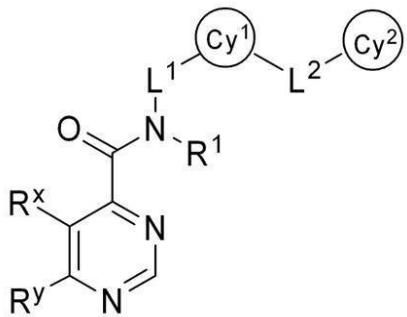
20

30

40

50

【化2】



I

10

(式中、

Cy^1 は、任意に置換されたフェニル、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 14 員の飽和单環、二環もしくは三環、部分不飽和单環、二環もしくは三環または芳香族单環、二環もしくは三環であり、

L^1 は、直接結合または任意に置換された直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、

L^2 は、直接結合であるか、または任意に置換された直鎖もしくは分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-または 3 ~ 6 員のシクロアルキレンに、任意におよび独立して置き換えられ、

各 R は、独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

R^1 は、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

30

R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にになって、

(a) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和縮合環または芳香族縮合環、あるいは

(b) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環、

を形成し、

ここで、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、-R²、オキソ、-ハロ、-NO₂、-CN、-OR²、-SR²、-N(R³)₂、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R²、-N(R³)C(O)R²、-N(R³)N(R³)₂、-C=NN(R³)₂、-C=NOR²、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)SO₂N(R³)₂、-N(R³)SO₂R²、または-OC(O)N(R³)₂で任意に置換され、

R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、-R²、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R²、または-OC(O)N(R³)₂で任意に置換され、

各 R^2 は、独立して水素あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} 单環式もしくは二環式アリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員の飽和单環もしくは二環、部分不飽和单環もしくは二環、または芳香

50

族単環もしくは二環から選択される任意に置換された基であり、

各 R^3 は、独立して R^2 であるか、または同じ窒素上の 2 つの R^3 は窒素と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 8 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環を形成する)
またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0015】

本発明の化合物は、概して、上記および本明細書に具体的に記載されるものを含み、本明細書に開示される種々のクラス、亜族 (subgenera)、および種により一部が例示される。さらに、本発明は、本発明の化合物の薬理学的に許容できる誘導体、およびこれらの化合物、その医薬組成物、または 1 つ以上のさらなる治療剤と組み合わせたそれらのいずれかを用いて被験体を処置する方法を提供する。

10

【0016】

(2. 化合物および定義)

特定の官能基および化学用語の定義は、以下により詳細に記載される。本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表、C A S バージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第 75 版、内表紙に従って同定され、特定の官能基は概して本明細書に記載されるとおりである。さらに、有機化学の一般的原理、ならびに特定の官能基および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith および March's Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第 3 版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 に記載され、これらの各々の全内容を本明細書に参照として援用する。

20

【0017】

本発明の特定の化合物は 1 つ以上の不斉中心を含んでもよく、従って、種々の異性体形態、例えば、立体異性体および / またはジアステレオマーで存在できる。従って、本発明の化合物およびその医薬組成物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であってもよいか、あるいは立体異性体の混合物の形態であってもよい。特定の実施形態において、本発明の化合物はエナンチオピュアな化合物である。特定の他の実施形態において、立体異性体またはジアステレオマーの混合物が提供される。

30

【0018】

さらに、本明細書に記載される特定の化合物は、他に示されない限り、Z または E 異性体のいずれかとして存在できる 1 つ以上の二重結合を有してもよい。本発明はさらに、実質的に他の異性体を含まない個別の異性体として、あるいは、種々の異性体の混合物、例えば、立体異性体のラセミ混合物としての化合物を含む。上記の化合物それ自体に加えて、本発明はまた、それらの化合物の薬理学的に許容できる誘導体および 1 つ以上の化合物を含む組成物も含む。

40

【0019】

特定の鏡像異性体が好ましい場合、いくつかの実施形態において、対応する鏡像異性体を実質的に含まずに提供されてもよく、「光学的に豊富な」と称されてもよい。本明細書で使用する場合、「光学的に豊富な」とは、著しく高い割合の 1 つの鏡像異性体からなる化合物を意味する。特定の実施形態において、化合物は、少なくとも約 90 重量 % の好ましい鏡像異性体からなる。他の実施形態において、化合物は、少なくとも約 95 重量 %、98 重量 %、または 99 重量 % の好ましい鏡像異性体からなる。好ましい鏡像異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の任意の方法によってラセミ混合物から単離され得るか、または不斉

50

合成によって調製され得る。例えば、Jacquesら, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

【0020】

10

用語「ヘテロ原子」とは、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；あるいは複素環の置換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)またはNR⁺(N-置換ピロリジニルなど)を含む)を意味する。

【0021】

本明細書に使用する場合、「直接結合」または「共有結合」とは、単結合、二重結合または三重結合をいう。特定の実施形態において、「直接結合」とは単結合をいう。

【0022】

本明細書に使用する場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)およびヨウ素(ヨード、-I)から選択される原子をいう。

20

【0023】

本明細書に使用する場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、直鎖(すなわち分枝していない)、分枝または環状(縮合、架橋およびスピロ縮合多環式)であってもよく、完全に飽和されてもよいか、または1つ以上の不飽和単位を含んでもよいが、芳香族ではない炭化水素部分を示す。他に特記しない限り、脂肪族基は1~6個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1~4個の炭素原子を含み、さらに他の実施形態において、脂肪族基は1~3個の炭素原子を含む。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝状のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基、ならびに(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルなどのそれらの混成物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0024】

本明細書に使用する場合、用語「不飽和」とは、ある部分が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0025】

用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル(carbocycliclyl)」、「カルボシクロ(carbocyclo)」または「炭素環式」とは、単独または大きい部分の一部として用いて、本明細書に記載される飽和または部分不飽和の3~10員を有する環状脂肪族単環式または二環式の環系をいい、この脂肪族環系は、上に定義し、本明細書に記載されるように必要に応じて置換される。脂環式基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニルおよびシクロオクタジエニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは3~6個の炭素を有する。用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」はまた、ラジカルまたは結合点が脂肪族環の上にある、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルのような、1つ以上の芳香族または非芳香族の環に縮合される脂肪族環を含む。

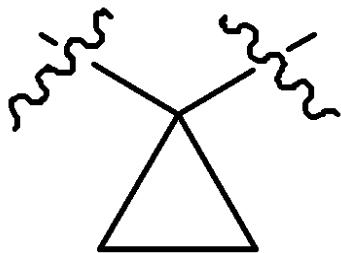
40

【0026】

本明細書に使用する場合、用語「シクロアルキレン」とは、二価のシクロアルキル基をいう。特定の実施形態において、シクロアルキレン基は1,1-シクロアルキレン基(す

50

なわち、スピロ縮合環)である。例示的な1,1-シクロアルキレン基としては、
【化3】



10

が挙げられる。他の実施形態において、シクロアルキレン基は1,2-シクロアルキレン基または1,3-シクロアルキレン基である。例示的な1,2-シクロアルキレン基としては

【化4】



20

が挙げられる。

【0027】

本明細書に使用する場合、用語「アルキル」とは、単一の水素原子を除去することにより、1~6個の炭素原子を含む脂肪族部分から誘導された飽和した直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルという。いくつかの実施形態において、本発明で用いるアルキル基は1~5個の炭素原子を含む。別の実施形態において、用いるアルキル基は1~4個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~3個の炭素原子を含む。さらに別の実施形態において、アルキル基は1~2個の炭素を含む。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、sec-ペンチル、イソ-ペンチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-デシル、n-ウンデシル、ドデシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0028】

本明細書に使用する場合、用語「アルケニル」は、単一の水素原子を除去することにより、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族部分から誘導される一価の基を示す。特定の実施形態において、本発明で用いるアルケニル基は2~6個の炭素原子を含む。特定の実施形態において、本発明で用いるアルケニル基は2~5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、本発明で用いるアルケニル基は2~4個の炭素原子を含む。別の実施形態において、用いるアルケニル基は2~3個の炭素原子を含む。アルケニル基は、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどを含む。

40

【0029】

本明細書に使用する場合、用語「アルキニル」とは、単一の水素原子を除去することにより、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族部分から誘導される一価の基をいう。特定の実施形態において、本発明で用いるアルキニル基は2~6個の炭素原子を含む。特定の実施形態において、本発明で用いるアルキニル基は2~5個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、本発明で用いるアルキニル基は2

50

~ 4 個の炭素原子を含む。別の実施形態において、用いるアルキニル基は 2 ~ 3 個の炭素原子を含む。代表的なアルキニル基としては、エチニル、2 - プロピニル(プロパルギル)、1 - プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

用語「アリール」とは、単独あるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」などの大きい部分の一部として用いて、合計で 5 ~ 10 員環を有する単環式および二環式の環系をいい、この系における少なくとも 1 つの環は芳香族であり、この系における各々の環は 3 ~ 7 員環を含む。用語「アリール」は用語「アリール環」と交換可能に用いられる。本発明の特定の実施形態において、「アリール」とは、1 つ以上の置換基を有し得るフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含むが、これらに限定されない、芳香族環系をいう。本明細書に使用する場合、芳香族環が 1 つ以上の非芳香族環に縮合される基(例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル(naphthimidyl)、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルなど)もまた、用語「アリール」の範囲内に含まれる。

10

【0031】

用語「ヘテロアリール」および「ヘテロア - (heteroar -)」とは、単独あるいは大きい部分(例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」)の一部として用いて、5 ~ 10 個の環原子、好ましくは 5、6 または 9 個の環原子を有する基；環状のアレイで共有される 6、10 または 14 個の電子を有する基；ならびに炭素原子に加えて、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基としては、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキザゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニルおよびブテリジニルが挙げられる。本明細書に使用する場合、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロア - (heteroar -)」とは、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環上にある、芳香族複素環が 1 つ以上のアリール、脂環式またはヘテロシクリル環に縮合される基も含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H - キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2,3-b] - 1,4 - オキサジン - 3(4H) - オンが挙げられる。ヘテロアリール基は単環または二環であってもよい。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「芳香族複素環」と交換可能に用いられる。この用語のいずれも必要に応じて置換される環を含む。用語「ヘテロアラルキル」とは、アルキルおよびヘテロアリール部分が独立して必要に応じて置換されるヘテロアリールによって置換されたアルキル基をいう。

20

【0032】

本明細書に使用する場合、用語「複素環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環(heterocyclic ring)」は交換可能に使用され、安定な 4 員 ~ 7 員の単環または 7 員 ~ 10 員の二環式複素環部分をいい、飽和されているかまたは部分不飽和のいずれかであり、かつ炭素原子に加えて、上に定義したように、1 つ以上、好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。複素環の環原子に関して使用する場合、用語「窒素」は置換された窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和されているかまたは部分不飽和の環において、窒素は N(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)または ⁺ NR(N - 置換ピロリジニルなど)であってもよい。

30

【0033】

40

50

複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンドント基に結合されてもよく、それによって安定な構造が生じ、そしてこの環原子のいずれかが必要に応じて置換されてもよい。このような飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサンニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサアゼピニル、チアアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」は、本明細書に交換可能に用いられ、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール、ヘテロアリールまたは脂環式環に縮合される基（例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナンチリジニルまたはテトラヒドロキノリニル）であって、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にある基も含む。ヘテロシクリル基は単環または二環であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルによって置換されるアルキル基であって、このアルキルおよびヘテロシクリル部分が独立して必要に応じて置換される基をいう。

10

【0034】

本明細書に使用する場合、用語「部分不飽和」とは、環原子の間の少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を含むことを意図するが、本明細書に定義されるように、アリールまたはヘテロアリール部分を含むことは意図しない。

20

【0035】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」はポリメチレン基、すなわち- $(CH_2)_n$ -であり、ここで、nは正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2または2~3である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置換されるポリメチレン基である。適切な置換基は、置換脂肪族基について以下に記載されるものを含む。

【0036】

本明細書に定義する場合、アルキレン鎖はまた、必要に応じて、官能基と置き換えられてもよい。アルキレン鎖は、内部のメチレン単位が官能基と置き換えられた場合に、官能基と「置き換え」られる。適切な「遮断官能基」の例は本明細書に記載され、本願で特許請求される。

30

【0037】

本明細書に記載する場合、本発明の化合物は「任意に置換された」部分を含んでもよい。一般に、用語「任意に」が前にあるとなかろうと、用語「置換された」とは、指定された部分の1つ以上の水素が適切な置換基と置き換わることを意味する。他に示さない限り、「任意に置換された」基は、その基の各置換可能な部分で適切な置換基を有してもよく、任意の所定の構造における1つより多い位置が特定の基から選択される1つより多い置換基で置換され得る場合、置換基は全ての位置で同じまたは異なるかのいずれであってもよい。本発明下で想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定または化学的に適切な化合物の形成を生じるものである。本明細書に使用する場合、用語「安定な」とは、化合物の製造、検出、ならびに特定の実施形態において、それらの回収、精製および本明細書に開示される1つ以上の目的のための使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物をいう。

40

【0038】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；- $(CH_2)_{0~4}R$ ；- $(CH_2)_{0~4}OR$ ；- $O-(CH_2)_{0~4}C(O)OR$ ；- $(CH_2)_{0~4}CH(OR)_2$ ；- $(CH_2)_{0~4}SR$ ；- $(CH_2)_{0~4}Ph$ 、これはRで置換されてもよい；- $(CH_2)_{0~4}O(CH_2)_{0~1}Ph$ 、これはRで置換されてもよい；- NO_2 ；- CN ；- N_3 ；- $(CH_2)_{0~4}N(R)_2$ ；- $(CH$

50

R_2) $0 \sim 4$ N (R) C (O) R ; - N (R) C (S) R ; - (C H_2)_0 \sim 4 N

(R) C (O) N R $_2$; - N (R) C (S) N R $_2$; - (C H_2)_0 \sim 4 N (R) C (O) O R ; - N (R) N (R) C (O) R ; - N (R) N (R) C (O) N R $_2$; - N (R) N (R) C (O) O R ; - (C H_2)_0 \sim 4 C (O) R ; - C (S) R ; - (C H_2)_0 \sim 4 C (O) O S i R $_3$; - (C H_2)_0 \sim 4 O C (O) R ; - O C (O) (C H_2)_0 \sim 4 S R - , S C (S) S R \circ ; - (C H_2)_0 \sim 4 S C (O) R ; - (C H_2)_0 \sim 4 C (O) N R $_2$; - C (S) N R $_2$; - C (S) S R \circ ; - S C (S) S R \circ , - (C H_2)_0 \sim 4 O C (O) N R $_2$; - C (O) N (O) R ; - C (O) C (O) R ; - C (O) C H_2 C (O) R ; - C (N O R) R ; - (C H_2)_0 \sim 4 S S R ; - (C H_2)_0 \sim 4 S (O)_2 R ; - (C H_2)_0 \sim 4 S (O)_2 O R ; - (C H_2)_0 \sim 4 O S (O)_2 R ; - S (O)_2 N R $_2$; - (C H_2)_0 \sim 4 S (O) R ; - N (R) S (O)_2 N R $_2$; - N (R) S (O)_2 R ; - N (O R) R ; - C (N H) N R $_2$; - P (O)_2 R ; - P (O) R $_2$; - O P (O) R $_2$; - O P (O) (O R) $_2$; - S i R $_3$; - (C $1 \sim 4$ 直鎖または分枝状のアルキレン) O - N (R) $_2$; あるいは - (C $1 \sim 4$ 直鎖または分枝状アルキレン) C (O) O - N (R) $_2$ であり、各々の R は、以下に定義されるように置換されてもよく、独立して、水素、C $1 \sim 6$ 脂肪族、- C H₂ Ph、- O (C H₂) $0 \sim 1$ Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上の定義に関わらず、2つの独立した R の出現はそれらの介在原子（複数も含む）と一緒にになって、以下に定義されるように置換され得る、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 1 2 員の飽和单環もしくは二環、部分不飽和单環もしくは二環、またはアリール单環もしくは二環を形成する。

【0039】

R (または R の介在原子と一緒にになって 2 つの独立した R の出現によって形成される環) 上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、- (C H₂) $0 \sim 2$ R 、- (ハロ R) 、- (C H₂) $0 \sim 2$ O H 、- (C H₂) $0 \sim 2$ O R 、- (C H₂) $0 \sim 2$ C H (O R) $_2$; - O (ハロ R) 、- C N , - N $_3$ 、- (C H₂) $0 \sim 2$ C (O) R 、- (C H₂) $0 \sim 2$ C (O) O H 、- (C H₂) $0 \sim 2$ C (O) O R 、- (C H₂) $0 \sim 2$ S R 、- (C H₂) $0 \sim 2$ S H 、- (C H₂) $0 \sim 2$ N H $_2$ 、- (C H₂) $0 \sim 2$ N H R 、- (C H₂) $0 \sim 2$ N R $_2$ 、- N O $_2$ 、- S i R $_3$ 、- O S i R $_3$ 、- C (O) S R 、- (C $1 \sim 4$ 直鎖または分枝状のアルキレン) C (O) O R 、または- S S R であり、各々の R は非置換であるか、あるいは「ハロ」が前にある場合、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、C $1 \sim 4$ 脂肪族、- C H₂ Ph、- O (C H₂) $0 \sim 1$ Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリール環から独立して選択される。R の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基は = O および = S を含む。

【0040】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基は以下 : = O 、= S 、= N N R $^{* 2}$ 、= N N H C (O) R $^{* 1}$ 、= N N H C (O) O R $^{* 1}$ 、= N N H S (O) $^{* 2}$ R $^{* 1}$ 、= N R $^{* 1}$ 、= N O R $^{* 1}$ 、- O (C (R $^{* 2}$) $2 \sim 3$ O - 、または- S (C (R $^{* 2}$) $2 \sim 3$ S - を含み、各々の R $^{* 1}$ の独立した出現は、以下に定義されるように置換され得る、水素、C $1 \sim 6$ 脂肪族、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の近接の置換可能な炭素に結合される適切な二価の置換基は、- O (C R $^{* 2}$) $2 \sim 3$ O - を含み、各 R $^{* 1}$ の独立した出現は、以下に定義されるように置換され得る水素、C $1 \sim 6$ 脂肪族、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環から選択される。

10

20

30

40

50

【0041】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基は、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂を含み、各Rは非置換であるか、あるいは「ハロ」が前にある場合、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、C₁~₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリール環である。

【0042】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基は、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、または-N(R[†])S(O)₂R[†]を含み；各R[†]は、独立して、以下に定義されるように置換され得る、水素、C₁~₆脂肪族、非置換の-OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリール環であるか、あるいは上の定義に関わらず、2つの独立したR[†]の出現はそれらの介在原子（複数も含む）と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の3~12員の飽和单環もしくは二環、部分不饱和单環もしくは二環、またはアリール单環もしくは二環を形成する。

10

20

【0043】

$R^†$ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、または-NO₂であり、各Rは非置換であるか、あるいは「ハロ」が前にある場合、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、C₁~₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0044】

(3. 例示的な化合物の詳細)

30

上に定義したように、 R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にになって、(a) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5員の部分不饱和縮合環または芳香族縮合環、あるいは(b) 窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する7員の部分不饱和縮合環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、-R²、オキソ、-ハロ、-NO₂、-CN、-OR²、-SR²、-N(R³)₂、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R²、-N(R³)C(O)R²、-N(R³)N(R³)₂、-C=NN(R³)₂、-C=NOR²、-N(R³)C(O)N(R³)₂、-N(R³)SO₂N(R³)₂、-N(R³)SO₂R²、または-OC(O)N(R³)₂で任意に置換され、ここで、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、R²、-C(O)R²、-CO₂R²、C(O)C(O)R²、-C(O)CH₂C(O)R²、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-C(O)N(R³)₂、-SO₂N(R³)₂、-OC(O)R²、または-OC(O)N(R³)₂で任意に置換され、ここで、R² および R³ の基は上に定義したとおりであり、本明細書に記載される。

40

【0045】

特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5員の部分不饱和の縮合環または芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるよ

50

うに任意に置換される。

【0046】

さらに他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、5員の部分不飽和の縮合炭素環または芳香縮合炭素環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、5員の部分不飽和の縮合炭素環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、5員の芳香縮合炭素環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^x および R^y は一緒にになって、シクロペンテニルまたはシクロペンタジエニル環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

10

【0047】

特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する5員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、1～2個の窒素ヘテロ原子を有する5員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^x および R^y は一緒にになって、イミダゾリジノン、オキサゾリジノン、またはピロリジノン環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y は一緒にになって、イミダゾリジノンまたはピロリジノン環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

20

【0048】

特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される2個のヘテロ原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。1態様によれば、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、2個の窒素原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

30

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素原子および硫黄原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素原子および硫黄原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、3個の窒素原子を有する5員の芳香族縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載され

40

50

るよう任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y は一緒になって、ピロ口、ピラゾロ、イミダゾロ、トリアゾロ、チオフェノ、フラノ、チアゾロ、イソチアゾロ、チアジアゾロ、オキサゾロ、イソオキサゾロまたはオキサジアジオ口縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^x および R^y は一緒になって、ピロ口、ピラゾロ、イミダゾロ、トリアゾロまたはチアゾロ縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

【0050】

特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

10

【0051】

いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。特定の実施形態において、 R^x および R^y は一緒になって、シクロヘプテノ、シクロヘプタジエノまたはシクロヘプタトリエノ縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

【0052】

特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

20

【0053】

いくつかの実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。特定の実施形態において、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にになって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和の縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。特定の実施形態において、 R^x および R^y は一緒になって、オキセビノ、オキセビノノ、チエビノ、チエビノノ、アゼビノ、ジアザビノ、アゼビノノまたはジアゼビノノ縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。特定の実施形態において、 R^x および R^y は一緒になって、アゼビノ、アゼビノノまたはジアゼビノノ縮合環を形成し、前記環は上に定義され、本明細書に記載されるように任意に置換される。

30

【0054】

特定の実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、水素、-ハロ、オキソで任意に置換されるか、あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} 単環式もしくは二環式アリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員の飽和単環もしくは二環、部分不飽和単環もしくは二環、または芳香族単環もしくは二環から選択される任意の置換基である。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、水素、オキソまたは任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な炭素は、水素、オキソまたはメチル基で任意に置換される。

40

【0055】

50

特定の実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} 単環式もしくは二環式アリール環から選択される任意に置換された基、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員の飽和、部分不飽和、または芳香族単環式もしくは二環式環で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、水素または任意に置換されたメチル、エチルもしくは n -プロピル基で任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^x および R^y によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、水素またはメチル基で任意に置換される。

10

【0056】

上に定義するように、 R^1 は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基である。特定の実施形態において、 R^1 は水素である。他の実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基である。特定の実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{1-6} アルキル基である。いくつかの実施形態において、 R^1 は任意に置換された C_{1-3} アルキル基である。特定の態様において、 R^1 は任意に置換されたメチルまたはエチル基である。特定の実施形態において、 R^1 は任意に置換されたメチル基である。

【0057】

上に定義するように、 L^1 は直接結合または任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖である。いくつかの態様において、 L^1 は直接結合である。特定の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-5} アルキレン鎖である。いくつかの実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-4} アルキレン鎖である。他の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-3} アルキレン鎖である。いくつかの実施形態によれば、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-2} アルキレン鎖である。

20

【0058】

特定の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_1 アルキレン鎖である。いくつかの実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_2 アルキレン鎖である。他の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_3 アルキレン鎖である。いくつかの実施形態によれば、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_4 アルキレン鎖である。特定の態様において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_5 アルキレン鎖である。他の態様において、 L^1 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_6 アルキレン鎖である。

30

【0059】

特定の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、直鎖状の C_{1-6} アルキレン鎖である。いくつかの実施形態において、 L^1 は直鎖状の C_{1-6} アルキレン鎖である。他の実施形態において、 L^1 は任意に置換された、分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖である。特定の態様において、 L^1 は分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖である。特定の実施形態において、 L^1 は $-CH(C_{1-6}\text{アルキル})-$ 、 $-CH(C_{1-5}\text{アルキル})-$ 、 $-CH(C_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 $-CH(C_{1-3}\text{アルキル})-$ または $-CH(C_{1-2}\text{アルキル})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ である。

40

【0060】

概して上に定義するように、 Cy^1 は任意に置換されたフェニルまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は任意に置換されたフェニルである。特定の実施形態において、 Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環である。他の実施形態において、 Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環である。特定の態様において、 C

50

y^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員のヘテロアリール環である。他の実施形態において、 Cy^1 は、窒素および酸素から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、窒素および硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員のヘテロアリール環である。

【0061】

例示的な Cy^1 基としては、任意に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアジオリル基が挙げられる。特定の実施形態において、 Cy^1 は任意に置換されたチアゾリルまたはイソオキサゾリル基である。他の実施形態において、 Cy^1 は任意に置換されたチアゾリル基である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は置換されていないチアゾリル基である。特定の態様において、 Cy^1 は任意に置換されたイソオキサゾリル基である。別の態様によれば、 Cy^1 は置換されていないイソオキサゾリル基である。

10

【0062】

概して上に定義するように、 L^2 は直接結合であるか、または任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は任意であり、独立して、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O- または 3 ~ 6 員のシクロアルキレンに置き換えられる。特定の実施形態において、 L^2 は直接結合である。

20

【0063】

特定の実施形態において、 L^2 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-6} アルキレン鎖であり、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)O-、-OC(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)- または -C(O)O- に置き換えられ；各 R は上に定義され、本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、 L^2 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-4} アルキレン鎖であり、 L^2 の 1 または 2 のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)- または -C(O)O- に置き換えられる。他の実施形態において、 L^2 は任意に置換された、直鎖または分枝状の C_{1-2} アルキレン鎖であり、 L^2 の 1 つのメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)- または -C(O)O- に置き換えられる。特定の態様において、 L^2 は -O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)- または -C(O)O- である。他の実施形態において、 L^2 は -C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、-OC(O)- または -C(O)O- である。特定の態様において、 L^2 は -C(O)N(R)- または -N(R)C(O)- である。特定の実施形態において、 L^2 は -C(O)N(H)- または -N(H)C(O)- である。特定の実施形態において、 L^2 は -C(O)N(H)- である。

30

【0064】

概して上に定義するように、 Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 ~ 14 員の飽和单環、二環もしくは三環、部分不飽和单環、二環もしくは三環、または芳香族单環、二環もしくは三環である。特定の実施形態において、 Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される

40

50

1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～10員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。他の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。

【0065】

特定の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。いくつかの実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。他の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員のヘテロアリール環である。さらに他の実施形態において、Cy²は、窒素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員のヘテロアリール環である。例示的なCy²基としては、任意に置換されたピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアジオリル基が挙げられる。

10

【0066】

特定の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された6員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。いくつかの実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換された6員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環である。他の実施形態において、Cy²は、1～4個の窒素原子を有する任意に置換された6員のヘテロアリール環である。特定の態様において、Cy²は、1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員のヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Cy²は、1～2個の窒素原子を有する任意に置換された6員のヘテロアリール環である。例示的なCy²基としては、任意に置換されたピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニルまたはテトラジニル基が挙げられる。いくつかの実施形態において、Cy²は、任意に置換されたピリジニル、ピリミジニルまたはピリダジニル基である。

20

【0067】

特定の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～10員の飽和二環、部分不飽和二環、または芳香族二環である。いくつかの実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された5，5-縮合、5，6-縮合または6，6-縮合の飽和二環、部分不飽和二環または芳香族二環である。他の実施形態において、Cy²は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された5，5-縮合、5，6-縮合または6，6-縮合のヘテロアリール環である。特定の態様において、Cy²は、1～4個の窒素原子を有する任意に置換された5，5-縮合、5，6-縮合または6，6-縮合のヘテロアリール環である。他の実施形態において、Cy²は、1～4個の窒素原子を有する任意に置換された5，6-縮合のヘテロアリール環である。例示的なCy²基としては、任意に置換されたピロリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ブリニル、シンノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、チアナフテニルまたはベンゾフラニル基である。特定の態様において、Cy²は、任意に置換されたベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニルまたはブリニル基である。

30

【0068】

特定の実施形態において、Cy²は、任意に置換された8～10員の飽和单環もしくは二環、部分不飽和单環もしくは二環、または芳香族单環もしくは二環の炭素環である。い

40

50

くつかの実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換された 5 ~ 10 員の飽和单環もしくは二環、部分不飽和单環もしくは二環、または芳香族单環もしくは二環の炭素環である。他の実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換された 5 ~ 6 員の飽和单環、部分不飽和单環、または芳香族单環の炭素環である。特定の態様において、 Cy^2 は、任意に置換された 5 員の飽和炭素環または部分不飽和炭素環である。一実施形態によれば、 Cy^2 は、任意に置換された 6 員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環である。さらに他の実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換されたフェニル基である。

【0069】

特定の実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換された 5, 5 - 縮合、5, 6 - 縮合または 6, 6 - 縮合の飽和二環、部分不飽和二環または芳香族二環である。いくつかの実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換された 5, 5 - 縮合、5, 6 - 縮合または 6, 6 - 縮合芳香族二環である。他の実施形態において、 Cy^2 は、任意に置換されたナフタレンル、インダニルまたはインデニル基である。

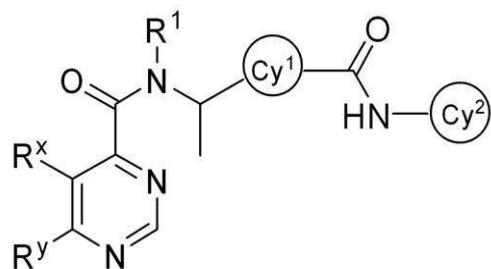
【0070】

特定の実施形態において、 Cy^2 は、上に定義され、本明細書に記載されるように、- R° 、-ハロ、- NO_2 、- CN 、- OR° 、- SR° 、- $N(R^\circ)_2$ 、- $C(O)R^\circ$ 、- CO_2R° 、- $C(O)C(O)R^\circ$ 、- $C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、- $S(O)R^\circ$ 、- $S(O)_2R^\circ$ 、- $C(O)N(R^\circ)_2$ 、- $SO_2N(R^\circ)_2$ 、- $OC(O)R^\circ$ 、- $N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、- $N(R^\circ)N(R^\circ)_2$ 、- $C=NN(R^\circ)_2$ 、- $C=NOR^\circ$ 、- $N(R^\circ)C(O)N(R^\circ)_2$ 、- $N(R^\circ)SO_2N(R^\circ)_2$ 、- $N(R^\circ)SO_2R^\circ$ または $-OC(O)N(R^\circ)_2$ (式中、 R° は上に定義され、本明細書に記載される) から選択される 1 つ以上の基で任意に置換される。他の実施形態において、 Cy^2 は、 C_{1-6} 脂肪族またはハロゲンで任意に置換される。いくつかの実施形態において、 Cy^2 は、 $C1$ 、 F 、 CF_3 または C_{1-4} アルキルで任意に置換される。 Cy^2 上での例示的な置換基としては、メチル、*tert*-ブチルおよび 1-メチルシクロプロピルが挙げられる。他の実施形態において、 Cy^2 は、モノ置換またはジ置換である。特定の態様において、 Cy^2 は、上記の置換基のいずれか 1 つでメタまたはパラ位にて任意に置換される。

【0071】

一態様によれば、本発明は、式 II の化合物

【化5】



II

(式中、

R^1 、 R^3 および R^4 の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5 員の飽和環、部分不飽和環または芳香族環であり、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素原子を有する任意に置換された 6 員の飽和環である)

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

10

20

30

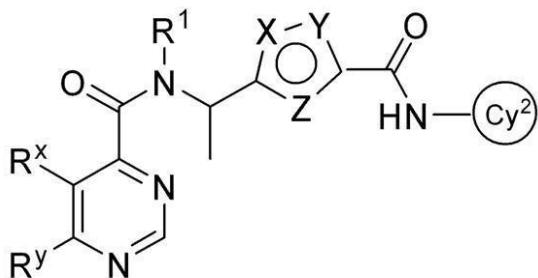
40

50

【0072】

別の態様によれば、本発明は、式II'の化合物

【化6】



10

II'

(式中、

R¹、R^XおよびR^Yの各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

X、YおよびZの各々は、独立して、-CH-、窒素、酸素もしくは硫黄であり、X、YまたはZのうちの少なくとも1つはヘテロ原子であり、X、YおよびZを含む環内に描かれる円は、前記環が芳香族であることを示し、

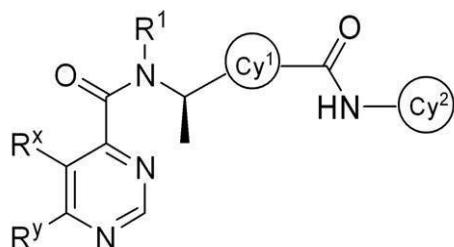
Cy²は、任意に置換されたフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

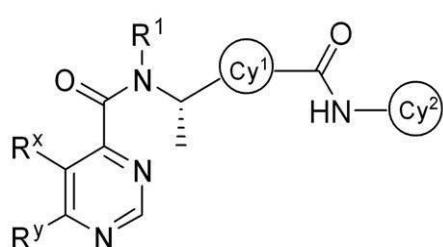
【0073】

本発明のさらに別の態様は、式II-aおよびII-bの化合物

【化7】



II-a



II-b

30

(式中、R¹、R^XおよびR^Yの各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy¹は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy²は、任意に置換されたフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

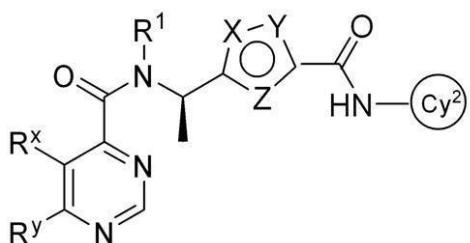
またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0074】

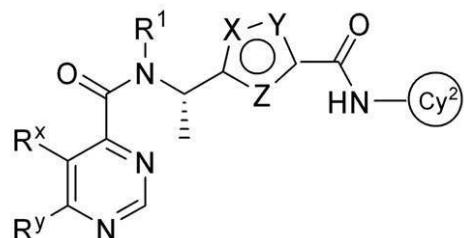
特定の実施形態において、本発明は、式II-cおよびII-dの化合物

40

【化 8】



II-c



II-d

10

(式中、

R^1 、 R^X および R^Y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

X 、 Y および Z の各々は、独立して、-CH-、窒素、酸素もしくは硫黄であり、 X 、 Y または Z のうちの少なくとも1つはヘテロ原子であり、 X 、 Y および Z を含む環内に描かれる円は、前記環が芳香族であることを示し、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

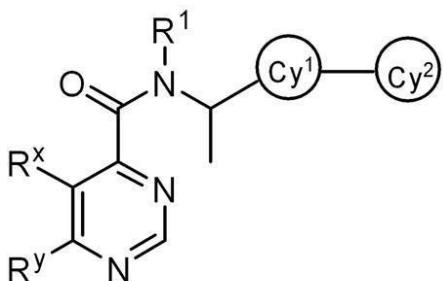
またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

20

【0075】

別の態様によれば、本発明は、式IIIの化合物

【化 9】



III

30

(式中、

R^1 、 R^X および R^Y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載され、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された8～10員の飽和二環、部分不飽和二環、または芳香族二環である)

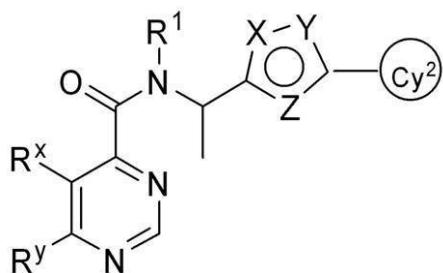
またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

40

【0076】

特定の実施形態によれば、本発明は、式III'の化合物

【化10】



III'

10

(式中、

R^1 、 R^X および R^Y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載され、

X 、 Y および Z の各々は、独立して、-CH-、窒素、酸素もしくは硫黄であり、 X 、 Y または Z のうちの少なくとも1つはヘテロ原子であり、 X 、 Y および Z を含む環内に描かれる円は、前記環が芳香族であることを示し、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは1~4個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

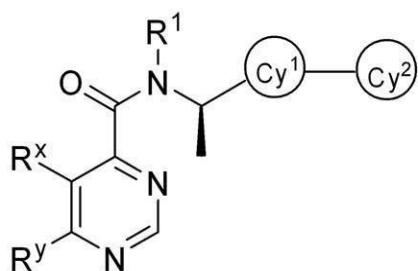
20

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

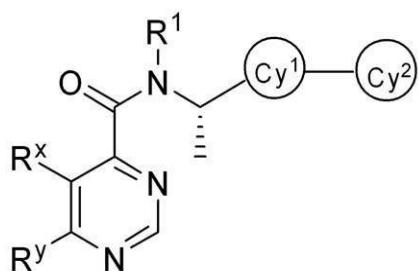
【0077】

特定の態様において、本発明は、式III-aおよびIII-bの化合物

【化11】



III-a



III-b

30

(式中、

R^1 、 R^X および R^Y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意に置換された8~10員の飽和二環、部分不飽和二環、または芳香族二環である)

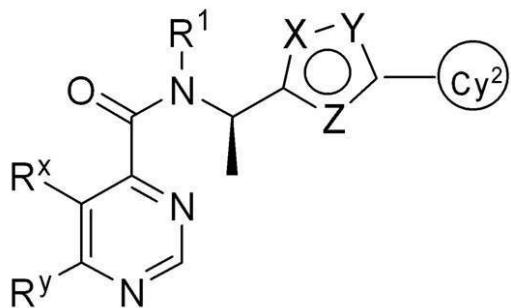
40

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

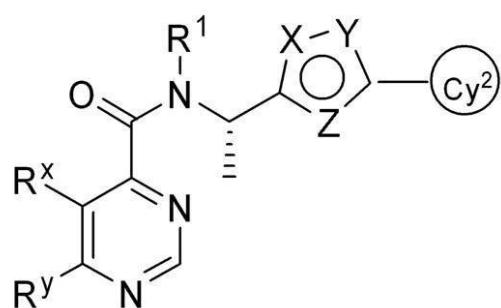
【0078】

特定の実施形態において、本発明は、式III-cおよびIII-dの化合物

【化12】



III-c



III-d

10

(式中、

R^1 、 R^x および R^y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

X 、 Y および Z の各々は、独立して、-CH-、窒素、酸素もしくは硫黄であり、 X 、 Y または Z のうちの少なくとも1つはヘテロ原子であり、 X 、 Y および Z を含む環内に描かれる円は、前記環が芳香族であることを示し、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは1~4個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

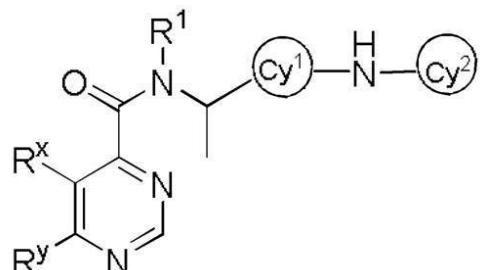
20

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0079】

一態様によれば、本発明は、式IVの化合物

【化13】



30

IV

(式中、

R^1 、 R^x および R^y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5~6員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは1~3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

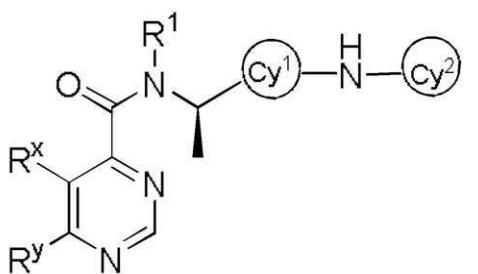
40

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

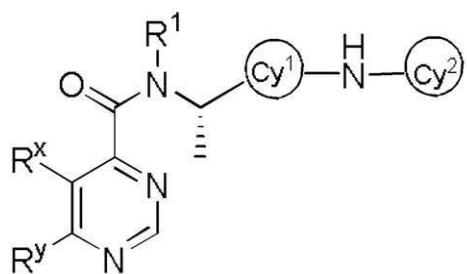
【0080】

本発明のさらに別の態様は、式IV-aおよびIV-bの化合物

【化14】



IV-a



IV-b

10

(式中、

R^1 、 R^x および R^y の各々は、上に定義され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり、

Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員の飽和環、部分不飽和環、または芳香族環であり、

Cy^2 は、任意に置換されたフェニルまたは1～3個の窒素原子を有する任意に置換された6員の芳香族環である)

またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

20

【0081】

特定の実施形態において、本発明は、式IV、IV-aまたはIV-bの化合物を提供し、式中、 Cy^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリール環である。

【0082】

特定の実施形態において、 R^1 、 R^x 、 R^y 、 L^1 、 L^2 、 Cy^1 および Cy^2 の各々は、以下のスキームならびに表1、2、3、4および5に示されるそれらの基から選択される。

【0083】

本発明の例示的な化合物は、以下の実施例、スキームおよび表1～5に記載される。特定の実施形態において、本発明は、表1に記載される化合物またはその薬理学的に許容できる塩から選択される化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、表2に記載される化合物またはその薬理学的に許容できる塩から選択される化合物を提供する。他の実施形態において、本発明は、表3に記載される化合物またはその薬理学的に許容できる塩から選択される化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、表4に記載される化合物またはその薬理学的に許容できる塩から選択される化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、表5に記載される化合物またはその薬理学的に許容できる塩から選択される化合物を提供する。

30

【0084】

(4. 使用、製剤および投与)

40

(薬理学的に許容できる組成物)

上に議論したように、本発明は、プロテインキナーゼ(例えば、 Raf キナーゼ)の阻害物である化合物を提供し、それにより、本発明の化合物は、 Raf キナーゼによって媒介される疾患、障害および状態の処置に有用である。特定の実施形態において、本発明は、 Raf 媒介性疾患を処置するための方法を提供する。本明細書に使用する場合、用語「 Raf 媒介性疾患」は、 Raf キナーゼによって媒介される疾患、障害および状態を含む。かかる Raf 媒介性疾患としては、黒色腫、白血病、あるいは結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、子宮頸癌、腎癌、リンパ系の癌、尿生殖路の癌(膀胱癌および前立腺癌を含む)、胃癌、骨肉腫、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺乳頭癌、神経芽細胞腫、および膵臓癌などの癌が挙げられる。

50

【0085】

Raf 媒介性疾患はさらに、細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物を苦しめる疾患を含む。かかる疾患としては、例えば、血管増殖性疾患、線維性疾患、メサンギウム細胞増殖性疾患、および代謝疾患が挙げられる。血管増殖性疾患としては、例えば、関節炎および再狭窄が挙げられる。線維性疾患としては、例えば、肝硬変およびアテローム性動脈硬化が挙げられる。メサンギウム細胞増殖性疾患としては、例えば、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化、血管性微小血管症候群、臓器移植拒絶反応および糸球体症が挙げられる。代謝疾患としては、例えば、乾癬、糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患が挙げられる。

【0086】

10

本発明の別の態様において、薬理学的に許容できる組成物が提供され、それらの組成物は、本明細書に記載される化合物のいずれかを含み、必要に応じて薬理学的に許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む。特定の実施形態において、それらの組成物は、必要に応じて、1つ以上のさらなる治療剤をさらに含む。

【0087】

20

本発明の特定の化合物は、処置のための遊離型で存在できるか、または適切な場合、その薬理学的に許容できる誘導体として存在できることもまた理解される。本発明によれば、薬理学的に許容できる誘導体としては、本明細書に他に記載されない限り、化合物、またはその代謝産物もしくは残留物を必要とする患者に投与する際に、直接または間接的に与えることができる薬理学的に許容できる塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意の他の付加物もしくは誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

30

本明細書に使用する場合、用語「薬理学的に許容できる塩」とは、適切な医学的判断の範囲内において、適切な利点 / 危険性の比で与えられ、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などがないヒトまたは動物の組織と接触する際の使用に適切であるそれらの塩をいう。「薬理学的に許容できる塩」とは、受容者に投与する際に、直接または間接的のいずれかで、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残留物を与えることができる任意の少なくとも十分な非毒性の塩または本発明の化合物のエステルの塩を意味する。本明細書に使用する場合、用語「その阻害代謝産物もしくは残留物」とは、その代謝産物もしくは残留物もまた、Raf キナーゼの阻害剤であることを意味する。

【0089】

40

薬理学的に許容できる塩は当該分野において周知である。例えば、S. M. Berge らは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において詳細に薬理学的に許容できる塩を記載しており、これは本明細書に参照として援用される。本発明の化合物の薬理学的に許容できる塩は、適切な無機酸および有機酸ならびに有機塩基および無機塩基から誘導されるものを含む。薬理学的に許容できる非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸で形成されるか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬理学的に許容できる塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホナート、安息香酸エステル塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩 (camphorate)、樟脳スルホン酸塩 (camphorsulfonate)、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩 (diguluronate)、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-水素化エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、オギサロ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、

50

ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレリン酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム塩およびN⁺(C₁₋₄)アルキル₄塩が挙げられる。本発明は、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化をも想定している。このような四級化により、親水性、もしくは親油性、または分散性産物が得られ得る。代表的なアルカリ金属塩、もしくはアルカリ土類金属塩にはナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、それが適切である場合、非毒性アンモニウム、ハロゲン化合物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを利用して形成された四級アンモニウム、および陽イオン性アミンが含まれる。

10

【0090】

上に記載するように、本発明の薬理学的に許容できる組成物は、付加的に、薬理学的に許容できる担体、補助剤もしくはビヒクルを含み、これらは、本明細書で使用する場合、溶剤、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存料、固形剤、滑剤などの所望される特定の調剤に適切なもののはずか、あるいは全てが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)に、薬理学的に許容できる組成物の調剤に使用される様々な担体、およびそれらの調剤についての公知の技術が開示されている。任意の従来の担体媒体が、はるかの望ましくない生物学的効果を生じるか、もしくは薬理学的に許容できる組成物のはるかの他の成分(複数も含む)と有害な相互作用を起こすような、本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は本発明の範囲内であると考えられる。薬理学的に許容できる担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、これらに限定されないが、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝液剤、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩もしくは電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロドン、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコースおよびショ糖などの糖；コーンスタークおよびポテトスタークなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテートなどのセルロースとその誘導体；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび座剤用ワックスなどの賦形剤；ピーナツ油などの油；綿実油；菜種油；ごま油；オリーブ油；コーン油および大豆油；ポリピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝用剤；アルギニン酸；発熱性物質を含まない水；等張化生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液が挙げられ、そしてラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の毒性のない適用可能な滑剤、ならびに着色料、解除剤、コーティング剤、甘味料、香味料および香料、保存料および酸化防止剤もまた、考案者の判断により、その組成物に存在してもよい。

20

【0091】

(化合物および薬理学的に許容できる組成物の使用)

本発明によれば、提供される化合物は、キナーゼ阻害活性を有する化合物を同定するための当該分野で公知の任意の利用可能なアッセイにおいてアッセイされてもよい。例えば、そのアッセイは、細胞または非細胞、生体内または生体外、ハイスループット形態、ロースループット形態などであってもよい。

30

【0092】

40

50

特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物を、プロテインキナーゼ、より具体的には R a f を阻害するそれらの能力についてアッセイした。

【0093】

従って、一態様において、本発明の化合物の特定の目的は以下のものを含む；

- ・プロテインキナーゼの阻害剤であること；
- ・R a f キナーゼを阻害する能力を示すこと；
- ・R a f 媒介性疾患または状態を罹患している哺乳動物（例えば、ヒト）または動物を処置するのに有用であること、およびそのような疾患もしくは状態の開始を予防または遅延させるのに有用であること；
- ・有益な治療プロフィアル（例えば、安全性、有効性および安定性）を示すこと。

10

【0094】

特定の実施形態において、本発明の化合物は R a f キナーゼ阻害剤である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は R a f 阻害剤である。特定の例示的な実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 100 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 75 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 50 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 25 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 10 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 7.5 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 5 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 2.5 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 1 μM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 800 nM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 600 nM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 500 nM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 300 nM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 200 nM を有する。特定の他の実施形態において、本発明の化合物は、細胞 I C₅₀ 値 100 nM を有する。

20

【0095】

さらに別の態様において、R a f 媒介性疾患もしくは状態の重症度を処置または軽減するための方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または化合物を含む薬理学的に許容できる組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む。本発明の特定の実施形態において、化合物または薬理学的に許容できる組成物の「有効量」は、R a f 媒介性疾患もしくは状態の重症度を処置または軽減するのに有効な量である。本発明の方法による化合物および組成物は、R a f 媒介性疾患もしくは状態の重症度を処置または軽減するのに有効な任意の投与量および任意の投与経路を用いて投与されてもよい。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢、および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法などに依存して、被験体ごとに変化する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、投与および投薬量の均一性を容易にするための投薬単位形態で処方される。本明細書に使用する場合、「投薬単位形態」との語句は、処置されるべき患者に適切な薬剤の物理的に別個の単位をいう。しかしながら、本発明の化合物および組成物の一日使用量の合計は、適切な医学的判断の範囲内である主治医によって決定されることは理解されるだろう。任意の特定の患者または生物体についての具体的な有効投与量レベルは、処置される疾患、疾患の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身状態、性別および食事；投与時間、投与経路および使用される特定の化合物の排せつ速度；処置期間；使用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物を含む、種々の要因、ならびに医薬分野において周知の要因などに依存する。本明細書に使用する場合、用語「患者」とは、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

30

【0096】

40

50

本発明の薬理学的に許容できる組成物は、処置される感染の重症度に依存して、ヒトおよび他の動物に、経口、直腸内、非経口、槽内 (intracis ternal ly)、腔内、腹腔内、局所 (粉末、軟膏もしくは滴剤によって)、経口または経鼻スプレーとして口腔内 (bucal ly) などに投与できる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望される治療効果を得るために、1日あたり被験体の体重の約 0.01 mg / kg ~ 約 50 mg / kg および好ましくは約 1 mg / kg ~ 約 25 mg / kg の投与量レベルで、1日に 1 以上の回数、経口または非経口に投与できる。

【0097】

経口投与のための液体投薬形態としては、薬理学的に許容できる乳剤、マイクロエマルション、溶剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシリル剤が挙げられるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、例えば、水または他の溶液、可溶化剤および乳化剤 (例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレンギリコール、1,3-ブチレンギリコール、ジメチルホルムアミド、油 (特に、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフラルアルコール、ポリエチレンギリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにこれらの混合物) などの当該分野において一般に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料および香料などの補助剤を含んでもよい。

【0098】

注射用製剤、例えば、無菌注射用溶液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いる公知の技術に従って処方されてもよい。無菌注射用製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶液中の無菌注射用溶液、懸濁剤または乳剤であってもよい。使用され得る許容できるビヒクルおよび溶液の中には、水、リングル液、U.S.P. および等張の塩化ナトリウム水溶液である。さらに、滅菌した不揮発性油は、溶媒または懸濁化剤として通常、使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌性の不揮発性油が使用できる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射物質の製剤に使用される。

【0099】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通す濾過により、あるいは使用前に滅菌水または他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散できる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を導入することにより滅菌され得る。

【0100】

本発明の化合物の効果を長引かせるために、皮下または筋肉内注射から化合物の吸収を遅らせることがしばしば望まれる。これは、不十分な水溶性を有する結晶質または非結晶質の液体懸濁液の使用により達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次に、結晶の大きさおよび結晶形状に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、油性ビヒクルに化合物を溶解または懸濁することにより達成される。注射用デポー製剤は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することにより製造される。ポリマーに対する化合物の割合、および使用される特定のポリマーの性質に依存して、化合物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。注射用デポー製剤はまた、体内組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルション中に化合物を封入することにより調製される。

【0101】

直腸または腔内投与のための組成物は好ましくは坐薬であり、これは、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、それにより、直腸または腔内で溶解し、活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレンギリコールまたは坐薬ワックスなどの適切な刺激性のない賦形剤または担体と、本発明の化合物とを混合することにより調製され得る。

10

20

30

40

50

【0102】

経口投与のための固形投薬形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤および顆粒が挙げられる。このような固形投薬形態において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなどの少なくとも1つの不活性の薬理学的に許容できる賦形剤または担体、ならびに/あるいはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または增量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ポテトまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶液遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの潤滑剤、h)カオリンおよびベントナイト粘度などの吸収剤、ならびにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑剤、ならびにそれらの混合物、と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合において、投薬形態はまた、緩衝剤を含んでもよい。

10

【0103】

類似形態の固形組成物は、ラクトース、もしくは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた軟らかい、および硬い充填されたゼラチンカプセル中の充填剤としても利用されてよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固形投薬形態は、腸溶性コーティングなどのコーティングおよびシェルならびに医薬品調剤分野において周知の他のコーティングにより調剤できる。これらは必要に応じて、乳白剤を含むことがあり、腸管の特定の部位でのみ、もしくは優先的に、また必要に応じて、遅延的に活性成分を放出するような組成物であり得る。使用され得る包埋剤の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。類似形態の固形組成物は、ラクトースもしくは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた軟らかい、および硬い充填されたゼラチンカプセル中の充填剤としても使用され得る。

20

【0104】

活性化合物はまた、一つ以上の上述のような賦形剤と共にマイクロカプセル中に封入される。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固形投薬形態は、腸溶性コーティング、徐放性コーティングなどのコーティングおよびシェルならびに医薬品調剤分野において周知の他のコーティングにより調剤され得る。このような固形投薬形態において、活性化合物はスクロース、ラクトース、もしくはスターチのような不活性希釈剤の少なくとも一つと混合され得る。このような投与形態は、通常、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微晶性セルロースなどの錠剤滑剤および他の錠剤補助剤など、不活性希釈剤以外の付加的な物質をも含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、固形投薬形態はまた、緩衝剤を含んでもよい。これらは必要に応じて、乳白剤を含んでもく、腸管の特定の部位でのみ、もしくは優先的に、また必要に応じて、遅延的に活性成分(複数も含む)を放出するような組成物であり得る。使用され得る包埋剤の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。

30

【0105】

局所もしくは経皮投与による本発明の化合物の投薬形態は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、粉末、溶液、スプレー、吸入もしくは貼付剤を含む。活性成分は、薬理学的に許容できる担体および任意の必要とされる保存料や緩衝剤などと、必要に応じて、無菌状態下において混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内として考えられる。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された送達を与える付加的な利点を有する経皮貼付剤としての使用も考えられる。このような投薬形態は、化合物を適切な媒体中に溶解もしくは分散させることによりなされ得る。吸収促進剤はまた、化合物の皮膚透過の流動を高めるために使用されてもよい。透過速度は、速度制御膜の提供、または化合物のポリマーマトリクスもしくはジェルへの分散のいずれかにより制御され得る。

40

50

【0106】

概して上に記載するように、本発明の化合物はプロテインキナーゼの阻害剤として有用である。一実施形態において、本発明の化合物はRafキナーゼ阻害剤であり、従って、いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、その化合物および組成物は、特にRafキナーゼの活性が疾患、状態もしくは障害に関係する重症度の疾患、状態もしくは障害を処置または軽減するのに有用である。Rafキナーゼの活性が、特定の疾患、状態または障害に関係する場合、その疾患、状態または障害はまた、「Raf媒介性疾患」とも称され得る。従って、別の態様において、本発明は、Rafキナーゼの活性が疾患状態に関係する重症度の疾患、状態もしくは障害を処置または軽減するための方法を提供する。

10

【0107】

Rafキナーゼ阻害剤として本発明に使用される化合物の活性は、インビトロ、インビボ、エキソビボまたは細胞株においてアッセイされてもよい。インビトロアッセイは、リン酸化反応活性または活性化されたRafのATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。代替のインビトロアッセイは、阻害剤がRafに結合する能力を定量化する。阻害剤結合は、阻害剤/Raf複合体を結合、単離、および結合した放射性同位体の量を決定する前に、阻害剤を放射性標識すること（例えば、放射性同位体を含むように阻害剤を合成すること）により測定され得る。あるいは、阻害剤結合は、新規の阻害剤が既知の放射性リガンドと結合されるRafとともにインキュベートされる競合実験を実施することにより測定され得る。

20

【0108】

本明細書に使用する場合、用語「測定可能に阻害する」とは、前記組成物およびRafキナーゼを含む試料と、前記組成物の非存在下でRafキナーゼを含む同等の試料との間のRaf活性の測定可能な変化を意味する。

【0109】

本発明の化合物および薬理学的に許容できる組成物が、併用治療において使用され得る、すなわち、その化合物および薬理学的に許容できる組成物が、1つ以上の他の所望の治療または医療処置と同時に、その前、もしくはその後に投与され得ることも理解される。併用レジメンで使用するための治療（療法または処置）の特定の組み合わせは、所望の療法および/または処置の適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れる。使用される治療は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、あるいはそれらは異なる効果（例えば、いずれかの副作用の制御）を達成し得ることも理解される。本明細書に使用する場合、特定の疾患もしくは状態を処置または予防するために通常、投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患もしくは状態に適切である」として知られている。

30

【0110】

例えば、他の治療、化学療法剤または他の抗増殖剤が、増殖性疾患および癌を処置するために本発明の化合物と組み合わされてもよい。本発明の独創的な抗癌剤と組み合わせて使用され得る治療または抗癌剤の例としては、手術、放射線治療（例えば、ガンマ放射線、中性子ビーム放射線治療、電子ビーム放射線治療、陽子線治療、小線源治療および全身性放射性同位体）、内分泌療法、生物学的修飾物質（例えば、インターフェロン、インターロイキンおよび腫瘍壞死因子（TNF））、温熱療法および凍結療法、いずれかの副作用を軽減するための薬剤（例えば、制吐剤）、ならびに他の承認された化学療法薬が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせた第2の活性薬剤として使用され得る化学療法抗癌剤の例としては、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート）、プリン拮抗薬およびピリミジン拮抗薬（例えば、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン）、紡錘体毒（例えば、ビンブラスチニン、ビンクリスチニン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド

40

50

、イリノテカン、トポテカン)、抗生物質(例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン(例えば、シスプラチン、カルボプラチンなどの白金錯体)、酵素(例えば、アスパラギナーゼ)、ホルモン(例えば、タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストロール)、トポイソメラーゼⅠⅡ阻害剤もしくは毒、EGFR(Her 1、ErB-1)阻害剤(例えば、ゲフィチニブ)、抗体(例えば、リツキシマブ)、IMID(例えば、サリドマイド、レナリドマイド)、種々の標的化剤(例えば、ボリノスチット(vorinostat)などのHDAC阻害剤、Bcl-2阻害剤、VEGF阻害剤)；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、およびデキサメタゾンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0111】

最新の癌治療のより総合的な議論については、The Merck Manual, 第17版, 1999(その全内容は本明細書に参照として援用される)を参照のこと。国立癌研究所(CNI)ウェブサイト(www.nci.nih.gov)およびFDAに承認された腫瘍薬物のリストについて食品医薬品局(FDA)ウェブサイト(www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe-別表を参照のこと)も参照のこと。

【0112】

本発明の阻害剤と併用され得る薬剤のその他の例としては、限定されないが、アリセプト(Aricept(登録商標))およびエクセロン(Excelon(登録商標))などのアルツハイマー病治療薬；L-ドーパ(L-DOPA)／カルビドパ(carbidopa)、エンタカボン(entacapone)、ロピンロール(ropinrole)、プラミペキソール(pramipexole)、プロモクリプチニン(bromocriptine)、ペルゴリド(ergolide)、トリヘキセフェニジル(trihexyphenidyl)、およびアマンタジンなどのパーキンソン病治療薬；-インターフェロン(例えばアボネクス(avonex(登録商標))およびレビフ(Rebif(登録商標)))、コパキソン(copaxone(登録商標))、およびミトキサンtron(mitoxantrone)などの多発性硬化症(MS)治療薬；アルブテロール(albuterol)およびシンギュラー(singulair(登録商標))などの喘息治療薬；ジプレキサ(zyprexa)、リスペルダル(risperdal)、セロクエル(seroquel)、およびハロペリドールなどの総合失調症治療薬；副腎皮質ステロイド、TNF阻害剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなどの抗炎症薬；シクロスボリン、タクロリムス、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなどの免疫抑制剤を含む、免疫調節剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネル阻害剤、リルゾル(riluzole)、およびパーキンソン病治療薬などの神経栄養因子；ベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャネル阻害剤、およびスタチンなどの循環器疾患治療薬；副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤などの肝臓病治療薬；副腎皮質ステロイド、抗白血病薬、および成長因子などの血液疾患治療薬；ならびに-グロブリンなどの免疫不全治療薬が挙げられる。

20

30

40

【0113】

これらのさらなる薬剤は、複数の投薬計画の一部として本発明の化合物を含む組成物とは別に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、单一組成物において本発明の化合物と一緒に混合された单一投薬形態の一部であってもよい。複数の投薬計画の一部として投与される場合、2つの活性薬剤は、同時に、連続して、または通常、1つから5時間内の一定の時間内でもう1つが投与されてもよい。

【0114】

本発明の組成物に存在するさらなる治療剤の量は、通常、1つのみの活性薬剤として治

50

療剤を含む組成物で投与される量より多くない。好ましくは、本明細書に開示される組成物中のさらなる治療剤の量は、1つのみの治療的な活性薬剤として薬剤を含む組成物に通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

【0115】

本発明の化合物またはその薬理学的に許容できる組成物はまた、人工器官、人工弁、移植血管、ステントおよびカテーテルなどの埋め込み型医療装置をコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。従って、別の態様において、本発明は、概して上に記載し、また本明細書のクラスおよびサブクラスに記載するような本発明の化合物を含む埋め込み型装置をコーティングするための組成物、ならびに前記埋め込み型装置をコーティングするための適切な担体を含む。さらに別の態様において、本発明は、概して上に記載し、また本明細書のクラスおよびサブクラスに記載するような本発明の化合物を含む組成物でコーティングされた埋め込み型装置、ならびに前記埋め込み型装置をコーティングするための適切な担体を含む。

10

【0116】

例えば、血管ステントは再狭窄（損傷後の血管壁の再狭窄）を克服するために使用されている。しかしながら、ステントまたは他の埋め込み型装置を使用する患者は、血栓形成または血小板活性化の危険性がある。これらの望まれない効果は、装置を、キナーゼ阻害剤を含む薬理学的に許容できる組成物でプレコーティングすることによって予防または軽減され得る。適切なコーティングおよびコーティングされた埋め込み型装置の全体的な調製は、米国特許第6,099,562号；同第5,886,026号；および同第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的に、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、必要に応じて、組成物における制御放出特性を与えるように、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの適切なトップコートでさらに覆われてもよい。

20

【0117】

本発明の別の態様は、生物学的試料または患者におけるR_{af}活性を阻害することに関し、この方法は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を、患者に投与すること、あるいはそれらと前記生物学的試料とを接触させることを含む。本明細書に使用する場合、用語「生物学的試料」は、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得た生検材料；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液あるいはそれらの抽出物を含む。

30

【0118】

生物学的試料におけるR_{af}キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知である種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植、生物試料保存、および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0119】

（処置キット）

他の実施形態において、本発明は、本発明に従う方法を簡便および効果的に実施するためのキットに関する。概して、薬理学的パックまたはキットは、本発明の薬理学的組成物の1つ以上の成分を充填された1つ以上の容器を含む。このようなキットは、錠剤またはカプセル剤などの固形経口型の送達に特に適切である。このようなキットは、好ましくは、多くの投薬単位を含み、それらの意図される使用の順に配置される投薬量を有するカードも含んでよい。所望される場合、記憶補助が、例えば、数、文字、または他の印あるいはカレンダー挿入物、投薬量が投与され得る処置スケジュールにおける日付の指定の形態で提供されてもよい。あるいは、プラセボ投薬または食事性カルシウム補助食品が、投薬を毎日行うキットを提供するために、薬理学的組成物の投薬と同様の形態または別の形態のいずれかで、含まれてもよい。必要に応じて、そのような容器（複数も含む）に付随されるのは、製品を規制する政府機関によって指定される形態、医薬品の使用または販売の

40

50

通知であってもよく、その通知は、製品の政府機関による承認、ヒトの投与についての使用または販売を示す。

【0120】

(等価物)

以下の代表的な実施例は本発明の例示に役立つことを意図され、本発明の範囲を限定することを意図されず、それらを限定すると解釈されるべきではない。実際に、本明細書に示され、記載されるものに加えて、本発明の種々の変更、およびそれらの多くのさらなる実施形態は、以下の実施例および本明細書に引用される科学および特許文献に対する参照を含む、本明細書の全内容から当業者に明らかになるであろう。それらの引用された参考文献の内容は、当該分野の状態の例示に役立つように、参照により本明細書に援用されることが、さらに理解されるべきである。

10

【0121】

以下の実施例は、その種々の実施形態およびそれらの等価物において本発明の実施に適合され得る重要なさらなる情報、例示および指針を含む。

【実施例】

【0122】

以下の実施例に示すように、特定の例示的な実施形態において、化合物は以下の一般的手順に従って調製する。合成方法およびスキームは、本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の方法および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載される全ての化合物ならびにそれらの化合物の各々のサブクラスおよび種に適用され得る。

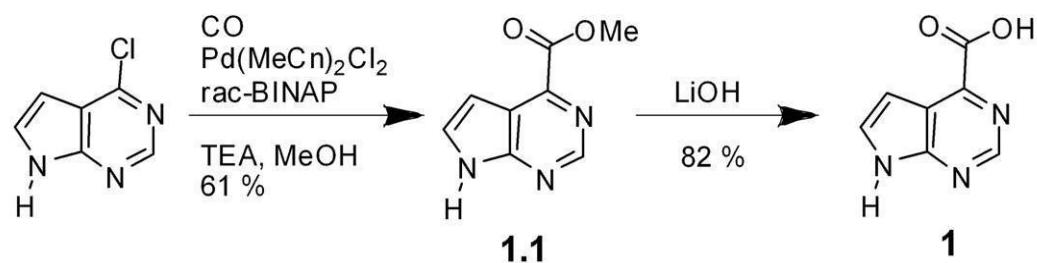
20

【0123】

(縮合ピリミジン(「左側」)基の合成)

【化15】

スキーム 1



30

【0124】

(化合物1.1の合成)

メタノール(60ml)中の4-クロロ-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン(3g, 1.96mmol)、[2,2'-ビス(ジフェニルホスフェノ)-1,1-ビナフチル]塩化パラジウム(II)(156mg, 0.192mmol)およびトリエチルアミン(2.56g, 26mmol)の混合物を、16時間(hr)、CO(75psi)条件下で加熱(100)した。溶媒の半分を真空中で除去し、混合物を濾過して、茶色の固体として化合物1.1を得た(2.5g, 44%)。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) = 12.50(b s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.79(d, J = 3.4Hz, 1H), 6.87(d, J = 3.4Hz, 1H), 3.95(s, 3H). MS m/z 178 [M + 1]⁺.

40

【0125】

(化合物1の合成)

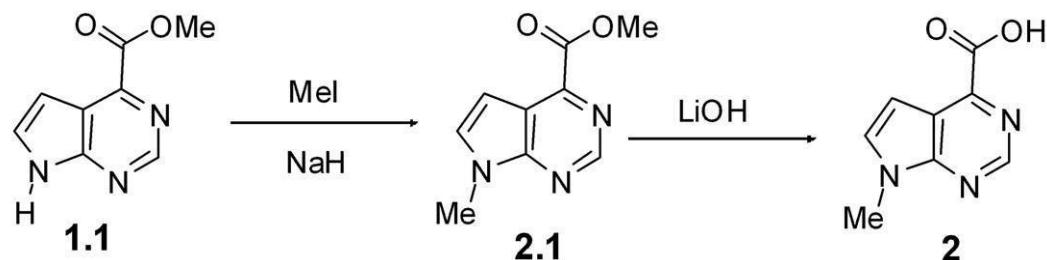
LiOH(0.236g, 10.2mmol)の水溶液(4ml)を、0で、化合物1.1(1.4g, 7.9mmol)のTHF溶液(20ml)に加えた。2時間後、反応混合物を、濃HClを用いてpH2まで酸性にした。THFを真空中で除去し、得られた溶液を0に冷やした。沈殿物を濾過により回収し、白色固体として化合物1(1.1

50

g, 85%)を得た。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.80 (b s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H). MS m/z 164 [M + 1]⁺.

【化16】

スキーム2.



【0126】

(化合物2.1の合成)

水素化ナトリウム(鉱油中に60%、75mg)を、0で、THF(5mL)およびDMF(5mL)中の化合物1.1(193mg, 1.09mmol)の溶液に加えた。1.5時間(hr)後、MeI(88μL, 1.42mmol)を、0で、反応物に加えた。30分(min)後、その反応物にNH₄Cl(飽和)を加えた。水層を水で希釈し、次いでジクロロメタンを抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、茶色の固体である化合物2.1を得た(120mg)。¹H NMR(400.13MHz, DMSO-d₆) δ = 8.95 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H).

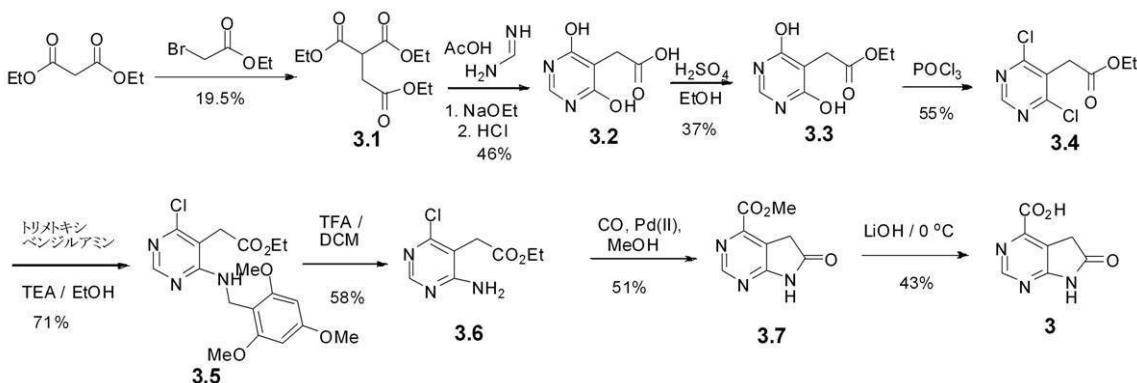
【0127】

(化合物2の合成)

1MのLiOH(0.63mL)の水溶液を、0で、化合物2.1(120mg, 0.63mmol)のTHF溶液(8mL, 0.1mol)に加えた。次いでこの反応物を室温(RT)まで加温した。30分後、白色の沈殿物を観察した。この反応混合物を、1NのHClを加えて中和し、次いでこの溶媒を真空中で取り除き、化合物2を得た。¹H NMR(400.13MHz, DMSO-d₆) δ = 8.99 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.9 (s, 3 H).

【化17】

スキーム3.



【0128】

(化合物3.1の合成)

0で、THF(200mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%、5g, 0.125mol)の懸濁液に、マロン酸ジエチル(20g, 0.125mol)を滴下して加え

50

た。温度を0で20分間維持しながら、プロモ酢酸エチル(16.4g, 0.097mol)を反応混合物に加えた。この反応混合物を16時間、室温にて攪拌させ、次いで、0で、飽和塩化アンモニウム溶液(100ml)でクエンチした。この反応混合物を酢酸エチルで抽出した(3×100ml)。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮し、分留により精製し、白色の液体として化合物2(6g, 20%)を得た。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 4.3-4.2(m, 6H), 3.83(t, J=7.2Hz, 1H) 2.95(d, J=7.2Hz, 2H), 1.2-1.4(m, 9). MS m/z 247 [M+1]⁺.

【0129】

(化合物3.2の合成)

エタノール(430ml)中のナトリウムエトキシド(36g, 0.529mol)の氷冷溶液に、25分間に亘り、化合物3.1(43.5g, 0.177mol)を滴下して加えた。酢酸ホルムアミジン(18.3g, 0.176mol)をその反応混合物に一部ずつ加えた。30分後、この反応混合物を16時間、還流させた。この反応混合物を冷却し、次いで真空中で蒸発させた。この残渣に水(50mL)を加え、0まで冷却し、5NのHClでpH=2まで酸性にした。この沈殿物を濾過して、黄色の固体として化合物3.2(14g, 46%)を得た。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 12.00(bs, 1H), 8.0(s, 1H), 3.2(s, 2H). MS m/z 171 [M+1]⁺.

【0130】

(化合物3.3の合成)

エタノール(140ml)中の化合物3.2(14g, 0.082mol)の懸濁液に、硫酸(0.3ml)を加え、24時間、85で加熱した。この加熱した反応混合物を濾過し、濾液を0まで冷却し、この間、黄色の固体が粉碎され、濾過し、乾燥させて、化合物3.3(6g, 37%)を得た。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 12.00(bs, 2H), 8.0(s, 1H) 4.0(q, J=6.8Hz, 2H), 3.2(s, 2H), 1.19(t, J=6.8Hz, 3H). MS m/z 199 [M+1]⁺.

【0131】

(化合物3.4の合成)

トルエン(100ml)中の化合物3.3(7.5g, 37.8mmol)にトリエチルアミン(5.2ml, 37.3mmol)を加え、その混合物を105まで加熱した。この反応混合物にトルエン(20ml)中のPOCl₃(10.5ml, 113mmol)を滴下して加えた。2時間後、この反応混合物を0まで冷却し、水(50mL, 4)を加え、EtOAc(3×150ml)で抽出した。この有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残渣を、ヘキサン/EtOAc(SiO₂, 5/95)を溶離剤として用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物3.4(4.9g, 55%)を、固体として得た。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 8.75(s, 1H), 4.3(q, J=7Hz, 2H), 4.00(2H, s), 1.3(t, J=7Hz, 3H). MS m/z 235 [M+1]⁺.

【0132】

(化合物3.5の合成)

エタノール(50ml)中の、混合化合物3.4(5g, 0.021mol)、トリエチルアミン(3.7ml, 0.021mol)、およびトリメトキシベンジルアミン(4.65g, 0.023mol)を80まで加熱した。4時間後、この反応混合物を0まで冷却し、濾過し、化合物3.5(6.0g, 71%)を茶色の固体として得た。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ=8.25(s, 1H), 6.9(bs, 1H), 6.25(s, 2H), 4.40(d, J=4Hz, 2H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.75(s, 6H), 3.70(s, 2H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H). MS m/z 396 [M+1]⁺.

10

20

30

40

50

【0133】

(化合物3.6の合成)

0で、ジクロロメタン(25ml)中の化合物3.5(5.0g, 0.0125mol)の溶液にTFA(25ml)を滴下して加えた。この反応混合物を室温まで加温し、次いで16時間攪拌した。この溶媒を真空中で取り除き、得られた液体を0まで冷却し、NaHCO₃(饱和)を用いて中和した。この反応混合物を酢酸エチル(3×75ml)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発させた。残渣を、溶離剤としてヘキサン/EtOAc(SiO₂, 30/70)を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物3.6(1.6g, 58%)を白い固体として得た。
¹H-NMR(200MHz, CDCl₃)δ=8.30(s, 1H), 5.60(bs, 2H), 4.2(q, J=7.2Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), MSm/z 215.9 [M+1]⁺.

【0134】

(化合物3.7の合成)

メタノール(330ml)中の、化合物3.6(11g, 51mmol), [2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]塩化パラジウム(II)(407mg, 0.5mmol)、およびトリエチルアミン(6.7g, 66mmol)の混合物をCO(75psi)条件下で加熱(100)した。16時間後、溶媒の半分を真空中で取り除き、得られた混合物を濾過し、化合物3.7(5g, 50%)を得た。
¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)δ=11.65(bs, 1H), 8.72(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78(s, 2H). MSm/z 194 [M+1]⁺.

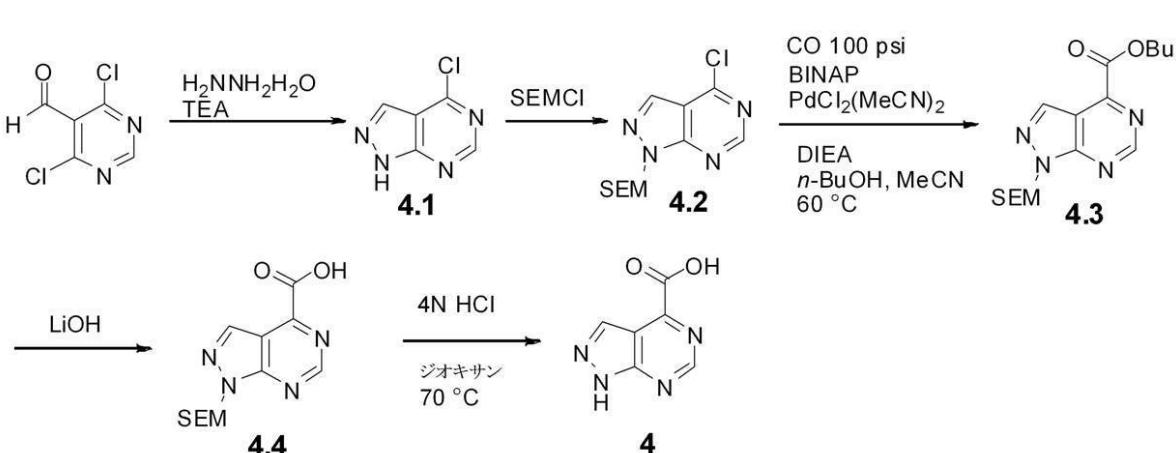
【0135】

(化合物3の合成)

LiOH(114mg, 2.7mmol)の水溶液(5ml)を、0で、THF(20ml)中の化合物3.7(0.5g, 2.5mmol)の溶液に加えた。2時間後、この反応混合物を、濃HClでpH=2まで酸性にした。THFを真空中で取り除き、その溶液を冷却した(0)。茶色の固体が濾過され、化合物3(0.2g, 43%)を得た。
¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)δ=11.70(bs, 1H), 8.80(s, 1H), 3.78(s, 2H). MSm/z 179 [M+1]⁺.

【化18】

スキーム4.



【0136】

(化合物4.1の合成)

冷却して、20以下の内部温度を維持しながら、ヒドラジン水和物(11.5mL, 23.7mmol)を1,4-ジオキサン(600mL)中の4,6-ジクロロ-ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-5-カルバルデヒド(40.0 g, 22.6 mmol)、およびトリエチルアミン(30 mL, 22 mmol)の溶液にゆっくりと加えた。添加が完了した後、この反応物を室温にまで加温した。一時間後、この反応物を濾過した。この溶液を真空中で取り除き、化合物4.1(29 g, 83%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 14.52(br.s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.45(s, 1H). MS m/z 155 [M+1]⁺.

【0137】

(化合物4.2の合成)

ジイソプロピルエチルアミン(35 mL, 0.20 mol)を、-20¹⁰で、THF(200 mL, 2 mol)およびDMF(100 mL, 1 mol)中の化合物4.1(25 g, 0.16 mol)、[-(トリメチルシリル)エトキシ]塩化メチル(36 mL, 0.20 mol)の溶液に加えた。一時間後、この反応混合物を室温まで加温した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、0.5 NのHClで洗浄し、次いで濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc(SiO₂, 100/0~0/100)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物4.2(26 g, 56%)を透明な油状物として得た。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 8.24(s, 1H), 5.86(s, 2H), 3.68(m, 2H), 0.95(m, 2H), 0.03(s, 9H). MS m/z 285 [M+1]⁺.

【0138】

(化合物4.3の合成)

化合物4.2(6.4 g, 22 mmol)、BINAP(2.80 g, 4.49 mmol)、Pd(C₂H₃CN)₂Cl₂(1.16 g, 4.49 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(430 μL, 24.7 mmol)、アセトニトリル(230 mL)および1-ブタノール(230 mL)の溶液を、CO(100 psi)条件下で加熱(60²⁰)した。3時間後、この反応混合物をセライトにより濾過し、この溶媒を取り除いた。残渣を、溶離剤としてジクロロメタン/EtOAc(SiO₂, 100/0~50/50)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物4.3(5.96 g, 76%)を油状物として得た。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 9.25(s, 1H), 8.59(s, 1H), 5.91(s, 2H), 4.57(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.68(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.02(t, J=8.0 Hz, 3H), 0.95(m, 2H), 0.04(s, 9H). MS m/z 351 [M+1]⁺.

【0139】

(化合物4.4の合成)

1 MのLiOH(16.8 mL)の溶液をTHF(54 mL)中の化合物4.3(5.88 g, 0.0168 mol)に加えた。加水分解が完了した後、この溶媒を真空中で取り除いた。この固体をEtOAcで粉碎した。この固体をEtOAcおよび1 NのHClに溶解した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、化合物4.4(4 g, 81%)を白い固体として得た。¹H NMR(400.13 MHz, CDCl₃) δ 9.33(s, 1H), 8.80(s, 1H), 5.95(s, 1H), 3.91(m, 1H), 0.96(m, 1H), -0.03(s, 9H). MS m/z 195 [M+1]⁺.

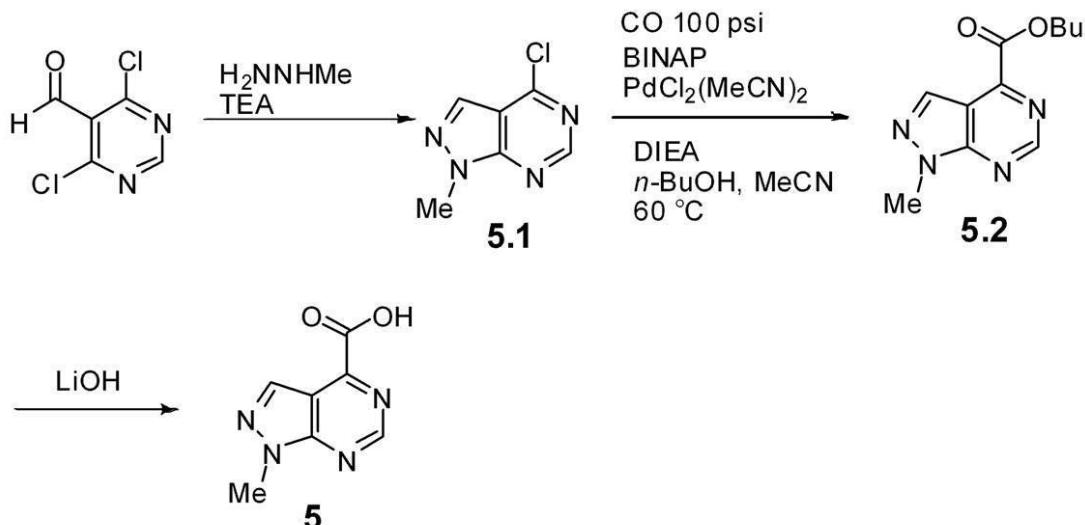
【0140】

(化合物4の合成)

化合物4.4(4.0 g, 13.7 mmol)および1,4-ジオキサン(70 mL)中の4 Mの塩化水素の混合物を加熱した(70⁴⁰)。3時間後、この反応物をジクロロメタン(130 mL)に加えた。この固体を濾過し、化合物4(2.54 g)を灰色がかた固体として得た。¹H NMR(400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19(s, 1H), 8.56(s, 1H).

【化19】

スキーム 5.



10

【0141】

(化合物5.1の合成)

N-メチルヒドラジン ($316 \mu\text{L}$, 5.9 mmol) を、8で、1,4-ジオキサン (17.6 mL) 中の4,6-ジクロロ-2H-ピリミジン-5-カルバルデヒド (1.0 g , 5.7 mmol)、およびトリエチルアミン (0.76 mL , 5.4 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。添加が完了した後、この反応物を室温まで加温した。一時間後、この反応混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ジクロロメタン/EtOAc (SiO_2 , $100/0~0/100$) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物5.1 (840 mg) を灰色がかった固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz , CDCl_3) δ 8.80 (s , 1 H), 8.18 (s , 1 H), 4.17 (s , 3 H)。MSm/z 169 [$M+1$] $^+$.

20

【0142】

(化合物5.2の合成)

化合物5.1 (394 mg , 2.4 mmol)、BINAP (290 mg , 0.47 mmol), Pd(CH_3CN) $_2\text{Cl}_2$ (120 mg , 4.7 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン ($450\mu\text{L}$, 2.58 mmol)、アセトニトリル (24 mL) および1-ブタノール (24 mL) の溶液を、CO (100 psi) 条件下で一晩加熱 (60) した。この反応混合物をセライトにより濾過し、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン/EtOAc (SiO_2 , $100/0~0/100$) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物5.2 (640 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz , DMSO-d_6) δ 9.21 (s , 1 H), 8.50 (s , 1 H), 4.45 (t , $J=6.5\text{ Hz}$, 2 H), 4.11 (s , 3 H), 1.80 (m , 2 H), 1.45 (m , 2 H), 0.95 (t , $J=7.3\text{ Hz}$, 3 H)。MSm/z 235 [$M+1$] $^+$.

30

【0143】

(化合物5の合成)

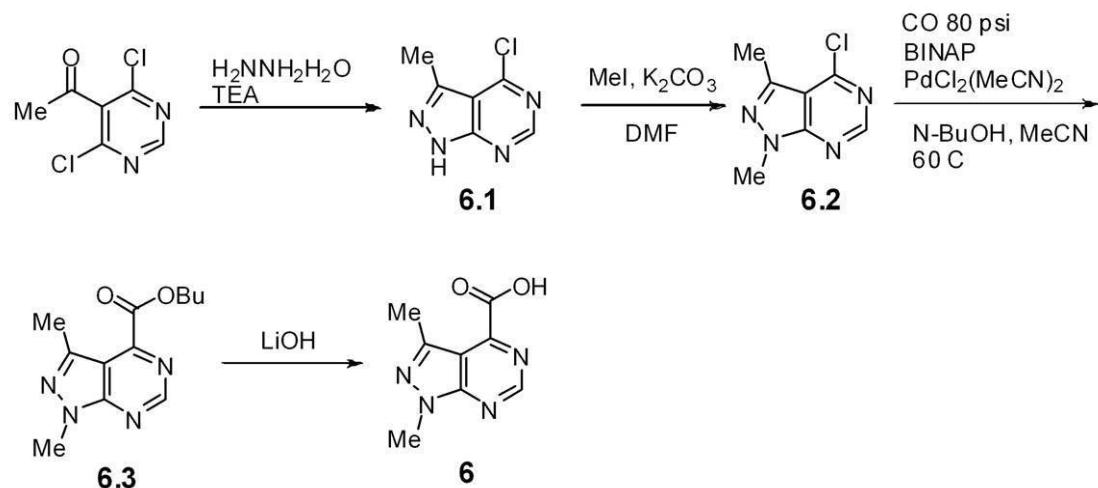
1MのLiOH (2.7 mL) の溶液をTHF (5 mL) 中の化合物5.2 (549 mg , 2.35 mmol)、およびMeOH ($500\mu\text{L}$) の溶液に加えた。この反応が完了した後、その溶媒を取り除いた。残渣を水に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。水層を1NのHClで酸性にした。この沈殿物を濾過し、化合物5 (92 mg) を灰色がかった固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz , DMSO-d_6) δ 8.95 (s , 1 H), 8.51 (s , 1 H), 4.05 (s , 3 H)。MSm/z 179 [$M+1$] $^+$.

40

50

【化20】

スキーム 6.



10

【0144】

(化合物の6.1の合成)

ヒドラジン水和物 (107 μL , 2.20 mmol) を、8で、1,4-ジオキサン (7 mL) 中に、1-(4,6-ジクロロ-ピリジミン-5-イル)-エタノン (C1a rank, J.ら、J. Chem. Soc. 1976年, 9, 1004) (400 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (280 μL , 2.0 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。添加が完了した後、この反応混合物を室温まで加温した。2.5時間後、この反応混合物をセライトにより濾過し、次いで蒸発させ、化合物6.1 (200 mg) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 14.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 2.64 (s, 3H). MSm/z 169 [M+1]⁺.

20

【0145】

(化合物6.2の合成)

DMF (2 mL, 30 mmol) 中の化合物6.1 (200 mg, 1 mmol)、 MeI (81 μL , 1.3 mmol)、および K_2CO_3 (490 mg, 3.6 mmol) の混合物を室温で攪拌した。1時間後、この反応物を濾過し、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ジクロロメタン / EtOAc (SiO_2 , 100/0~0/100) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物6.2 (74 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) d 8.71 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MSm/z 183 [M+1]⁺.

30

【0146】

(化合物6.3の合成)

化合物6.2 (74 mg, 0.40 mmol)、[(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]塩化パラジウム(II) (60 mg, 0.08 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (140 μL , 0.81 mmol)、1-ブタノール (6 mL)、およびアセトニトリル (6 mL) の混合物を CO (80 psi) 条件下で一晩加熱した (60)。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / EtOAc (SiO_2 , 100/0~0/100) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物6.3 (35 mg) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) d 9.09 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H). MSm/z 249 [M+1]⁺.

40

【0147】

50

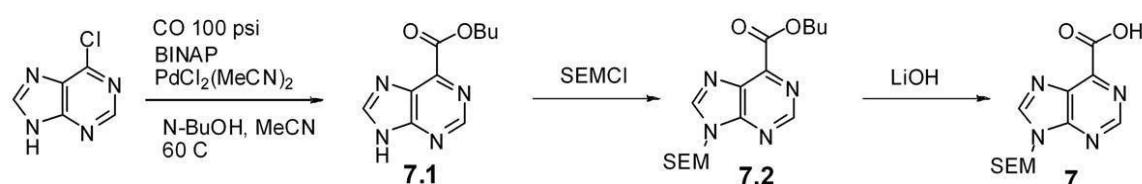
(化合物 6 の合成)

T H F (1 m L) 中の水 (1 2 0 μ L) 中の化合物 6 . 3 (3 5 m g , 0 . 1 0 m m o 1) 、 1 M の水酸化リチウムの溶液を室温で攪拌した。2 時間後、1 M の H C l (0 . 1 0 m L) をこの反応混合物に加えた。この溶媒を真空中で取り除き、化合物 6 (2 4 m g) を白色の固体として得た。¹ H - N M R (4 0 0 . 1 3 M H z , D M S O - d ₆) d 9 . 0 2 (s , 1 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) . M S m / z 1 9 3 (M + 1) ⁺ .

【化 2 1】

スキーム 7.

10



【0 1 4 8】

(化合物 7 . 1 の合成)

6 - クロロプリン (3 g , 0 . 0 2 m o l) 、 [(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル] 塩化パラジウム (I I) (1 0 0 m g , 0 . 0 0 0 1 m o l) 、 N , N - デイソプロピルエチルアミン (3 7 0 0 μ L , 0 . 0 2 1 m o l) 、 アセトニトリル (3 0 m L) および 1 - ブタノール (3 0 m L) の混合物を C O (6 0 p s i) 条件下で加熱 (8 0) した。2 時間後、さらなる 1 0 0 m g の触媒を加えた。この反応物を C O (1 2 0 p s i) 条件下で加熱した (1 1 0) 。2 日後、この反応混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ジクロロメタン / E t O A c (S i O ₂ , 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 7 . 1 (7 3 4 m g) を黄色の固体として得た。¹ H - N M R (4 0 0 . 1 3 M H z , C D C l ₃) d 9 . 3 8 (s , 1 H) , 9 . 0 9 (s , 1 H) , 4 . 5 6 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 8 7 (q u i n t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 1 . 4 8 (s e x t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 0 . 9 7 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) . M S m / z 2 2 1 [M + 1] ⁺ .

20

【0 1 4 9】

(化合物 7 . 2 の合成)

T H F (2 m L) 中の [- (トリメチルシリル) エトキシ] 塩化メチル (1 1 0 μ L , 0 . 6 4 m m o l) 、化合物 7 . 1 (0 . 1 g , 0 . 4 m m o l) 、および N , N - デイソプロピルエチルアミン (1 0 0 μ L , 0 . 5 9 m m o l) の溶液を室温で一晩攪拌した。この溶媒を取り除き、残渣を、溶離剤として、ジクロロメタン / E t O A c (S i O ₂ , 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 7 . 2 (6 8 m g) を無色の油状物として得た。M S m / z 3 5 1 [M + 1] ⁺ .

30

【0 1 5 0】

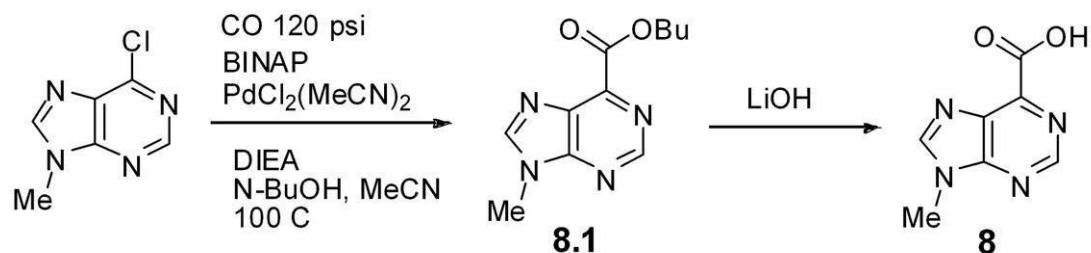
(化合物 7 の合成)

1 M の L i O H (0 . 3 9 m L) の溶液を、T H F (2 m L) 中の化合物 7 . 2 (6 8 m g , 0 . 1 9 n m o l) の溶液に加えた。5 分後、この反応物を、1 , 4 - ジオキサン中の 4 N の H C l で酸性にし、この溶媒を取り除き、化合物 7 (3 5 m g) を白い固体として得た。

40

【化22】

スキーム8.



【0151】

(化合物8.1の合成)

6-クロロ-9-メチル-9H-プリン(950mg, 5.6mol)、[(R)-(+)-2',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]塩化パラジウム(II)(902mg, 1.13mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2mL, 0.011mol)、1-ブタノール(80mL)、およびアセトニトリル(80mL)の混合物をCO(120psi)条件下で一晩加熱(100)した。この反応物を濾過し、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、溶離剤として、ジクロロメタン/EtOAc(SiO₂, 100/0~0/100)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物8.1(850mg)を油状物として得た。¹H-NMR(400.13MHz, CDCl₃)δ=9.06(s, 1H), 8.26(s, 1H), 4.49(t, J=7.0Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.91(t, J=7.6Hz, 3H). MS m/z 235 [M+1]⁺.

20

【0152】

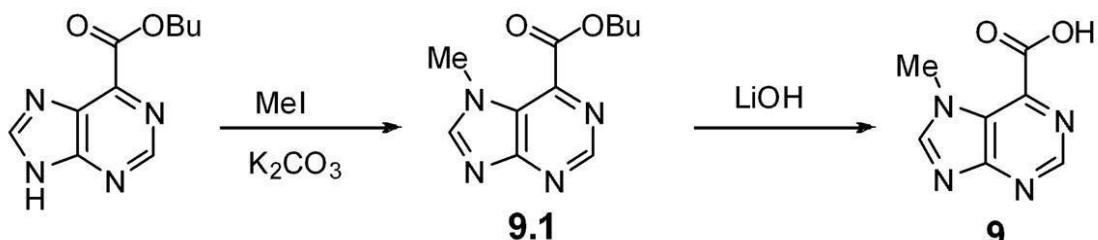
(化合物8の合成)

1MのLiOH(3.6mL)の溶液を、THF(20mL)中の化合物8.1(850mg, 3.6mmol)の溶液に加えた。この反応物が完了した後、その溶媒を取り除いた。残渣をMeOH中にとり、1,4-ジオキサン(0.646mL)中の4Mの塩化水素を加えた。混合物の濃縮により化合物8を得た。¹H-NMR(400.13MHz, DMSO-d₆)δ=8.83(s, 1H), 8.56(s, 1H), 3.84(s, 3H).

30

【化23】

スキーム9.



【0153】

(化合物9.1の合成)

DMF(2mL)中の化合物7.1(100mg, 0.454mmol)、MeI(28μL, 0.00045mol)、およびK₂CO₃(310mg, 0.0023mol)の混合物を加熱(40)した。30分後、この反応物を濾過し、その溶媒を取り除いた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ=9.13(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.41(t, J=7.0Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.87(t, J=7.6Hz, 3H). MS m/z 235 [M+1]⁺.

50

/ z 2 3 5 [M + 1] ⁺ .

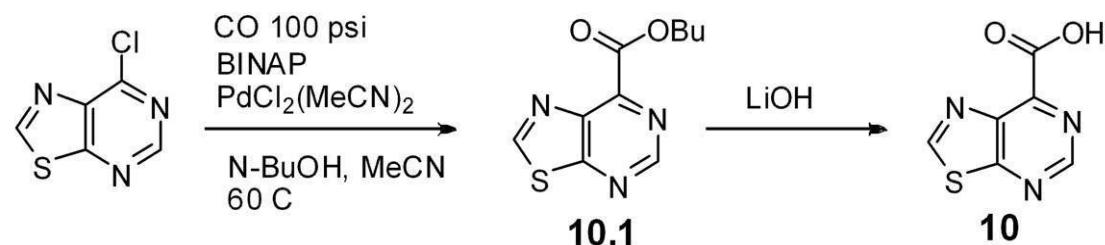
【 0 1 5 4 】

(化合物 9 の合成)

1 M の LiOH (0 . 4 5 mL) の溶液を、 THF (2 mL) 中の化合物 9 . 1 (0 . 2 2 7 mmol) の溶液に加えた。1 時間後、水をその反応混合物に加え、その pH を pH = 5 に調製した。その溶媒を真空中で取り除いた。¹H - NMR (4 0 0 . 1 3 MHz , DMSO - d ₆) δ = 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (s , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) .

【 化 2 4 】

スキーム 10.



【 0 1 5 5 】

(化合物 10 . 1 の合成)

チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 7 - クロリド (1 . 0 0 g , 0 . 0 0 5 mol) (Marchal , L. ら、 Bull. Soc. Chim. Belg. 1960 69 177 - 193) 、 BINAP (5 0 0 mg , 0 . 0 0 0 6 2 5 mol) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 0 1 mL , 0 . 0 0 5 8 mol) 、 アセトニトリル (1 0 mL) および 1 - ブタノール (1 0 mL , 0 . 8 mol) を、 CO (6 0 psi) 条件下で加熱した (7 0) 。 2 4 時間後、この反応混合物を冷却し、濾過した。その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を EtOAc (1 0 0 mL) に溶解し、水 (3 ×) およびブライン (1 ×) で洗浄した。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / EtOAc (SiO₂ , 1 0 0 / 0 ~ 4 0 / 6 0) を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 10 . 1 (9 1 0 mg) を灰色がかった固体として得た。 ¹H - NMR (4 0 0 . 1 3 MHz , CDCl₃) δ = 9 . 0 1 (s 1 H) , 8 . 7 3 (s 1 H) , 4 . 6 7 (t , J = 4 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 5 5 (m , 2 H) , 1 . 0 1 (t J = 4 . 0 Hz , 3 H) . MS m / z 2 3 8 [M + 1] ⁺ .

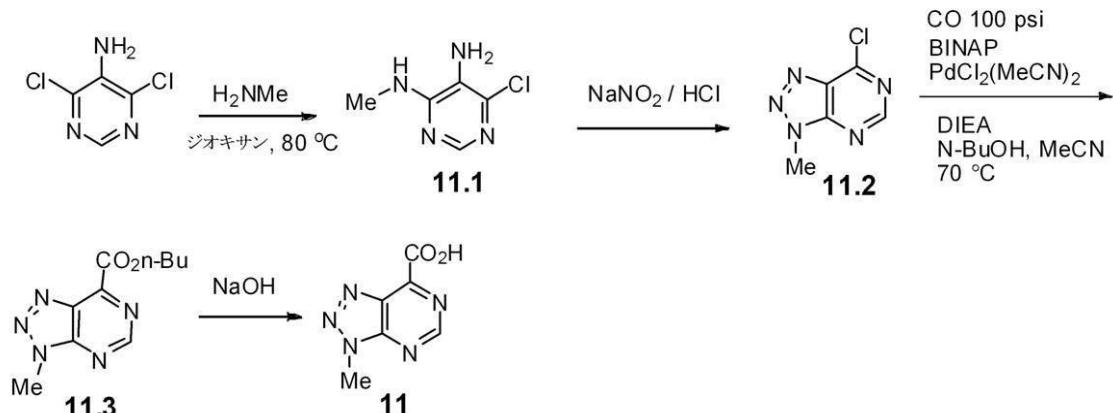
【 0 1 5 6 】

(化合物 10 . 2 の合成)

水 (5 mL) 中の LiOH (2 4 mg , 2 . 5 mmol) の溶液を、化合物 10 . 1 (4 0 0 mg 1 . 6 mmol) の溶液に加えた。その反応混合物を 3 時間室温で攪拌し、その後、この溶媒を真空中で取り除いた。得た白い個体を、水で粉碎し、乾燥させて、化合物 10 . 2 (3 0 0 mg) を灰色がかった固体として得た。

【化25】

スキーム 11.



10

【0157】

(化合物11.1の合成)

1,4ジオキサン中の4,6-ジクロロピリミジン-5-アミン(10g, 6.09mmol)およびメチルアミン(20mL, 40%水溶液)の混合物を加熱した(80)。16時間後、この反応混合物を冷却し(0)、その固体を濾過し、水(2×100mL)で洗浄し、乾燥させ、化合物11.1(8g, 83%)を白い固体として得た。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)=7.73(s, 1H), 6.82(b s, 1H), 4.92(b s, 2H), 2.87(d, J=4.4Hz, 3H)。MSm/z 159[M+1]⁺。

20

【0158】

(化合物11.2の合成)

濃HCl(15mL)、エタノール(35mL)および亜硝酸ナトリウム(2.4g, 34.7mmol)の溶液を0で、1NのHCl(35mL)中の化合物11.1(5g, 31.6mmol)の混合物に加えた。1時間後、固体を濾過し、乾燥させ、化合物11.2(2g, 37%)を白い固体として得た。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)=9.08(s, 1H), 4.31(s, 3H)。MSm/z 170[M+1]⁺。

30

【0159】

(化合物11.3の合成)

n-ブタノール(15mL)およびアセトニトリル(15mL)中の化合物11.2(1g, 5.91mmol)、Pd(C₂H₅CN)₂Cl₂(306mg, 1.18mmol)、BINAP(736mg, 1.18mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(992mg, 7.6mmol)の混合物を、CO(100psi)条件下で加熱(70)した。24時間後、この溶媒を取り除き、残渣を、溶離剤として、ヘキサン/EtOAc(SiO₂, 74/26)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物11.3(700mg, 50%)を、黄色がかった固体として得た。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)=9.40(s, 1H), 4.49(t, J=6.6Hz, 2H), 4.34(s, 3H), 1.80-1.71(m, 2H), 1.54-1.43(m, 2H), 0.94(t, 3H)。MSm/z 236[M+1]⁺。

40

【0160】

(化合物11の合成)

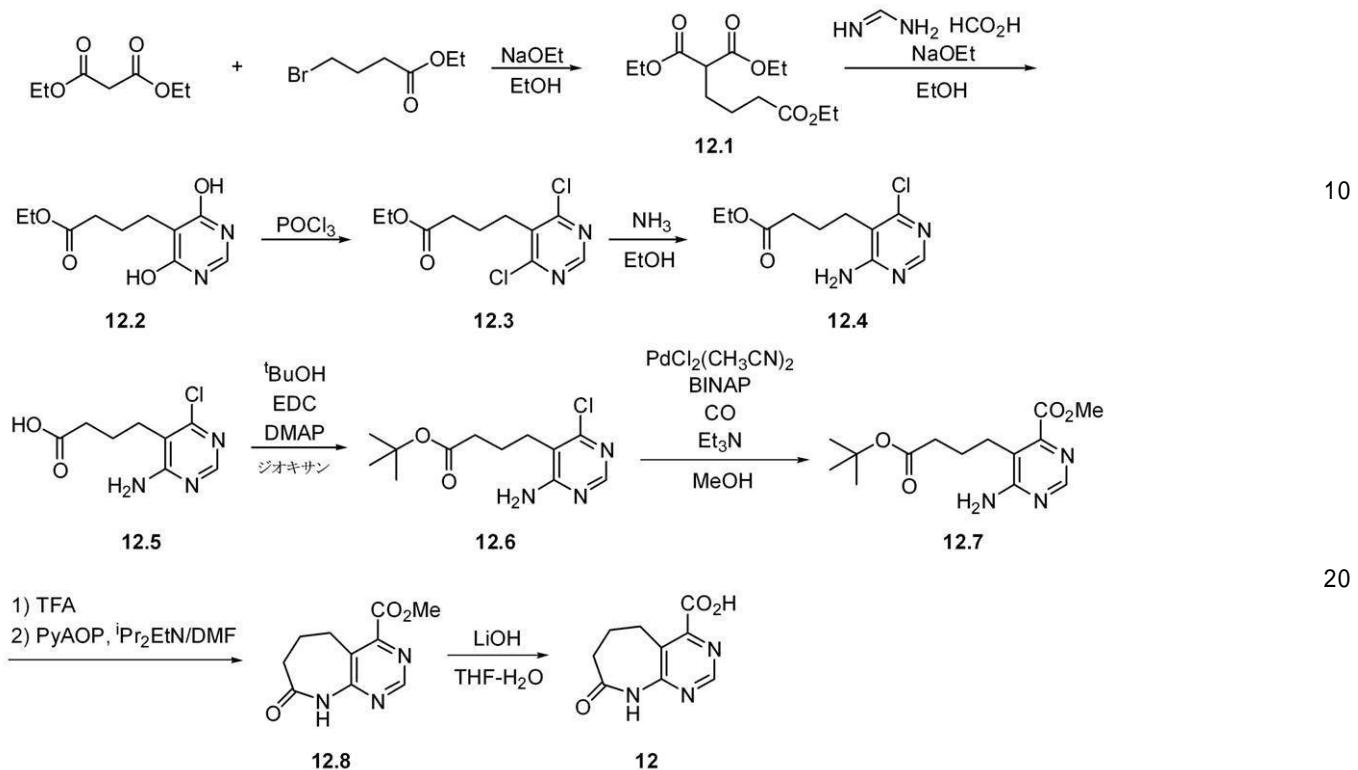
1NのNaOH(2.8mL)の溶液を0で、THF(4.2mL)中の化合物11.3(0.6g, 2.55mmol)の溶液に加えた。30分後、THFを真空中で取り除き、その混合物をpH=4(濃HCl)まで酸性にした。その沈殿物を濾過によって単離して化合物11(0.4g, 88%)を白い固体として得た。¹H-NMR(200M

50

H z , D M S O - d₆) : = 9 . 2 0 (b s , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 3 H) . M S 1
 8 0 [M + 1]⁺ .

【化 2 6】

スキーム 12.



【 0 1 6 1 】

(化合物 1-2 . 1 の合成)

ナトリウム金属 (1.52 g, 66 mmol) をエタノール (130 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシドの溶液を調製した。マロン酸ジエチル (10.0 mL, 66 mmol) およびプロモ酪酸エチル (9.54 mL, 66 mmol) を室温で加え、反応物を3日間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、反応混合物を水とエーテルの間に分配した。生成物をエーテルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。エーテルの除去後、化合物12.1 (16 g) をさらに精製せず使用した。

【 0 1 6 2 】

(化合物 1-2 : 2 の合成)

ナトリウム金属 (2.86 g, 124 mmol) をエタノール (120 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシドの溶液を調製した。酢酸ホルムアミジン (6.72 g, 64.5 mmol) を室温で加え、その混合物を1時間攪拌した。不溶性塩を静置させ、上清を化合物 12.1 (16 g, 58.5 mmol) に加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を約半分の体積まで濃縮し、3 N-HCl (40 mL) を加えた。その沈殿物を濾過によって収集した。この生成物をエチルおよびメチルエステル (6.84 g, 31.9 mmol) の混合物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 11.66 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.00 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 2.27 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.63 (tt, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz) 1.15 (t, 3H, J = 6.9 Hz). MS m/z 227 [M+1]⁺.

【 0 1 6 3 】

(化合物 1 2 . 3 の 合成)

オキシ塩化リン(20mL, 216mmol)を室温にて化合物12.2(5.54g)

, 24.5 mmol)に加えた。この反応物を3時間、125°Cで攪拌した。減圧下で、過剰のオキシ塩化リンを取り除いた後、氷を加えてこの反応物をクエンチした。この反応物を、エーテルと水の間に分配し、水層をエーテルを用いて2回以上抽出した。合わせたエーテル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除いた後、粗生成物を、溶離剤として、ヘキサンおよび酢酸エチル勾配を用いる、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、化合物12.3(2.21g, 34%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 4.14 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.43 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.94 (tt, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.26 (t, 3H, J = 7.3 Hz). MS m/z 264 [M + 1]⁺.

10

【0164】

(化合物12.4の合成)

エタノール(5mL)中のアンモニアの飽和溶液を密閉されたチューブ内の化合物12.3(1.33g, 5.04mmol)に加えた。この反応物を一晩85°Cで加熱した。減圧下で過剰のアンモニアおよび溶媒を取り除き、粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。ヘキサン：酢酸エチル(5:1)～(1:2)の勾配を用いて、化合物12.4(930mg, 76%)を得た。MS m/z 244 [M + 1]⁺.

20

【0165】

(化合物12.5の合成)

4-(4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-5-イル)-酪酸エチルエステル(298mg, 1.22mmol)を、THF(4mL)に溶解し、1N-水酸化リチウム溶液(1.3mL, 1.3mmol)および十分なメタノール(約1.5mL)を加えて加水分解し、均一の溶液を得た。この反応物を3時間室温で攪拌し、3N-HCl溶液(435μL)を加えて中和した。大部分のTHFを取り除いた後、酸を濾過し、水でリンスし、乾燥させ、88%収率(230mg, 1.07mmol)の生成物を得た。MS m/z 216 [M + 1]⁺.

【0166】

(化合物12.6の合成)

4-(4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-5-イル)-酪酸(230mg, 1.07mmol)、^tBuOH(1mL)、EDC(512mg, 2.67mmol)およびジメチルアミノピリジン(326mg, 2.67mmol)をジオキサン(1mL)に溶解し、室温で一晩攪拌した。水をこの反応混合物に加え、その生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。この溶媒を、減圧下で取り除き、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。ヘキサン：酢酸エチル(3:1)～(3:2)の勾配を用いて、生成物を56%収率(163mg, 0.599mmol)で得た。MS m/z 272 [M + 1]⁺.

30

【0167】

(化合物12.7の合成)

圧力計を有する加圧滅菌器において、4-(4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-5-イル)-酪酸tert-ブチルエステル(320mg, 1.18mmol)、ラセミ化合物のBINAP(73.3mg, 0.112mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(31.2mg, 0.120mmol)、トリエチルアミン(247μL, 1.77mmol)およびメタノール(25mL)を加えた。反応槽をCOで3回バージし、次いで、COを60psiまで満たした。反応物を一晩100°Cまで加熱した。この反応物を、不溶性物質を濾過した後、濃縮した。その粗濃縮物を直接、シリカゲルカラムに負荷した。ヘキサン：酢酸エチル(2:1)～(0:100)の勾配を用いて、所望の生成物を、tert-ブチルおよびメチルエステル(合わせて178mg)の混合物として得た。この混合物を、さらなる分離をせずに次の工程において用いた。tert-ブチルエステルの収率はNMRから36%と決定された。出発物質を36%の収率で回収した。¹H NMR

40

50

R (C D C l ₃) 8.47 (s , 1 H) , 3.95 (s , 3 H) , 2.64 - 2.70 (m , 2 H) , 2.41 (t , 2 H , J = 5.9 Hz) , 1.76 - 1.81 (m , 2 H) , 1.47 (s , 9 H) . M S m / z 296 [M + 1] ⁺ .

【 0168 】

(化合物 12.8 の合成)

トリフルオロ酢酸 (1 mL) を 6 - アミノ - 5 - (3 - t e r t - プトキシカルボニル - プロピル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (178 mg , 約 0.423 mmol の所望の出発物質) に加え、 t e r t - プチルエステルが開裂するまで室温で 4 時間攪拌した。この反応物を 1 度トルエンで共沸させ、トリフルオロ酢酸を取り除いた。 D M F (4 mL) を加え、続いて P y A O P (287 mg , 0.550 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (368 μ L , 2.11 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。一部の D M F を減圧下で取り除き、その反応物を水と酢酸エチルの間に分配した。この生成物を水層から 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除いた後、粗物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。ヘキサン : 酢酸エチル (2 : 1) ~ (1 : 2) の勾配を用いて、この生成物を、 H O A t を含む混合物として溶出した。この混合物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで 3 回、逆抽出して化合物 12.8 (66 mg 71%) を得た。 ¹ H N M R (C D ₃ O D) 8.81 (s , 1 H) , 6.97 (s , 3 H) , 2.95 (d d , 2 H , J = 6.9 , 7.3 Hz) , 2.50 (d d , 2 H , J = 6.9 , 7.3 Hz) , 2.31 (t t , 3 H , J = 6.9 , 7.3 Hz) . M S m / z 222 [M + 1] ⁺ .

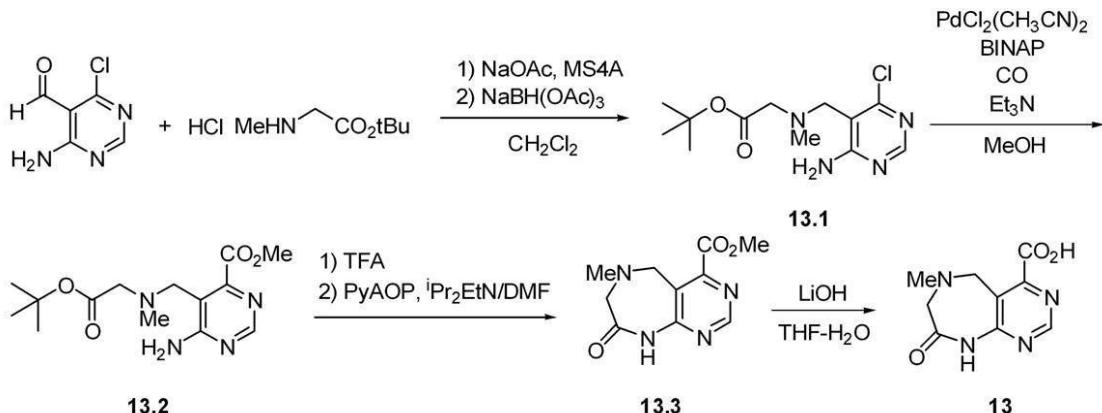
【 0169 】

(化合物 12 の合成)

化合物 12.8 (66.4 mg , 0.300 mmol) を室温で T H F (1 mL) に溶解した。水酸化リチウム (1 M - 水溶液、 0.3 mL) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。 3 N - 塩酸 (105 μ L) を加え、その混合物をトルエン共沸させ、その後、凍結乾燥した。精製していない凍結乾燥した 12 を、さらに精製することなく用いた。 ¹ H N M R (D M S O - d 6) 10.5 (s , 1 H) , 8.80 (s , 1 H) , 2.76 (t , 2 H , J = 6.8 Hz) , 2.35 (t , 2 H , J = 7.3 Hz) , 2.14 (t t , 2 H , J = 6.8 , 7.3 Hz) . M S m / z 208 [M + 1] ⁺ .

【 化 27 】

スキーム 13.



【 0170 】

(化合物 13.1 の合成)

サルコシン t e r t - プチルエステル塩酸塩 (898 mg , 4.95 mmol) を室温で、ジクロロメタン (10 mL) に溶解した。酢酸ナトリウム (328 mg , 3.99 mmol) を加えて、この反応混合物を超音波処理し、均一した懸濁液を得た。分子篩 4 A (粉末、 589 mg) および 4 - アミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド

10

20

30

40

50

(601 mg, 3.81 mmol)を加え、その反応物を室温で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.21 g, 5.69 mmol)を加え、その反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。セライト濾過して分子篩を取り除いた後、複数の層が分離し、水層をジクロロメタンで2回以上抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下でその溶媒を取り除いた後、粗物質を、ヘキサン対酢酸メチル(3:1)~(2:1)の勾配を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。その生成物を38%収率(417 mg, 1.45 mmol)で得た。MS m/z 287 [M+1]⁺.

【0171】

(化合物13.2の合成)

圧力計を備えたボンベに、[(4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン-5-イルメチル)-メチル-アミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(1.07 g, 3.72 mmol)、ラセミ化合物のBINAP(232 mg, 0.373 mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(96.4 mg, 0.372 mmol)、トリエチルアミン(778 μL, 5.58 mmol)およびメタノール(30 mL)を満たした。このボンベをCOで3回ページし、次いで60 s p*i*まで満たした。このボンベを一晩100まで加熱した。不溶性物質を濾過した後、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムに負荷した。ヘキサン:酢酸エチル(2:1)~(1:2)の勾配を用いて、生成物を63%収率(722 mg, 2.33 mmol)で、26%(280 mg, 0.977 mmol)の回収された出発物質と共に得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 8.29(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.41(s, 2H), 3.21(s, 2H), 2.09(s, 3H), 1.42(s, 9H). MS m/z 311 [M+1]⁺.

【0172】

(化合物13.3の合成)

トリフルオロ酢酸(2.5 mL)を6-アミノ-5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-メチル-アミノ)-メチル]-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(722 mg, 2.33 mmol)の所望の出発物質)に加え、室温で1時間攪拌した。さらにTFA(1 mL)を加え、さらに攪拌した。さらにTFA(1 mL)を加えた後、tert-ブチルエステルの開裂を完了した。この反応物をトルエンで1回共沸させてトリフルオロ酢酸を取り除いた。DMF(20 mL)を加え、その後、PyAOP(1.46 g, 2.80 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2 mL, 11.5 mmol)を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。一部のDMFを減圧下で取り除き、その反応物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルの間に分配した。この生成物を水層から7回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下でその溶媒を取り除いた後、粗物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。ヘキサン:酢酸エチル(1:1)~(0:100)の勾配を用いて、その生成物を、一部のDMFおよびジイソプロピルエチルアミンを含む、計算された64%収率(551 mg, 1.53 mmol)で得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 10.87(s, 1H), 8.80(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.32(s, 3H). MS m/z 237 [M+1]⁺.

【0173】

(化合物13の合成)

化合物13.3(54.8 mg, 0.232 mmol)を、室温で6.5時間、THF(626 μL)および1N-水酸化リチウム溶液(208 μL)の混合物中で攪拌した。3N-塩酸(70 μL)をその反応混合物に加え、その反応物を凍結乾燥した。精製していない凍結乾燥物13を、さらに精製することなく用いた。MS m/z 223 [M+1]⁺.

10

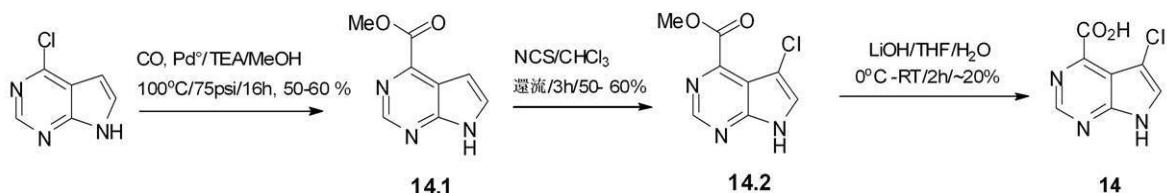
20

30

40

【化28】

スキーム 14.



【0174】

(化合物14.1の合成)

MeOH (20 mL) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン (6 g, 39 mmol)、(BINAP)PdCl₂ (318 mg, 0.38 mmol)、TEA (5.13 g, 50.7 mmol) の混合物を、CO (100 psi) 条件下で加熱した (100 °C)。16 時間後、その MeOH を減圧下で取り除き、その沈殿物を濾過し、粉碎し (EtOAc)、化合物 14.1 (4.4 g, 65%) を得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) = 12.48 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。MS m/z 178 [M+1]⁺。

【0175】

(化合物14.2の合成)

CHCl₃ (50 mL) 中の化合物 14.1 (1 g, 0.56 mmol)、NCS (980 mg, 7.33 mmol) の溶液を還流させた。3 時間後、溶媒を真空中で取り除いた。残渣を溶解し (EtOAc)、有機層を洗浄し (水)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を粉碎し (MeOH)、化合物 14.2 (700 mg, 58%) を淡黄色の個体として得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) = 12.88 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H)。MS 212 [M+1]⁺。

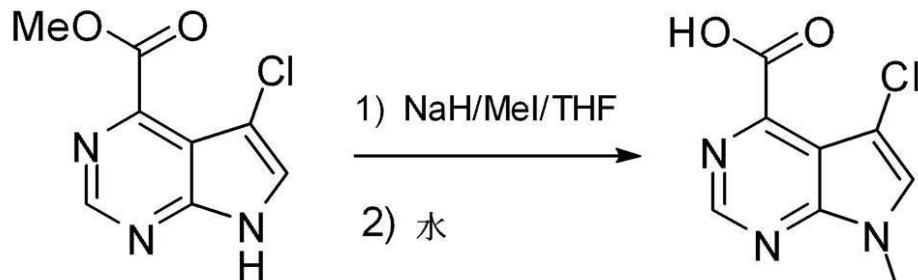
【0176】

(化合物14の合成)

1 M の LiOH (10.6 mmol) の溶液を、0 °C で、THF/H₂O (12 mL の 1:2) 中の化合物 14.2 (1.5 g, 7.10 mmol) の溶液に加えた。次いで、その反応物を室温まで加温した。2 時間後、その反応混合物を 1 N の HCl で pH 2 まで酸性にした。THF を真空中で取り除き、得た固体を濾過し、化合物 14 (1.1 g, 78%) を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.78 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H)。MS 198 [M+1]⁺。

【化29】

スキーム 15.



【0177】

10

20

30

40

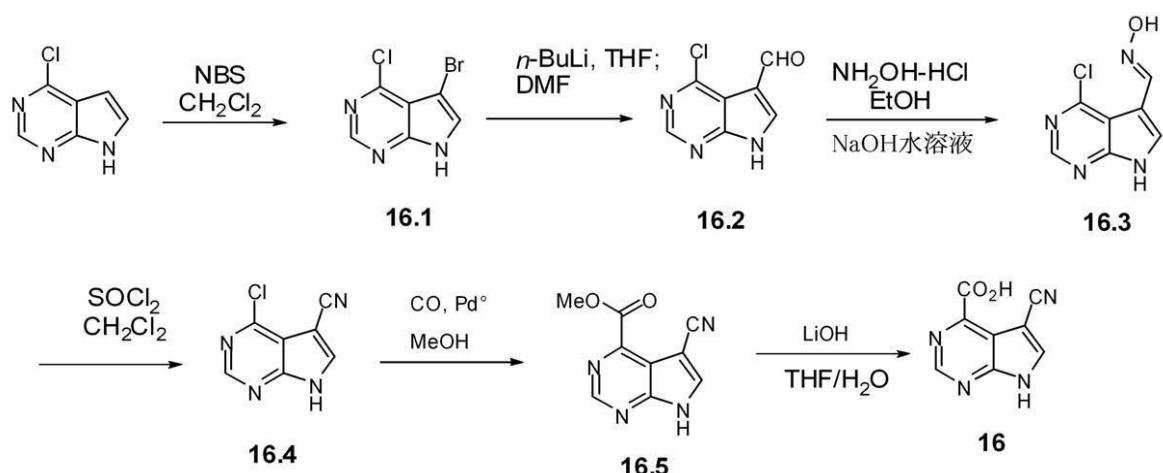
50

(化合物15.1の合成)

水素化ナトリウム(油状物中60%, 340mg, 14.2mmol)を、0で、THF(40mL)中の化合物14.2(1.5g, 7.1mmol)の溶液に加えた。その反応物を室温まで加温した。1時間後、MeI(1.36ml, 21.2mmol)をその反応物に加えた。16時間後、その反応混合物を水でクエンチした。THFを真空中で取り除いた。水層を1NのHClでpH約2まで酸性にし、得た固体を濾過し、化合物15(1.1g 73%)を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 14.28(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.88(s, 1H), 3.80(s, 3H). MS 212 [M+1]⁺.

【化30】

スキーム16.



【0178】

(化合物16.1の合成)

DCM(80ml)中の4-クロロ-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン(2g, 13mmol)の攪拌溶液に、室温で、N-ブロモスクシンイミド(3.2g, 18mmol)を加えた。1時間後、その溶媒を真空中で取り除き、次いでその固体を洗浄し(水)、再結晶化(MeOH)して、化合物16.1(2g, 66%)を灰色がかった固体として得た。¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) 12.96(b s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.95(s, 1H). MS m/z 234 [M+1]⁺.

【0179】

(化合物16.2の合成)

ヘキサン(18.8ml, 40mmol)中の1.6Mのn-BuLiの溶液を、-78で、THF(200ml)中の化合物16.1(5g, 20mmol)の溶液に加えた。1時間後、DMF(8ml)を-78で加えた。30分後、その反応物を1時間に亘り室温まで加温した。水(2ml)をその反応物に加え、その溶媒を真空中で取り除いた。粗物質を溶解し(EtOAc)、洗浄し(水、次いで、飽和NH₄Cl)、蒸発させた。得た固体を粉碎し(EtOAc)、化合物16.2(2.8g, 74%)を白色の固体として得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 13.54(b s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.58(s, 1H). MS m/z 181 [M+]⁺.

【0180】

(化合物16.3の合成)

エタノール(30mL)中の化合物16.2(3g, 16mmol)の攪拌溶液に、室温で、NH₂OH·HCl(1.3g, 19mmol)、および2MのNaOH(5ml)を加えた。3時間後、その反応物を2時間加熱した(50)。この反応物を冷却し、その固体を濾過し、洗浄し(水)、化合物16.3(2.4g, 75%)を白い固体とし

10

20

30

40

50

て得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 12.94 (bs, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (s, 1H). MS m/z 197 [M+1]⁺.

【0181】

(化合物16.4の合成)

DCM (60ml) 中の化合物16.3 (3g, 15mmol) の溶液に、室温で、SOCl₂ (11ml, 153mmol) を加えた。5時間後、SOCl₂ (5ml) をその反応物に加えた。16時間後、その反応物を1時間加熱した (40)。その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を溶解し (EtOAc)、洗浄し (飽和NaHCO₃)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、化合物16.4 (2.1g, 77%) を灰色がかった固体として得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 13.64 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). MS m/z 179 [M+1]⁺.

10

【0182】

(化合物16.5の合成)

MeOH (12ml) 中の化合物16.4 (600mg, 3.4mol)、DIPPEA (0.8ml, 4.4mmol)、およびPd(dppf)₂Cl₂ (27mg, 0.04mmol) の溶液を16時間、CO (100ps) 条件下で加熱した (100)。その溶媒を真空中で取り除き、残渣を粉碎し (EtOAc)、化合物16.5 (400mg, 58%) を灰色がかった固体として得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 13.64 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). MS m/z 203 [M+1]⁺.

20

【0183】

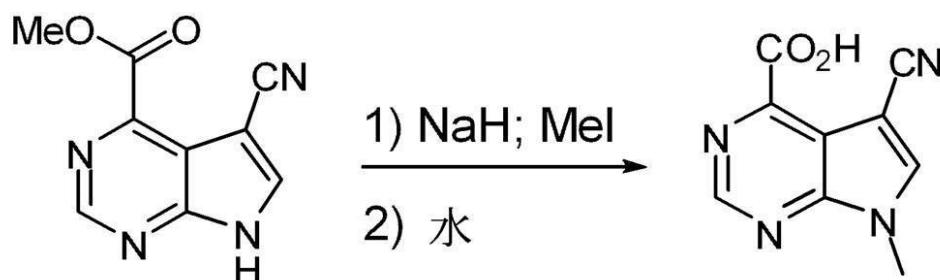
(化合物16の合成)

水酸化リチウム (280mg, 6.7mmol) を、0 で、THF/H₂O (10mlのp5:1) 中の化合物16.5 (900mg, 4.4mmol) の溶液に加え、次いで、その反応物を2時間室温で攪拌した。その反応物を2NのHClでpH約2まで酸性にした。その溶媒を真空中で取り除き、その残渣を粉碎し (EtOAc)、化合物16 (780mg, 93%) を灰色がかった固体として得た。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 13.64 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). MS m/z 189 [M+1]⁺.

30

【化31】

スキーム 17



16.5

17

40

【0184】

(化合物17の合成)

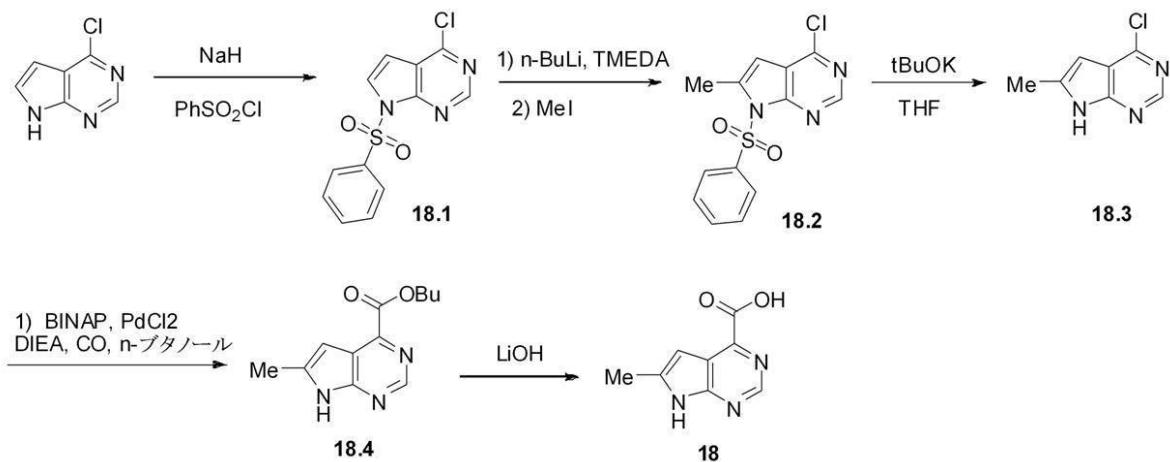
水素化ナトリウム (鉱油中に60%, 350mg, 8.9mmol) を、0 で、TH

50

F (12 ml) 中の化合物 16.5 (1.2 g, 5.9 mmol) の溶液に加えた。その反応混合物を室温まで加温した。一時間後、ヨウ化メチル (1.1 ml, 1.7 mmol) をその反応物に加えた。16時間後、その反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、次いで、エーテル (2 × 50 ml) で洗浄した。その水溶液を2NのHClで酸性にし、その沈殿した物質を濾過し、化合物 17 (1 g, 83%) を灰色がかった固体として得た。
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 13.14 (bs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 3.90 (s, 3H). MS m/z 203 [M + 1]⁺.

【化32】

スキーム 18.



【0185】

(化合物 18.1 の合成)

水素化ナトリウム (油状物中に 60%, 0.97 g, 40 mmol) を、0 で、THF (75 ml) 中の 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン (2.5 g, 16.2 mmol) の混合物に加えた。3時間後、ベンゼンスルホニルクロリド (4.3 g, 24 mmol) を加え、その反応物を室温まで加温した。6時間後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl に注ぎ、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。有機層を洗浄し (ブライン)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を、ヘキサン (3 × 100 ml) で粉碎し、化合物 18.1 (3.5 g, 73%) を得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) 8.81 (s, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 3H), 7.77 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.67 (m, 2H), 6.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H). MS m/z 294 [M + 1]⁺.

【0186】

(化合物 18.2 の合成)

ヘキサン (3.62 ml, 0.057 mol) 中の N, N, N, N - テトラメチルエタン - 1,2 - ジアミン (0.8 ml, 0.057 mol) および 1.6 M の n - BuLi を、同時に、5分に亘り、-78 で、THF (30 ml) 中の化合物 18.1 (1 g, 3.4 mmol) の溶液に加えた。3分後、ヨウ化メチル (1.1 ml, 0.017 mol) をその反応物に加えた。3時間後、その反応物を 1 時間に亘り、20 まで加温した。反応混合物を -78 まで冷却し、飽和 NH₄Cl を加えた。その反応物を抽出し (EtOAc 3 × 50 ml)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / DCM (SiO₂, 95/5) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 18.2 (450 mg, 43%) を得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) 8.73 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 6.74 (s, 1H). MS m/z 308 [M + 1]⁺.

【0187】

10

20

30

40

50

(化合物 18.3 の合成)

T H F (7 . 5 m l) 中のカリウム t e r t - プトキシド (4 5 0 m g , 4 m m o l) および化合物 18.2 (2 5 0 m g , 0 . 8 m m o l) の混合物を 1 6 時間攪拌した。飽和 N a H C O 3 を反応物に加えた。この反応物を抽出し (E t O A c 3 × 1 0 0 m l) 、次いで、有機層を洗浄し (水) 、次いでブライン) 、乾燥させ (N a 2 S O 4) 、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / E t O A c (S i O 2 , 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 18.3 (1 1 8 m g , 8 7 %) を得た。 ¹ H - N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 5 (b s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) . M S m / z 1 6 8 [M + 1] ⁺.

10

【 0 1 8 8 】

(化合物 18.4 の合成)

C O ガス (1 0 0 p s i) 条件下で、 n - ブタノール (7 . 5 m l) およびアセトニトリル (7 . 5 m l) 中の化合物 18.3 (0 . 5 g , 2 . 9 m m o l) 、 P d C l 2 (B I N A P) (4 8 6 m g , 0 . 5 9 m m o l) 、および D I P E A (0 . 7 m l , 8 m m o l) を 1 6 時間、加熱した (1 0 0) 。その溶媒を真空中で取り除き、その残渣を、溶離剤として、ヘキサン / E t O A c (S i O 2 , 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 18.4 (3 5 0 m g , 5 0 %) を得た。 ¹ H - N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 2 . 3 5 (b s , 1 H) , 8 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 5 8 (s , 1 H) , 4 . 3 7 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 1 (m , 2 H) , 1 . 4 9 - 1 . 3 8 (m , 2 H) , 0 . 9 4 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) . M S m / z 2 3 4 [M + 1] ⁺.

20

【 0 1 8 9 】

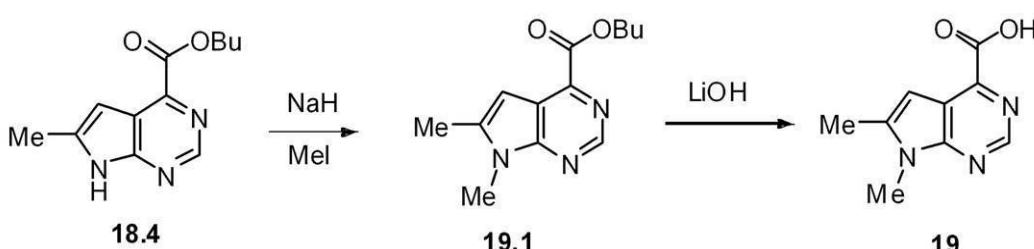
(化合物 18 の合成)

1 M の L i O H (0 . 8 5 m l , 0 . 8 5 m m o l) の溶液を、 0 で、 T H F (1 . 3 m l) 中の化合物 18.4 (1 0 0 m g , 0 . 4 2 m m o l) の溶液に加えた。その反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、その溶媒を真空中で取り除き、化合物 18 (リチウム塩として 7 8 m g) を得た。 ¹ H - N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 1 1 (s , 1 H) , 6 . 4 5 (s , 1 H) , 2 . 3 2 (s , 3 H) . M S m / z 1 8 4 [M + 1] ⁺.

30

【 化 3 3 】

スキーム 19



40

【 0 1 9 0 】

(化合物 19.1 の合成)

水素化ナトリウム (鉛油中に 6 0 % , 2 0 m g , 0 . 5 m m o l) を、 0 で、 T H F (3 m l) 中の化合物 18.4 (1 0 0 m g , 0 . 4 2 m m o l) の溶液に加えた。次いで、その反応物を室温まで加温した。1時間後、 M e I (8 0 μ L , 1 . 3 m m o l) をその反応物に加えた。16時間後、その反応物をクエンチし (水) 、抽出した (E t O A c 3 × 2 5 m l) 。有機層を洗浄し (ブライン) 、乾燥させ (N a 2 S O 4) 、蒸発させて、化合物 19.1 (8 5 m g , 8 0 %) を得た。 ¹ H - N M R (2 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ = 8 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 6 8 (s , 1 H) , 4 . 3 7 (t , J = 6 .

50

6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.78 - 1.71 (m, 2 H), 1.44 - 1.40 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). MS m/z 248 [M + 1]⁺.

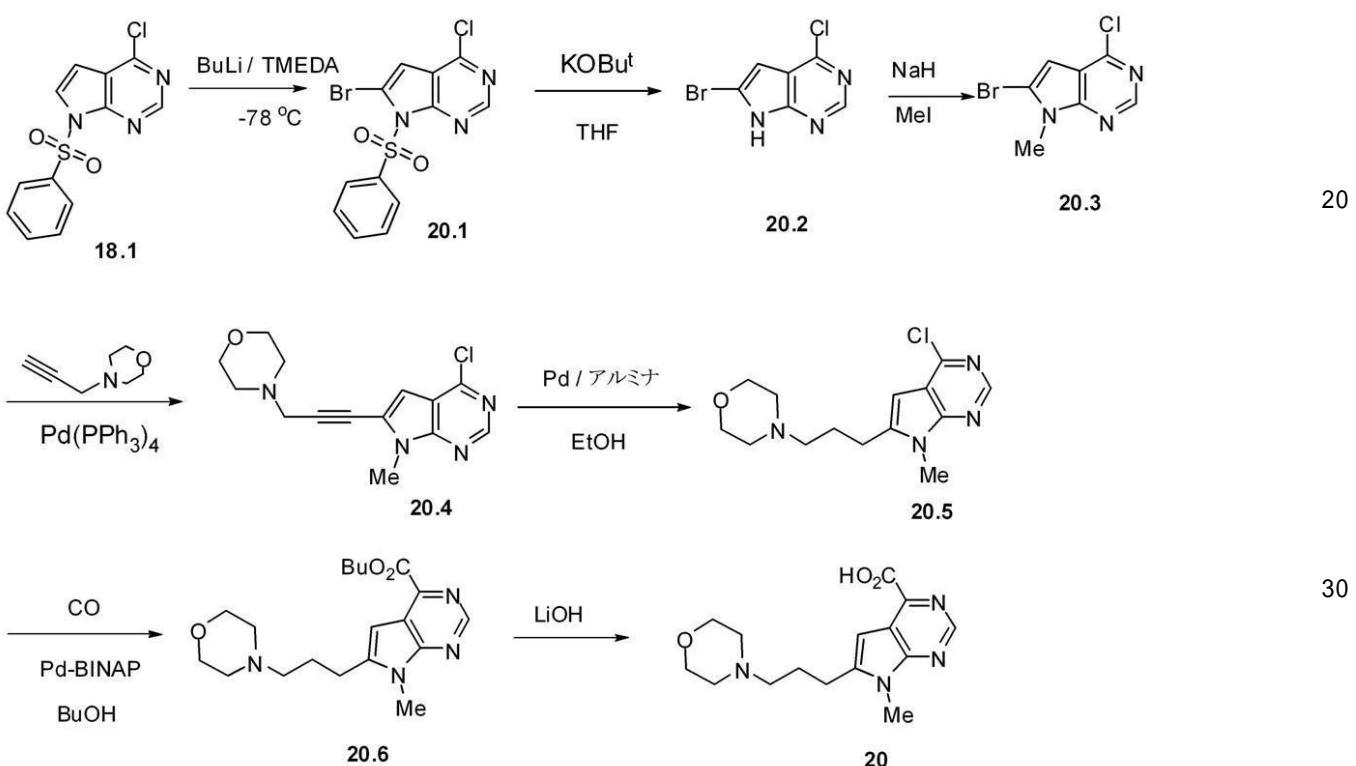
【0191】

(化合物19の合成)

1 MのLiOH (1 mL, 1 mmol)の溶液を、0で、THF (1.5 mL)中の化合物19.1 (125 mg, 0.5 mmol)の溶液に加えた。その反応物を室温まで加温した。2時間後、THFを真空中で取り除いた。水溶液を、11 NのHClでpH4まで酸性にした。得られた白い固体を滤過し、乾燥させ、化合物19 (40 mg, 42%)を得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) = 8.84 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). MS m/z 192 [M + 1]⁺.

【化34】

スキーム20.



【0192】

(化合物20.1の合成)

ヘキサン (2.13 mL, 3.4 mmol)中のN,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン (0.5 mL, 3.5 mmol)および1.6 Mのn-BuLiを同時に、5分に亘り、-78で、THF (10 mL)中の化合物18.1 (500 mg, 1.7 mmol)の溶液に加えた。3分後、-78で、THF (5 mL)中の1,2-ジブロモテトラクロロエタン (1.1 g, 3.4 mmol)の溶液に加えた。-78で3時間後、その反応物を1時間に亘り室温まで加温した。その反応物を-78まで冷却し、次いで、NH₄Cl (饱和)でクエンチした。その混合物を抽出し (EtOAc 3 x 50 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン/DCM (SiO₂, 100/0~0/100)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物20.1 (400 mg, 63%)を得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) = 8.83 (s, 1 H), 8.17 - 8.07 (m, 2 H), 7.84 - 7.64 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H). MS m/z 374 [M + 1]⁺.

【0193】

(化合物 20.2 の合成)

カリウム *tert*-ブトキシド (1.2 g, 10 mmol) を、THF (24 ml) 中の化合物 20.1 (800 mg, 2.2 mmol) の溶液に加えた。16 時間後、飽和 NaHCO_3 をこの反応物に加え、その反応物を抽出した (EtOAc $3 \times 100 \text{ ml}$)。有機層を洗浄し (水、次いでブライン)、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / EtOAc (SiO_2 , 100/0~0/100) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 20.2 (400 mg, 80%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d6) δ 13.41 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.79 (s, 1H). MS m/z 232 [M+1]⁺.

【0194】

10

(化合物 20.3 の合成)

水素化ナトリウム (鉱油中に 60%, 103 mg, 2.5 mmol) を、0 で、THF (16.4 ml) 中の化合物 20.2 (400 mg, 1.7 mmol) の溶液に加えた。この反応物を室温まで加温した。1 時間後、ヨウ化メチル (73 mg, 5.3 mmol) をこの反応混合物に加えた。16 時間後、この反応物をクエンチし (水)、抽出した (EtOAc $3 \times 25 \text{ ml}$)。有機層を洗浄し (ブライン)、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣を、溶離剤として、ヘキサン / EtOAc (SiO_2 , 100/0~0/100) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 20.3 (250 mg, 60%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). MS m/z 245 [M+1]⁺.

20

【0195】

(化合物 20.4 の合成)

水 (15 ml) 中の化合物 20.3 (500 mg, 2.02 mol)、プロパルギルモルホリン (250 mg, 2.04 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (117 mg, 0.10 mmol)、CuI (38 mg, 0.2 mmol) および DIELA (394 mg, 3.5 mmol) の溶液を加熱した (70)。この反応物を冷却し (0)、水 (50 ml)、0 で) を加えた。この混合物を抽出 (エチルエーテル, 3 \times 100 ml)、次いで有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。その残渣を、溶離剤として、DCM / MeOH (SiO_2 , 97/3) を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 20.4 (200 mg, 34%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d6) : δ = 8.68 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 8.8 Hz, 4H). MS m/z 291 [M+1]⁺.

30

【0196】

(化合物 20.5 の合成)

H_2 (バルーン) 条件下で、EtOH (20 ml) 中の化合物 20.4 (400 mg, 1.4 mmol)、アルミナ上の 5% Pd (100 mg) の混合物を 2 時間攪拌した。この反応物をセライト (登録商標) により濾過し、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、溶離剤として DCM / MeOH (SiO_2 , 97/3) を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 20.5 (220 mg, 54%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOD-d4) δ = 8.51 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J = 9.4 Hz, 4H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 6H), 2.02 (m, 2H). MS m/z 295 [M+1]⁺.

40

【0197】

(化合物 20.6 の合成)

n-ブタノール (3.3 ml) およびアセトニトリル (3.3 ml) 中の化合物 20.5 (220 mg, 0.74 mmol)、(BINAP)PdCl₂ (121 mg, 0.14 mmol) および DIELA (144 mg, 1.1 mmol) の混合物を、CO ガス (1

50

0.0 p s i) 条件下で、加熱した (80)。16 時間後、その溶媒を真空中で取り除き、残渣を、溶離剤として、ヘキサン / E t O A c (S i O₂, 100 / 0 ~ 0 / 100) を用い、フラッショクロマトグラフィーによって精製し、化合物 20.5 (92 mg, 34.4 %) を得た。¹ H - N M R (500 M H z, M e O D - d 4) 8.81 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.49 (t, J = 13 H z, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.72 (t, J = 4 H z, 4 H), 2.98 (t, J = 7.5 H z, 2 H), 2.57 - 2.5 (m, 6 H) 2.06 - 2.03 (m, 2 H), 1.88 - 1.85 (m, 2 H), 1.57 - 1.53 (m, 2 H), 1.05 (t, J = 14.5 H z, 3 H) . M S m / z 361 [M + 1]⁺.

【0198】

10

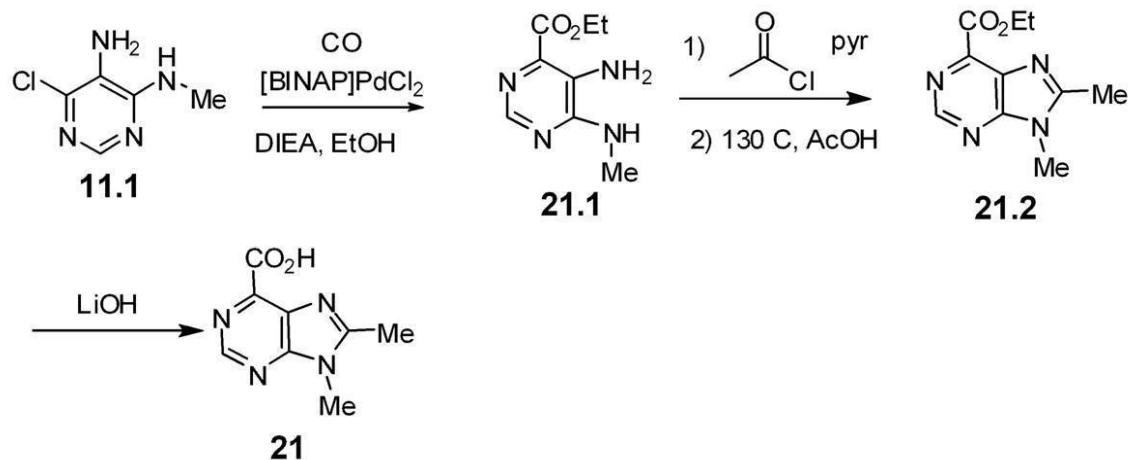
(化合物 20 の合成)

1 M の L i O H (0.2 m l, 0.23 m m o l) の溶液を、0 で、T H F (0.3 m l) 中の化合物 20.6 (80 mg, 0.22 m m o l) の溶液に加えた。2 時間後、室温で、T H F を真空中で取り除き、水層を 11 N の H C l で pH 1 まで酸性にした。得られた固体を濾過し、乾燥させ、化合物 20 (50 mg, 74 %) を得た。¹ H - N M R (500 M H z, D M S O - d 6) 8.76 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H) 3.72 (b s, 4 H), 3.07 (b s, 6 H), 2.88 (b s, 2 H), 2.07 (b s, 2 H) . M S m / z 305 [M + 1]⁺.

【化 35】

20

スキーム 21.



【0199】

30

(化合物 21.1 の合成)

M e C N (22 m L) 中の化合物 11.1 (1.5 g, 9.4 m m o l) 、 B I N A P (1 g, 2 m m o l) 、 ビス (アセトニトリル) 塩化パラジウム (I I) (0.450 g, 1.73 m m o l) 、 D I E A (1.97 m L, 11.3 m m o l) および E t O H (22 m L) の混合物を C O (120 p s i) 条件下で加熱した (130)。4 時間後、この反応物をセライトにより濾過し、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、溶離剤として、D C M / E t O A c (S i O₂, 100 / 0 ~ 0 / 100) を用い、フラッショクロマトグラフィーによって精製し、化合物 21.1 (338 mg, 18 %) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (300 M H z, D M S O - d₆) = 7.88 (s, 1 H), 7.19 (q, J = 4.5 H z, 1 H), 6.43 (b r . s . , 2 H), 4.26 (q, J = 7.2 H z, 2 H), 2.91 (d, J = 4.5 H z, 3 H), 1.29 (t, J = 7.2 H z, 3 H)

【0200】

40

(化合物 21.2 の合成)

化合物 21.1 (60 mg, 0.30 m m o l) 、 塩化アセチル (54 μ L, 0.74

50

mmol)、トリエチルアミン (64 μ L, 0.46 mmol)、ピリジン (100 μ L, 1 mmol)、および塩化メチレン (1mL, 0.02 mol) の混合物を室温で攪拌した。MeOHをその反応物に加え、その溶媒を真空中で取り除いた。MSm/z 239 [M+1]⁺。残渣および酢酸 (2mL, 0.04 mol) の溶液を電子レンジで、130で、30分間加熱した。その溶媒を取り除き、残渣を、溶離剤として、10mMのNH₄HCO₃ (C18, 90/10~10/90) を含む水/MeCNを用い、HPLCによって精製し、化合物21.2 (6mg, 9%)を得た。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) = 8.93 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1Hz, 3H) MSm/z 221 [M+1]⁺.

10

【0201】

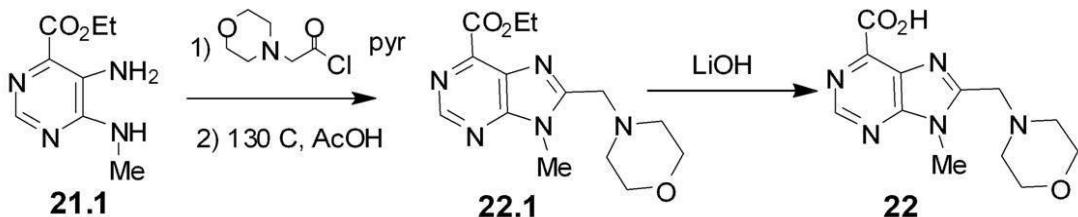
(化合物21の合成)

1Mの水酸化リチウム (1mL) の溶液を、テトラヒドロフラン (3mL, 0.04 mol) 中の化合物21.2 (6mg, 0.3mmol) の溶液に加えた。30分後、その溶媒を真空中で取り除き、残渣を、溶離剤として、0.1TFA (C18, 90/10~10/90) を含む水/MeCNを用い、HPLCによって精製し、化合物21を茶色の固体として得た。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) = 8.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H) MSm/z 193 [M+1]⁺.

20

【化36】

スキーム 22.



【0202】

(化合物22.1の合成)

塩化オキサリル (87 μ L, 1.0 mmol) の混合物をアセトニトリル (1mL) 中の2-モルホリノ酢酸塩酸塩 (93mg, 0.51 mmol)、TEA (70 μ L, 0.5 mmol)、およびDMF (1滴) の混合物に加え、攪拌した。1時間後、この溶媒を真空中で取り除いた。その酸塩化物をアセトニトリル (1mL) 中に再溶解し、ピリジン (300 μ L, 4 mmol) 中の化合物21.1 (80mg, 0.4 mmol) の溶液に加えた。その溶媒を真空中で取り除いた。MSm/z 324 [M+1]⁺。酢酸 (1mL) 中の残渣の溶液を電子レンジで130で10分間加熱した。その溶媒を真空中で取り除き、化合物22.1 (20mg, 20%)を得た。MSm/z 306 [M+1]⁺.

30

【0203】

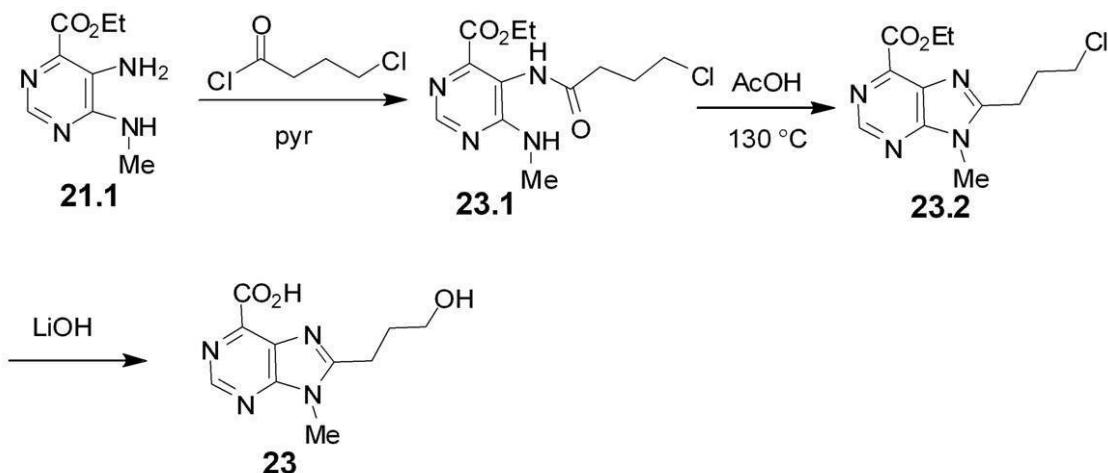
(化合物22の合成)

1Mの水酸化リチウム (98 μ L) の溶液を、2、3滴のメタノールと共に、THF (0.6mL) 中の化合物22.1 (20mg, 0.06 mmol) の溶液に加えた。1,4-ジオキサン (20 μ L) 中の4Mの塩化水素をその溶液に加え、その溶媒を取り除いた。¹HNMR (400MHz, MeOD) = 9.20 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.08 (br. s., 4H), 4.04 (s, 3H), 3.74 (m, 4H) MSm/z 278 [M+1]⁺.

40

【化37】

スキーム 23



10

【0204】

(化合物23.1の合成)

4-クロロブチリルクロリド(340 μ L, 3.0 mmol)を、0で、アセトニトリル(5mL)中の化合物21.1(300mg, 1.53mmol)およびピリジン(1.2mL, 15.3mol)の混合物に加えた。30分後、EtOHを反応物に加え、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、溶離剤として、DCM/EtOAc(SiO₂, 100/0~0/100)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物23.1(226mg 49%)を得た。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) = 9.74(br. s., 1H), 8.57(s, 1H), 6.43(br. s., 1H), 4.45(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.65(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.06(d, J = 4.8Hz, 3H), 2.69(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.20(quin, J = 6.7Hz, 2H), 1.44(t, J = 7.1Hz, 3H).

20

【0205】

(化合物23.2の合成)

酢酸(3mL)中の化合物23.1(228mg, 0.76mmol)の溶液を電子レンジにおいて、10分間、加熱した(110°C)。その溶媒を取り除き、残渣を、溶離剤として、DCM/EtOAc(SiO₂, 100/0~0/100)を用い、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、透明な油状物の化合物23.2(83mg, 38%)を得て、回収した。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) = 9.04(s, 1H), 4.58(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.75(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.23~3.15(m, 2H), 2.47(dt, J = 6.7, 13.5Hz, 2H), 1.49(t, J = 7.1Hz, 3H). MS m/z 283 [M+1]⁺.

30

【0206】

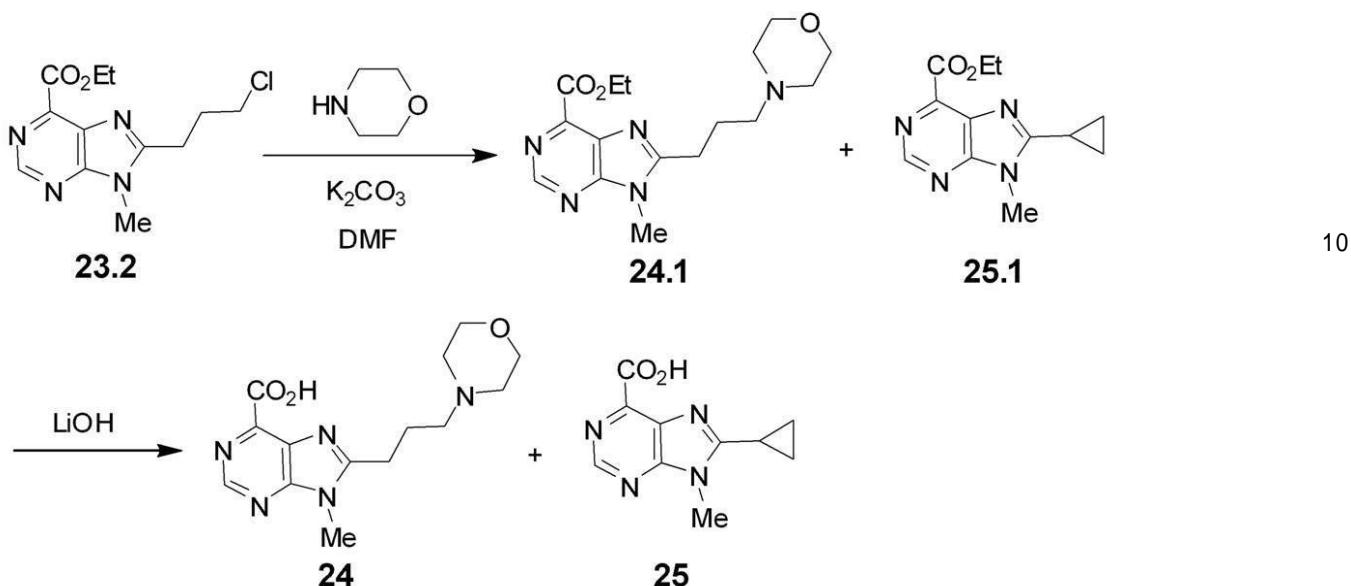
(化合物23の合成)

1Mの水酸化リチウム(70 μ L)の溶液を、2、3滴のMeOHと共に、テトラヒドロフラン(1mL)中の化合物23.2(10mg, 0.035mmol)の混合物に加えた。30分後、1,4-ジオキサン(20 μ L)中の4Mの塩化水素を、反応物に加え、その溶媒を真空中で取り除き、化合物23を得た。MS m/z 237 [M+1]⁺.

40

【化38】

スキーム 24



【0207】

20

(化合物24.1および25.1の合成)

DMF (2 mL) 中の化合物23.2 (15 mg, 0.05 mmol)、モルホリン (6.9 μ L, 0.08 mmol)、および K_2CO_3 (40 mg, 0.3 mmol) の混合物を攪拌した。その反応物を濾過し、その溶媒を取り除いた。プロトンNMRは1:3の比の化合物24.1:化合物25.1を示した。化合物24.1 $^1\text{H-NMR}$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) = 9.03 (s, 1H), 4.59 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。化合物24.1 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) = 8.99 (s, 1H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H)。

【0208】

30

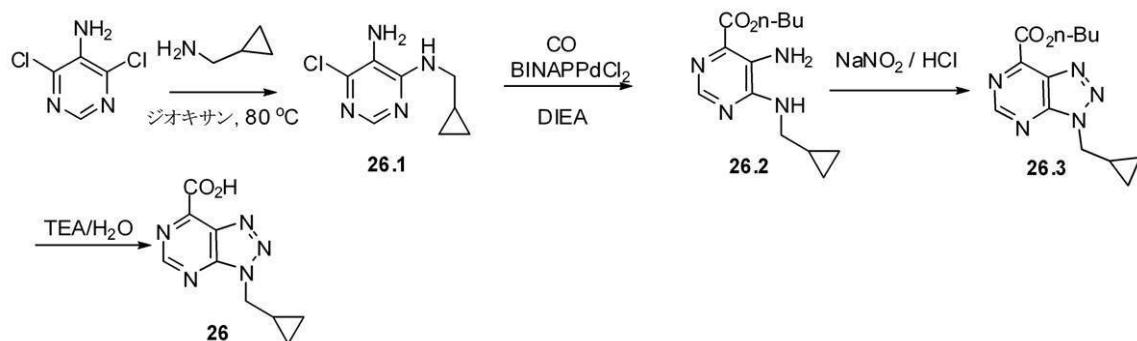
(化合物24および25の合成)

1Mの水酸化リチウム (0.10 mL) の溶液を、テトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (数滴) 中の化合物24.1および化合物25.1 (0.053 mmol) の溶液に加えた。2.5時間後、1,4-ジオキサン (50 μ L) 中の4Mの塩化水素を反応物に加え、その溶媒を真空中で取り除き、化合物24および化合物25を得た。化合物24 MSm/z 304 [M + 1]⁺。化合物25 MSm/z 217 [M + 1]⁺。

40

【化39】

スキーム 26.



10

【0209】

(化合物26.1の合成)

1,4-ジオキサン(9 mL)中の4,6-ジクロロ-5-アミノピリミジン(4 g, 24.3 mmol)、シクロプロピルメチルアミン(3.3 g, 29.7 mmol)、DIEA(7.5 g, 61 mol)の溶液を、16時間還流させた。その溶媒を真空中で取り除き、残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物26.1(2.5 g, 53%)を得た。¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆)：7.70(s, 1H), 6.92(t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 3.24(t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.06-1.02(m, 1H), 0.47-0.40(m, 2H), 0.25-0.20(m, 2H). MS 199 [M + 1]⁺.

20

【0210】

(化合物26.2の合成)

MeCN(7.5 mL)およびn-ブタノール(7.5 mL)中の化合物26.1(700 mg, 3.5 mmol)、(BINAP)PdCl₂(600 mg, 0.70 mmol)、DIEA(600 mg, 4.5 mmol)の混合物を、CO(100 psi)条件下で加熱した(150 °C)。5時間後、その溶媒を真空中で取り除き、残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物26.2(250 mg, 27%)を得た。¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆)：7.82(s, 1H), 7.20(t, 6.54(s, 2H), 4.22-4.16(m, 2H), 3.25-3.21(m, 2H), 1.71-1.57(m, 2H), 1.41-1.30(m, 2H), 1.15-1.05(m, 1H), 0.90(t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.50-0.44(m, 2H), 0.25-0.20(m, 2H). MS m/z 265 [M + 1]⁺.

30

【0211】

(化合物26.3の合成)

エタノール(3 mL)およびDCM(7 mL)中の化合物26.2(250 mg, 0.94 mmol)の攪拌溶液に、1NのHCl(1.4 mL)、11NのHCl(0.6 mL)を加え、その後、0 °Cで、NaNO₂(71 mg)を加え、攪拌した。2時間後、その反応物を抽出した(DCM)。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、その残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物26.3(70 mg, 26%)を得た。¹H-NMR(200 MHz, DMSO-D₆)：9.41(s, 1H), 4.65(d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.49(t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.80-1.73(m, 2H), 1.55-1.44(m, 3H), 0.96(t, J = 14.2 Hz, 3H), 0.58-0.52(m, 4H). MS m/z 276 [M + 1]⁺.

40

【0212】

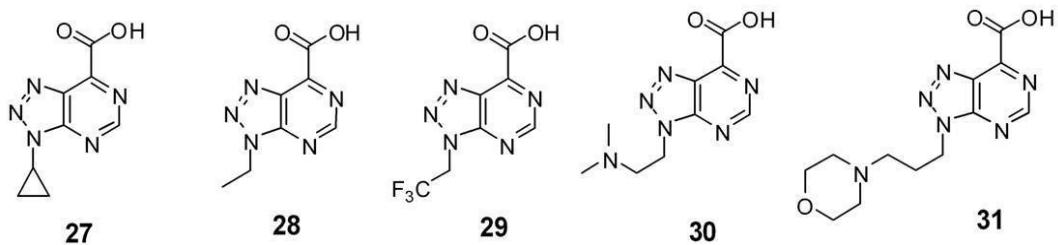
(化合物26の合成)

トリエチルアミン(30 μL, 0.21 mmol)を、0 °Cで、THF/H₂O(2 mLで1:1)中の化合物26.3(60 mg, 0.22 mmol)の溶液に加えた。次いで、その反応物を室温まで加温した。2時間後、その溶媒を真空中で取り除き、化合物2

50

6 (60mg)を得た。¹H-NMR (200MHz, DMSO-D6) = 8.98 (s, 1H), 4.53 (d, J = 7.4Hz, 2H), 1.17 - 0.48 (m, 5H)

【化40】

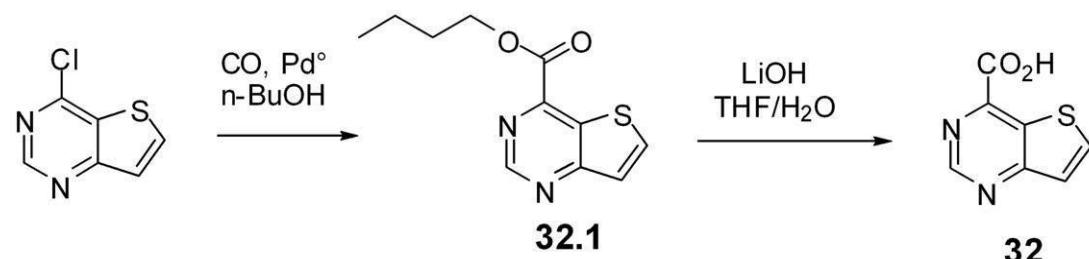


(化合物27, 28, 29, 30, および31の合成)

化合物27, 28, 29, 30, および31の合成は、シクロプロピルメチルアミンを適切なアミンと置換するスキーム26の後に達成した。

【化41】

スキーム32.



【0213】

(化合物32の合成)

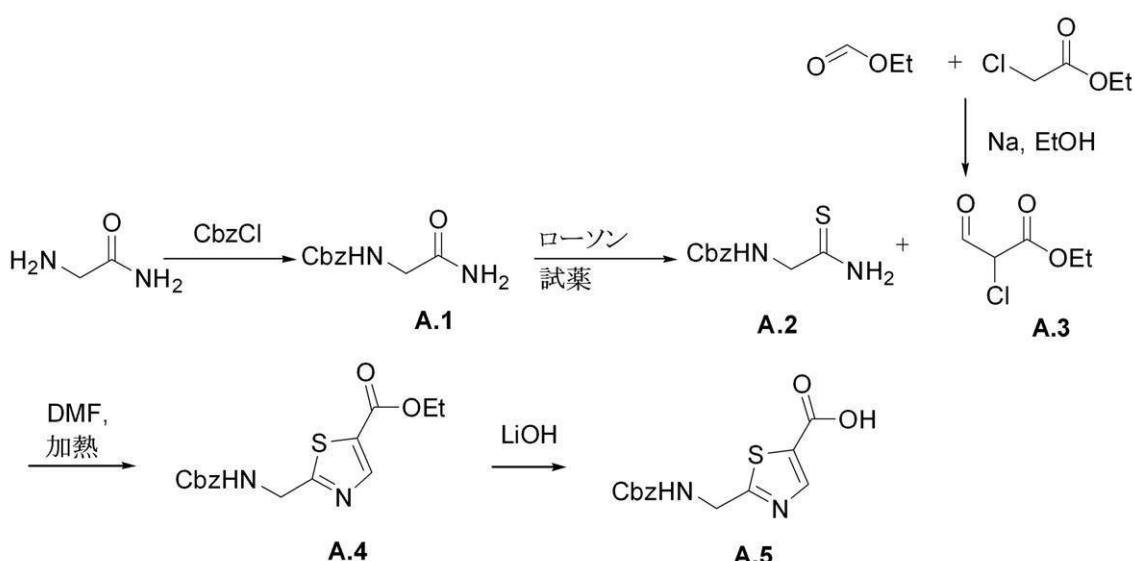
化合物23の合成は、化合物4.2を4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジンと置換する化合物4.4の合成の後に達成した。

(-L¹-C_y¹-L²-C_y²部分の合成)

(1) チアゾール濃縮

【化42】

スキームA-1.



【0214】

(化合物A.1の合成)

水/ジオキサン(1200mL, 1:1)中の2-アミノ-アセトアミド(100g, 0.90mol)の氷冷溶液に、CbzCl(130mL, 0.90mol)をゆっくりと加えた。この反応物を室温にし、12時間、室温で攪拌した。ジオキサンを減圧下で取り除き、その反応混合物を濾過し、空気乾燥させ、化合物A.1を白い固体(167.0g, 88%)として得た。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) : 7.4 (s, 5H), 6.8 (1H, D₂O交換可能), 6.2 (1H, D₂O交換可能), 6.1 (1H, D₂O交換可能), 5.1 (s, 2H), 3.8 (d, 2H, J = 5Hz); MS: m/z 209.3 [M+1]⁺.

【0215】

10

(化合物A.2の合成)

ジオキサン(7mL)中の化合物A.1(0.5g, 0.0024mol)の溶液にローソン試薬(0.5g, 0.0013mol)を加えた。この反応物を30分から45分間、60℃で加熱した。その反応物を室温にし、さらに4時間攪拌した。ジオキサンを減圧下で取り除いた。その反応混合物をEtOAc(3mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃(2mL)で洗浄した。水層を再びEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を再び、飽和NaHCO₃(3×5mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、化合物A.2を淡黄色の固体(0.42g, 79%)として得た。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) : 7.4 (s, 5H), 6.4 (1H, D₂O交換可能), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H, J = 5Hz); MS: m/z 224.9 [M+1]⁺.

【0216】

20

(化合物A.3の合成)

クロロ酢酸エチル(50g, 0.409mol)およびギ酸エチル(30.3g, 0.409mol)を無水トルエン(500mL)中に取り、0℃まえ冷却した。NaOEt(33g, 0.485mol)を一部ずつ加えた。この反応混合物を5時間、0℃で攪拌し、次いで、12時間、室温で攪拌した。その反応混合物を水(250mL)でクエンチし、Et₂O(2×250mL)で洗浄した。水層を0℃まで冷却し、5NのHClを用いてpH4まで酸性にした。水層をEt₂O(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、化合物A.3を淡茶色の油状物(54g, 88%)として得た。これをさらに精製することなく用いた。

30

【0217】

(化合物A.4の合成)

無水DMF(42mL)中のアルデヒドA.3(54g, 0.36mol)の溶液に、無水DMF(320mL)中の化合物A.2(40.3g, 0.18mol)の溶液を加えた。この反応物を3日間、50℃で加熱した。その混合物を0℃まで冷却し、Et₂O(390mL)、その後に飽和NaHCO₃溶液(200mL)をゆっくりと加えた。これらの相を分離した後、水層をEt₂O(2×300mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NaHCO₃(3×500mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、厚い茶色の油状物として粗物質を得た。これを、カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、化合物A.4を茶色の固体(22g, 19%)として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 200MHz) : 8.3 (s, 1H), 7.4 (s, 5H), 5.6 (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (d, 2H, J = 5Hz), 4.4 (m, 2H), 1.4 (m, 3H); MS: m/z 320.9 [M+1]⁺.

40

【0218】

(化合物A.5の合成)

THF/H₂O(80mL, 1:1)中の化合物A.4(10g, 0.0311mol)の氷冷溶液にLiOH(2.6g, 0.062mol)を加えた。この反応物を3時間攪拌し、ここでTHFを減圧下で取り除き、水層をEt₂O(2×50mL)で抽出した

50

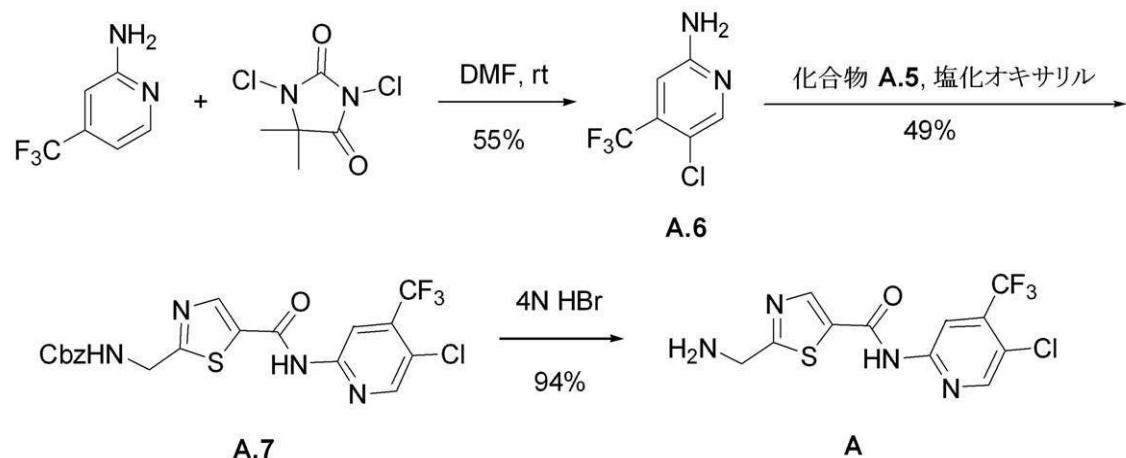
。水層を0℃に冷却し、固体が沈殿する間、3NのHCl(20mL)で酸性にした。この固体を濾過し、水(2×100mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物A.5を白色の固体(7g, 77%)として得た。¹H NMR: (CDCl₃-DMSO-d₆) 8.2(s, 1H), 7.4(s, 5H), (brs, 1H), 5.2(s, 2H), 4.8(d, 2H, J=4Hz); ¹³C NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) 176.33, 162.04, 156.39, 147.62, 136.78, 130.25, 128.3, 127.7, 65.9, 42.71, 40.34; MS: m/z 292.8 [M+1]⁺.

(2) 塩化オキサリル結合

【化43】

10

スキーム A-2.



20

【0219】

(化合物A.6の合成)

DMF(4mL, 0.05mol)中の2-アミノ-4-トリフルオロピリジン(2.00g, 0.0123mol)の溶液に、DMF(4mL)中の1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(1.4g, 0.0074mol)の溶液を滴下して加えた。この反応物を2時間、室温で攪拌し、ここでこの反応混合物をエーテル(80mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。これを、combi flask(0~20% EtOAc/ヘキサン)上で精製し、化合物A.6を淡黄色の油状物として得た(65%収率); ¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.16(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.76(brs, 1H); MS: m/z 197 [M+1]⁺.

30

【0220】

(化合物A.7の合成)

20mLのバイアルに、化合物A.5(191.8mg, 0.0006561mol)、塩化メチレン(3.0mL)、塩化メチレン(390μL)およびDMF(10.0μL, 0.000129mol)中の2.0Mの塩化オキサリルの溶液を入れた。この反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル(3.0mL)中に取った。この溶液に、アセトニトリル(1.5mL)中の化合物A.6(129mg, 0.000656mol)およびピリジン(0.5mL, 0.006mol)の溶液を加えた。この反応混合物を一晩室温で攪拌した。この溶媒を減圧下で取り除き、その残渣をcombi flask(0~30% EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製し、化合物A.7を49%収率で得た。MS: m/z 471 [M+1]⁺.

40

【0221】

(化合物Aの合成)

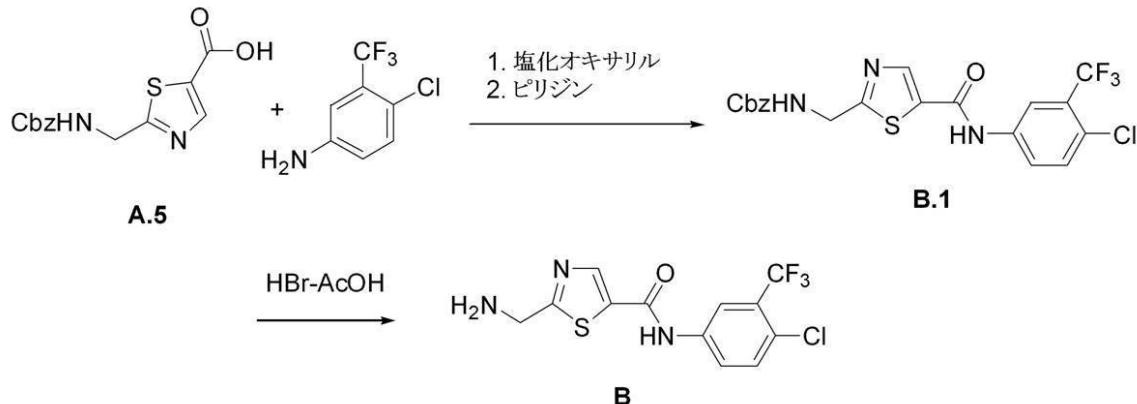
バイアルに、化合物A.7(1.0E2mg, 0.00021mol)、酢酸(1.0

50

m L, 0.018 mol) および臭化水素 (300 μ L, 4 M / 酢酸) を入れた。この反応混合物を2時間、室温で攪拌した。この反応混合物をメタノールで希釈し、減圧下で濃縮した。残渣を、NaHCO₃水溶液および酢酸エチルで希釈した。これらの相を分離した後、有機層を、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、化合物Aを淡茶色の固体 (73% 収率) として得た。これを、さらに精製せずに、用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.85 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 4.48 (brs, 2 H). MS: m/z 337 [M + 1]⁺.

【化44】

スキーム B.



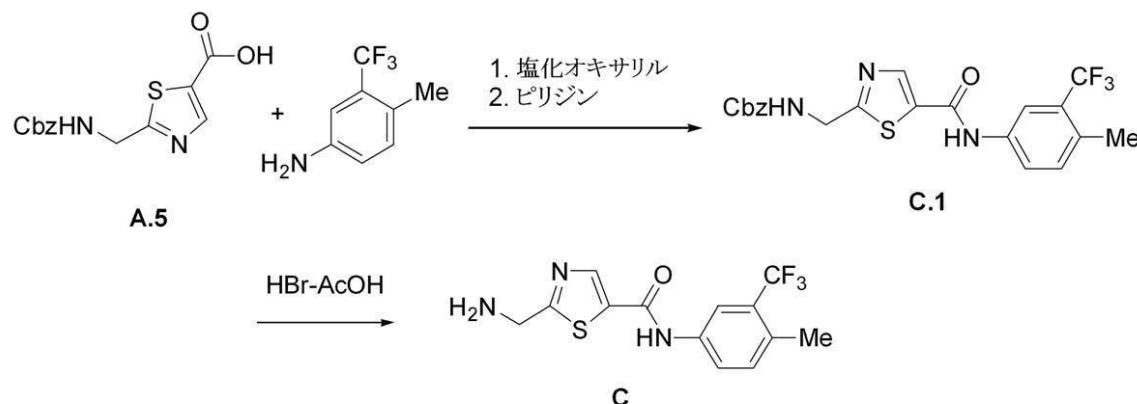
【0222】

(化合物Bの合成)

化合物 A.5 を 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 A の調製に記載した手順に従って脱保護した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J¹ = 8.7 Hz, J² = 2.6, 1 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.48 (brs, 2 H); MS: m/z 336 [M + 1]⁺.

【化45】

スキーム C.



【0223】

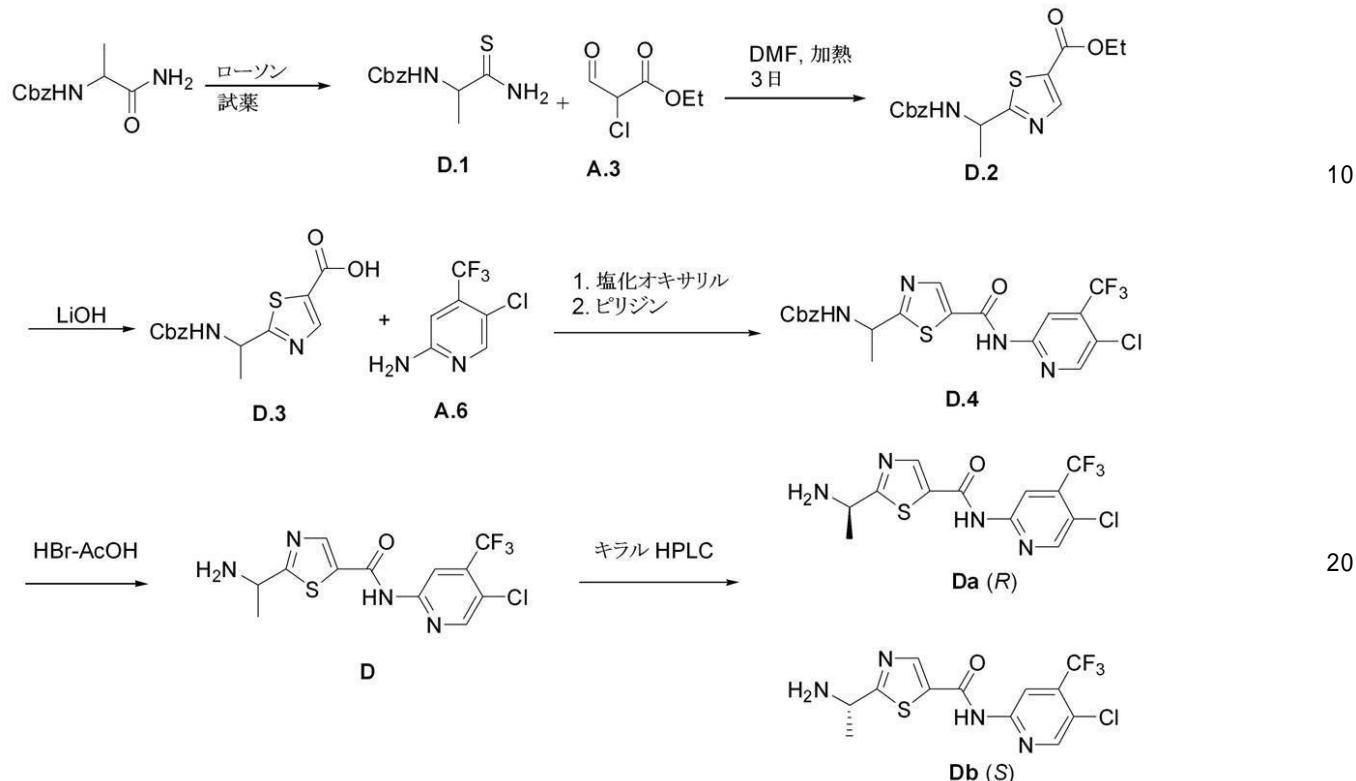
(化合物Cの合成)

化合物 A.5 を 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 A の調製に記載した手順に従って、脱保護した。化合物 C.1. ¹H NMR: (MeOD-d₄, 400 MHz) : δ 8.3 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.7 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.3 - 7.2 (m, 8 H), 5.0 (s, 2 H), 4.5 (s, 2 H); MS: m/z 336 [M + 1]⁺.

s, 2 H), 2.4 (s, 3 H); MS: m/z 450.1 [M+1]⁺; R_f = 0.2 (50% EtOAc/ヘキサン)。化合物C. MS: m/z 316.1 [M+1]⁺.

【化46】

スキームD.



【0224】

スキームDに示すように、スキームA-1およびA-2に前述したのと同様の手順の後に、出発物質としてZ-アラニン-NH₂を用い、化合物Dを合成した。

【0225】

(化合物D.1の合成)

ジオキサン(100mL)中のZ-アラニン-NH₂(5g, 22.5mmol)の溶液に、ローソン試薬(5.4g, 13.5mmol)を加えた。その反応物を一晩、60℃で加熱した。この溶媒を減圧下で取り除き、得られた残渣を、飽和した水溶性NaHCO₃:H₂O(100mL)の1:1の混合物で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10~60% EtOAc/ヘキサン)による精製で、化合物D.1(4.7g, 90%)を白い固体として得た。MS: m/z: 239 [M+1]⁺.

【0226】

(化合物D.2の合成)

前述(スキームA-1)した手順に従って、化合物D.1を化合物A.3を用いて濃縮し、化合物D.2(50%収率)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): 8.3 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 2H), 1.6-1.7 (d, 2H), 1.3-1.4 (t, 3H); MS: m/z 335 [M+1]⁺.

【0227】

(化合物D.3の合成)

前述(スキームA-1)した手順に従って、化合物D.2を加水分解することにより、化合物D.3(83.5%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃,

200 MHz) : 8.2 (s, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 2H), 4.8 - 4.9 (m, 1H), 1.3 - 1.5 (d, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : 181.12, 162.22, 155.81, 147.85, 136.89, 130.05, 128.46, 128.0, 127.89, 65.86, 20.47; MS : m/z 307 [M+1]⁺.

【0228】

(化合物D.4の合成)

前述(スキームA-2)した手順に従って、化合物D.3を化合物A.6に結合させ、化合物D.4(60%収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) : 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 2H, 1H D₂O交換可能), 8.2 (s, 1H), 7.2 (s, 5H), 5.4 - 5.5 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 1.7 (d, J = 7 Hz, 3H); MS : m/z 484.9 [M+1]⁺.

【0229】

(化合物Dの合成)

前述(スキームA-2)した手順に従って、化合物D.4を脱保護し、化合物D(85%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : d 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H); MS : m/z 351 [M+1]⁺.

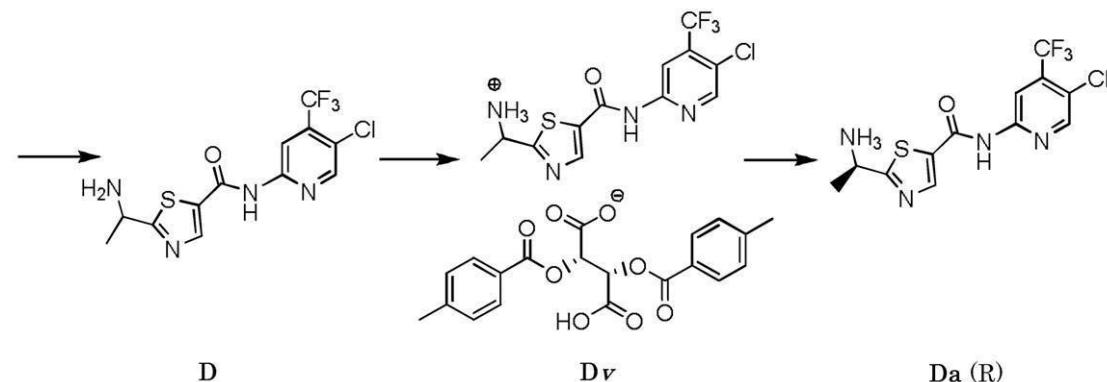
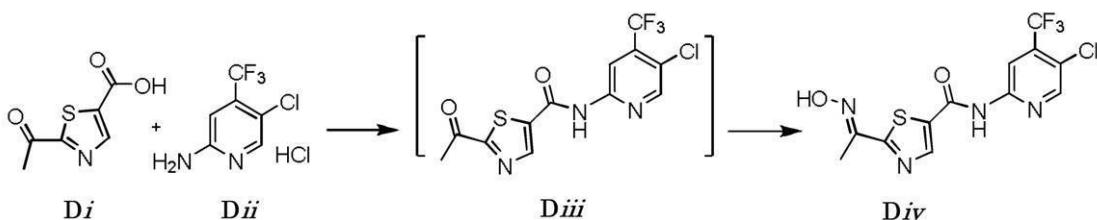
【0230】

(化合物D_aおよび化合物D_bの合成)

移動相として、CHIRALCEL OJカラムおよびヘキサン/IPA/EtOH(80:15:5)を用いて、分取キラルHPLCによって化合物Dを分離し、化合物D_aおよび化合物D_bを得た。

【化47】

スキームD'.



【0231】

あるいは、化合物D_a(R)を上述の、スキームD'に示すように調整した。

【0232】

(化合物D_ii_iiの合成)

10

20

30

40

50

無菌の乾燥フラスコに、窒素雰囲気下で、21.83 g (127.5 mmol s, 1.06 eq) の 2 - アセチルチアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 D i)、40.5 mL の 1, 2 - ジメトキシエタン、および 42.8 mg (5 mol %) の N, N - デメチルホルムアミドを入れた。得られた混合物を、15.85 g (123.8 mmol es, 1.03 eq) の塩化オキサリルを 30 分間に亘って滴下して入れながら、20 から 30 で攪拌させた。得られた反応溶液を、少なくとも 3 時間、25 で攪拌した。別のフラスコに、28.07 g (120.5 mmol es, 1 eq) の 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン塩酸塩 (化合物 D i i)、87 mL のアセトニトリル、および 29.1 mL の (360.3 mmol es, 2.99 eq) ピリジンを、窒素雰囲気下で入れた。得られた溶液を攪拌しながら 10 まで冷却した。この冷却した D i i 溶液に、活性化された D i 溶液を、30 分間に亘り滴下して加えた。最終的に合わせた溶液を、室温にまで加温し、さらに 2 時間、攪拌を続けた。この溶液を単離することなく、次の工程において用いてもよい。しかしながら、化合物 D i i i は、厚いスラリーが得られるまで水を滴下して加えることによって、この時点において、その溶液から単離可能である。

10

【0233】

(化合物 D i v の合成)

前述の手順からの D i i i の溶液を、攪拌を続けながら、窒素雰囲気下で、45 まで加熱した。この加熱した溶液に、5 分間に亘り、9.30 g の NH₂OH を滴下して加えた。この添加を完了した後、攪拌をさらに 4 時間、45 で続けた。この反応溶液を次いで、60 まで加熱し、215 mL の水を 1 時間に亘って加えた。得られたスラリーを室温まで冷却して、濾過し、固体を収集した。濾過ケーキを 25% v/v のアセトニトリル / 水で洗浄し、次いで、水で洗浄し、室温で一定重量まで乾燥させた。全体で 44.26 g の化合物 D i v を 98% 収率で生成した。質量スペクトルは 365.01 の分子イオン [M + 1]⁺ を示した。

20

【0234】

(化合物 D の合成)

無菌の乾燥フラスコに、11.5 g (31.5 mmol es, 1 eq) の化合物 D i v 、4.6 g (70.3 mmol es, 2.23 eq) の亜鉛末、35 mL の水、および 57 mL の 1 - ブタノールを、窒素雰囲気下で入れた。激しく攪拌しながら、得られた混合物を 0 ~ 5 まで冷却した。内部反応温度を 10 未満に維持しながら、この冷却した混合物に、10.8 mL (188.7 mmol es, 6 eq) の酢酸を滴下して加えた。添加が完了すると、反応物を 30 まで加温し、さらに 3 ~ 4 時間、攪拌を継続した。反応物溶液を、時間をおいた後、フラスコの内容物を約 5 まで冷却し、内部温度を 10 未満に維持しながら、56 mL の NH₄OH を滴下して加えた。二相性混合物を 35 まで加温し、水相を取り除いた。有機層を、35 で、24 mL の NH₄OH および 24 mL の水の混合物を用いて、もう一回洗浄した。水相を取り除き、16 mL のヘプタンをその有機層に加えた。有機溶液を、次いで、35 で、50 mL の水中の 1.15 g の EDTA の溶液を用いて洗浄した。水相を取り除き、35 で、有機相を、4 ~ 5.5 ミクロンのフィルターファンネルを介して別の無菌の乾燥フラスコに濾過した。この濾過された溶液に、1 時間に亘って攪拌しながら、周囲温度にて、215 mL のヘプタンを加えた。そのスラリーを 0 ~ 5 まで冷却し、さらに 3 時間の間攪拌し続けた。その固体を濾過して収集し、2 部にわけて 35 mL のヘプタンで洗浄した。湿った固体を、50 で、30 時間、高真空下で乾燥させた。化合物 D , 8.52 g を、淡いピンク色の固体 (77% 収率) として単離した。質量スペクトルは 351.35 の分子イオン [M + 1]⁺ を示した。

30

【0235】

(化合物 D v の合成)

無菌の乾燥フラスコに、80 g (228 mmol es, 1 eq) の化合物 D 、263 g の 2 - プロパノール、および 263 mL の水を、窒素雰囲気下で入れた。得られた混合物を 53 まで加熱し、全ての固体が溶解するまで攪拌した。別の無菌の乾燥したフラスコ

40

50

に、59.2 g (153 mmoles, 0.67 eq) の D - ジトルオイル酒石酸、48.1 g の 2 - プロパノール、および 206 g の水を窒素雰囲気下で入れた。酒石酸溶液を、室温で全ての固体が溶解するまで攪拌し、次いで、45 ~ 53 で、化合物 D の内部温度を維持する程度の速度で、粗いフィルターファンネルを介して化合物 D の溶液に加えた。この粗いフィルターファンネルを、さらなる 40 mL の 3 : 1 の 2 - プロパノール : 水の溶液で洗浄した。このファンネルの洗浄の直後に、合わせた溶液の攪拌を停止し、フラスコの内容物を、9 時間、45 に維持した。これを時間をおいた後、この反応混合物を 20 まで冷却し、攪拌を再び開始した。フラスコの内容物を、約 12 時間、攪拌しながら 20 に維持した。次いで、その固体を濾過により収集し、その湿った固体を、2 部にわけて、80 mL の冷 2 - プロパノール : 水 (3 : 1) の溶液で洗浄した。その湿った固体を、次いで、真空下で、50 で、一定重量まで乾燥させた。全体で 74.2 g の化合物 D v を 88 % 収率で得た。

10

【0236】

化合物 D v の立体化学的な純度をさらに以下の手順によって高めた。無菌の乾燥フラスコに、66.5 g (90 mmoles, 1 eq) の化合物 D v、335 g の水、および 1330 g の 2 - プロパノールを窒素雰囲気下で入れた。攪拌しながら、フラスコの内容物を 60 まで加熱し、1 時間、その温度で維持した。それを、時間をおいた後、攪拌を停止し、フラスコの内容物を 4 時間に亘って 0 まで冷却した。この冷却期間の間、攪拌を開始し、約 20 秒後に停止し、これを均一に一定の間隔にわたって 5 回行った。そのフラスコの内容物を、攪拌せずに、2 時間、0 に維持した。それを、時間をおいた後、その固体を濾過により収集した。湿った固体を真空下で、50 で、一定重量まで乾燥させた。全体で 53.8 g の化合物 D v を 81 % 収率で得た。質量スペクトル分析 (陽イオンモード (positive mode)) は 351.43 [M + 1]⁺ の分子イオンを示した。

20

【0237】

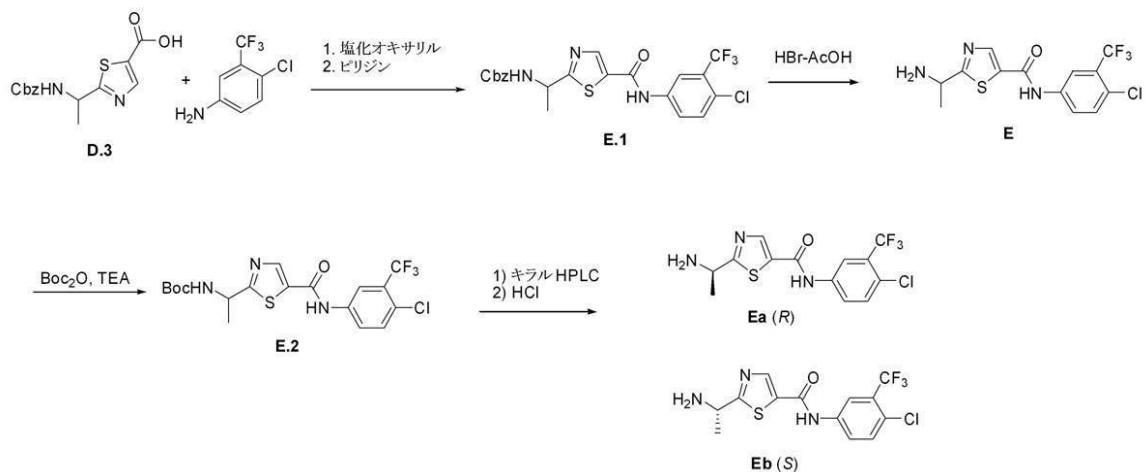
(化合物 D a (R) の合成の合成)

無菌の乾燥フラスコに、156 g (217 mmoles, 1 eq) の化合物 D v、1560 mL のメチルtert - ブチルエーテル、および 780 mL のメタノールを窒素雰囲気下で入れた。フラスコの内容物を、次いで、室温で攪拌し、2340 mL の水中の 250 g (1110 mmoles, 5.26 eq) の炭酸水素ナトリウムの溶液をゆっくりと加え、30 以下の内部温度を維持した。得られた混合物を 30 でさらに 1 時間攪拌した。それを、時間をおいた後、攪拌を停止し、有機層および水層を分離させた。水層を取り除き、有機層を真空下で濃縮し、厚いスラリーを得た。このスラリーに、1000 mL のヘプタンを加え、得られた混合物を 0 ~ 5 まで冷却した。固体をその冷溶液から濾過により収集した。その湿った固体を、次いで、真空下で 50 で、一定重量まで乾燥させた。全体で 68.7 g の化合物 D a を 92 % 収率で得た。質量スペクトル分析は [M + 1]⁺ の 351.35 の分子イオンを示した。

30

【化48】

スキーム E.



【0238】

(化合物Eの合成)

化合物D.3を4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミンに結合させ、化合物Aの調製において記載した手順に従って脱保護した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.54 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (br. s, 3H), 8.30 (d, J = Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (quintet, J = 6 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS : m/z 350 [M + 1]⁺.

【0239】

(化合物E.2の合成)

化合物E (10.3 mg, 0.0294 mmol)を含むフラスコに、室温で、CH₂C₁₂ (0.6 mL)中のカルボン酸ジ-tert-ブチルエステル (17.6 mg, 0.0799 mmol)の溶液を加えた。トリエチルアミン (8 μL)を加えて、その反応物を室温で一晩攪拌した。水および酢酸エチルを、その反応混合物に加え、それらの層を分離した。水層を、酢酸エチルで一回以上抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン)による精製で、化合物E.2を白い固体 (8.2 mg, 62%)として得た。R_f = 0.1 (100% EtOAc); MS : m/z 450 [M + 1]⁺.

【0240】

(化合物EaおよびEbの合成)

化合物E.2を、移動相として、CHIRALPAK ADカラムおよびヘキサン / EtOH (85 : 15)を用いて、分取キラルHPLCによって分離した。化合物を、室温で、ジオキサン中の4M-塩酸を用いた処理によって脱保護し、化合物Eaおよび化合物Ebを得た。MS : m/z 350 [M + 1]⁺.

10

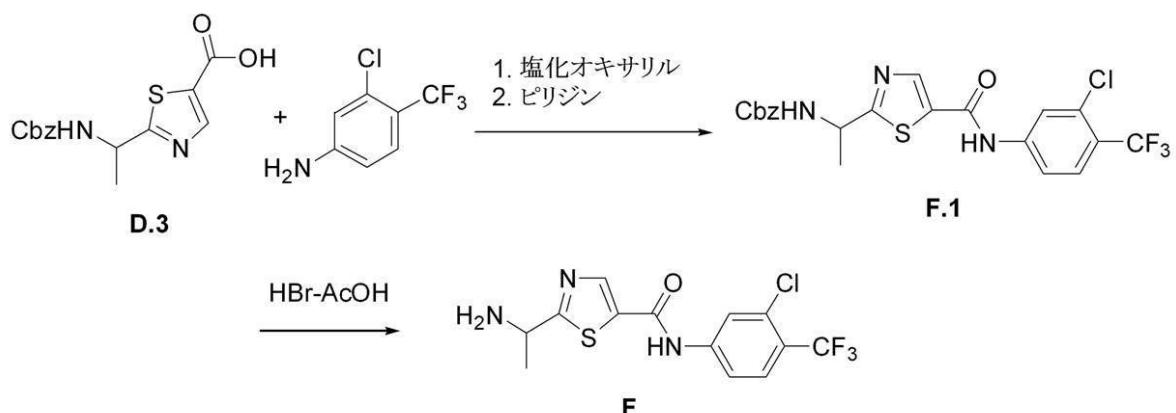
20

30

40

【化 4 9】

スキーム F.



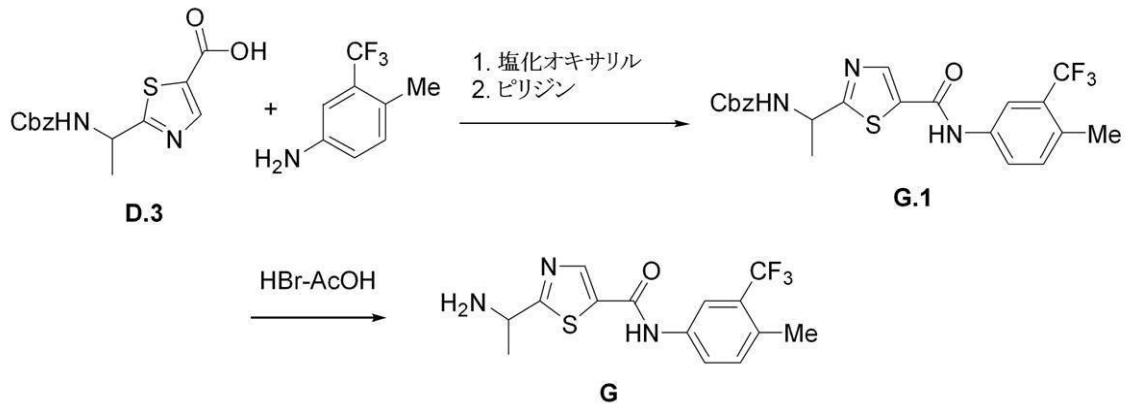
[0 2 4 1]

(化合物 F の合成)

化合物 D . 3 を 3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 A の調製において記載した手順に従って脱保護した。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.38 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.87 (br . s, 3 H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 9, 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.91 (br . s, 1 H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ; MS : m/z 350 [M + 1]⁺ .

【化 5 0 】

スキーム G.



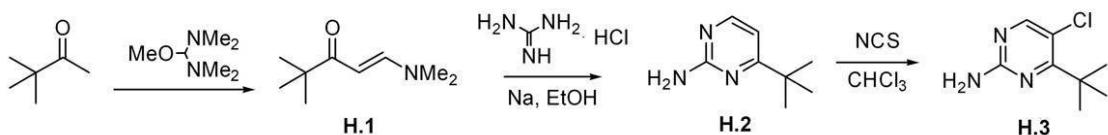
【 0 2 4 2 】

(化合物 G の合成)

化合物 D . 3 を 3 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 A の調製において記載した手順に従って脱保護した。化合物 G . 1 . ^1H NMR : (MeOD - d_4 , 400 MHz) : 8 . 3 (s , 1 H) , 7 . 9 (s , 1 H) , 7 . 7 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7 . 3 - 7 . 2 (m , 8 H) , 5 . 0 (s , 2 H) , 5 . 0 - 4 . 9 (m , 1 H) , 2 . 4 (s , 3 H) , 1 . 49 (d , 1 H , J = 4 Hz) ; MS : m / z 464 . 1 [M + 1] $^+$; R_f = 0 . 5 (50 % EtOAc / ヘキサン) 。化合物 G . MS : m / z 330 . 1 [M + 1] $^+$.

【化51】

スキーム H-1.



【0243】

(化合物H.1の合成)

50 mLの丸底フラスコに、ピナコロン(6.2 mL, 50.0 mmol)およびメトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン(10 mL)を窒素下で、110 °Cで加熱した。18時間後、その溶媒を減圧下で取り除いた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 50/50~33/66)によって精製し、化合物H.1(5.94 g, 77%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : δ 7.56(d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.20(d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92(brs, 6H), 1.11(s, 9H); MS: m/z 156 [M + 1]⁺.

【0244】

(化合物H.2の合成)

EtOH(21 mL)中のNa(74 mg, 3.22 mmol)の溶液に、塩酸グアニン(308 mg, 3.22 mmol)を加えた。得られた懸濁液を、室温で攪拌し、30分後に、EtOH(2.1 mL)中の化合物H.1(500 mg, 3.22 mmol)の溶液を加えた。この反応物を、窒素下で一晩還流した。20時間後、その溶媒を減圧下で取り除いた。この残渣にEt₂OおよびH₂Oを加えた。水層をEt₂Oで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 1:1:3)によって精製し、379 mg(78%)の化合物H.2を得た。R_f = 0.3(50% EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄) : δ 8.11(d, J = 5.38 Hz, 1H), 6.69(d, J = 5.38 Hz, 1H), 1.27(s, 9H); MS: m/z 152 [M + 1]⁺.

【0245】

(化合物H.3の合成)

クロロホルム(3.4 mL)中の化合物H.2(200 mg, 1.32 mmol)およびN-クロロスクシンイミド(185 mg, 1.39 mmol)の溶液を還流した。1.5時間後、飽和NaHCO₃水溶液およびEtOAcを加えた。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 5:1:3:1)によって精製し、200 mg(81%)の化合物H.3を白い固体として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄) : δ 8.02(s, 1H), 1.40(s, 9H); MS: m/z 186 [M + 1]⁺.

10

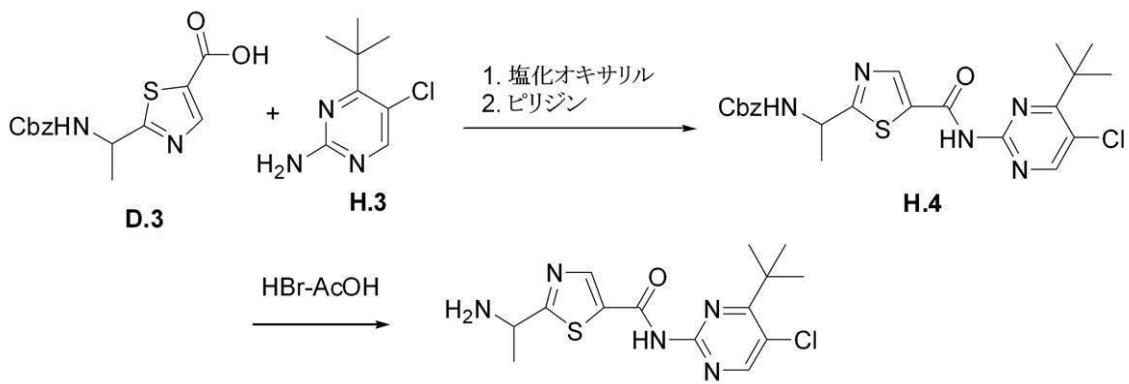
20

30

40

【化 5 2】

スキーム H-2.



10

1 2 3 4 5 6

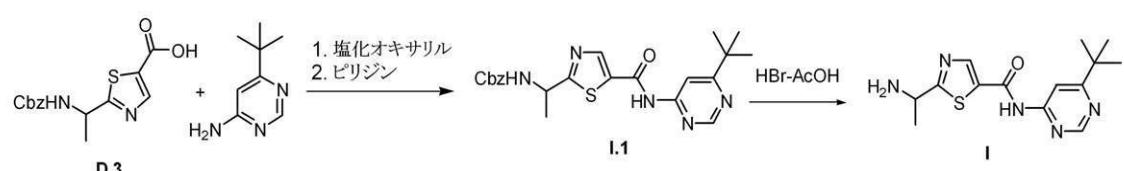
（化合物 H の合成）

化合物 D . 3 を 4 - t e r t - プチル - 5 - クロロ - ピリミジン - 2 - イルアミンに結合させ、方法 4 に記載された手順に従って脱保護した。R_f = 0 . 2 (5 % MeOH / Et₂OAc) ; M.S. : m/z 340 [M + 1]⁺

〔化 5 3 〕

30

スキーム I



【 0 2 4 7 】

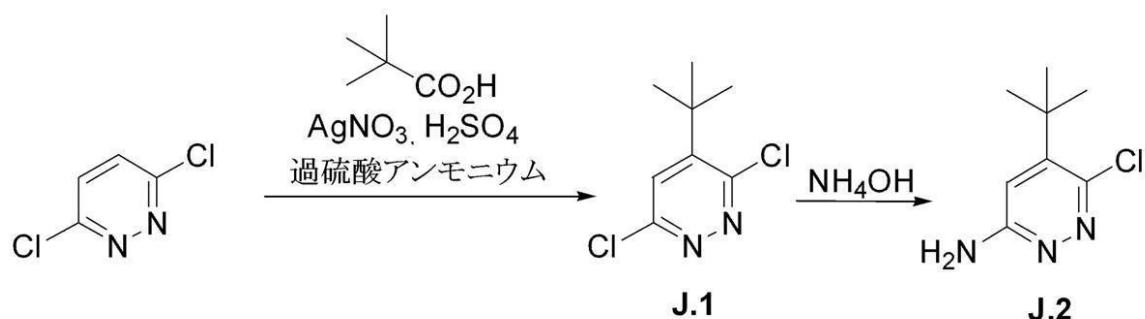
(化合物 I の合成)

化合物 D . 3 を 6 - t e r t - プチル - ピリミジン - 4 - イルアミンに結合させ、化合物 A の調製において記載した手順に従って脱保護した。 $R_f = 0.1$ (5 % MeOH / EtOAc) ; MS : m/z 306 [M + 1] $^{+}$.

【化 5 4】

30

スキーム J-1.



40

〔 0 2 4 8 〕

(化合物 J . 1 の合成)

フラスコに、3, 6-ジクロロピリダジン(1.49g, 0.01mol, 1.0当量)

50

)、硝酸銀(0.17g, 0.001mol, 0.1当量)、水(30mL)、ピバル酸(3.57g, 0.035mol, 3.5当量)、および硫酸(1.6mL, 0.03mol, 3.0当量)を入れた。その混合物を70まで加熱し、過硫酸アンモニウム(2.28g, 0.01mol, 1.0当量)の水溶液(10mL)を10分に亘り、滴下して加えた。その反応物を、1時間、70で攪拌し、次いで、室温まで冷却した。その反応混合物を氷水に注ぎ、次いで、水酸化アンモニウム水溶液を用いてpH8に調整した。水溶性の混合物をCH₂Cl₂(2×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、綿栓により濾過し、1NのNaOH水溶液(70mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)による精製で、標題の化合物(1.32g, 64%)を白色の固体として得た。
10

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) : 7.5(s, 1H), 1.5(s, 9H); R_f = 0.5(80%EtOAc/ヘキサン).

【0249】

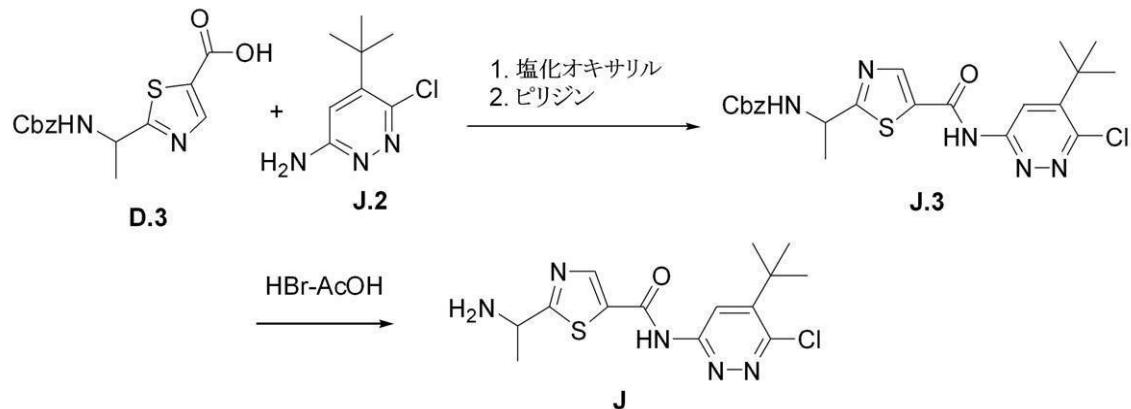
(化合物J.2の合成)

EtOH(1mL)中の化合物J.1(1.32g, 0.006mol)の溶液に50%の水酸化アンモニウム水溶液(10mL)を加えた。その反応混合物を、19時間、140で攪拌し、次いで、さらに、水酸化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、その混合物を、1時間、130にて攪拌した。室温にまで冷却した後、その反応混合物を、減圧下で濃縮し、得られた残渣を水に懸濁した。その固体を濾過し、水およびEt₂Oで洗浄し、乾燥させ、化合物J.2を桃色の固体(0.27g, 23%)として得た。
20

NMR: (CDCl₃) 7.01(s, 1H), 1.5(s, 9H); MS: m/z 186.1 [M+1]⁺.

【化55】

スキームJ-2.



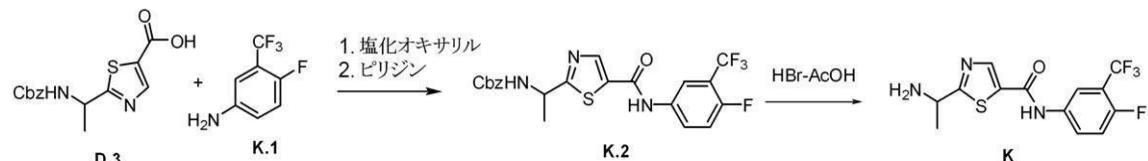
【0250】

(化合物Jの合成):

化合物D.3を化合物J.2、5-tert-ブチル-6-クロロ-ピリダジン-3-イルアミンに結合させ、化合物Aの調製において記載した手順に従って脱保護した。化合物J.3. MS: m/z 474.1 [M+1]⁺; R_f = 0.4(50%EtOAc/ヘキサン)。化合物J. MS: m/z 340.1 [M+1]⁺.

【化56】

スキームK.



【0251】

10

20

30

40

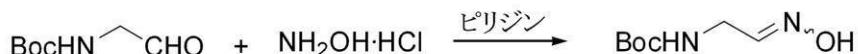
50

(化合物 K の合成) :

化合物 D . 3 を化合物 K . 1、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 A の調製において記載した手順に従って脱保護した。化合物 K . 2 . R_f = 0 . 2 (50 % E t O A c / ヘキサン) ; M S : m / z 468 [M + 1]⁺ . 化合物 K . R_f = 0 . 1 (100 % E t O A c) ; M S : m / z 334 [M + 1]⁺ .

【化 5 7】

スキーム L-1.

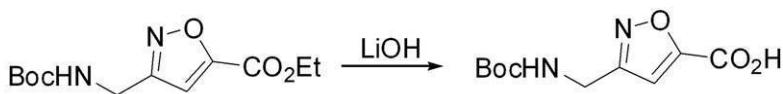
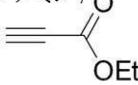


10

L.1

1) N-クロロスクシンイミド

2) トリエチルアミン



L.2

L.3

20

【0252】

(化合物 L . 1 の合成)

(2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 0 g , 6 . 28 mmol) 、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 (647 mg , 9 . 31 mmol) およびピリジン (5 mL) を、メタノール (40 mL) に溶解し、その反応物を一晩、室温で攪拌した。溶媒を、減圧下で取り除き、その反応物をクロロホルムと水の間に分配した。水層を、クロロホルム (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除き、粗生成物 L . 1 を得た。これをさらに精製せずに用いた。

【0253】

(化合物 L . 2 の合成)

D M F (35 mL) 中の L . 1 (約 1 . 2 g , 約 6 . 28 mmol) の溶液に、室温で、N - クロロスクシンイミド (1 . 05 g , 7 . 86 mmol) を加えた。その反応混合物を 1 時間、60°で加熱した。その反応混合物を 0°まで冷却し、プロピニ酸エチルエster (1 . 8 mL , 17 . 8 mmol) を加えた。D M F (8 mL) 中のトリエチルアミン (1 . 06 mL , 7 . 61 mmol) を 30 分に亘り、滴下して加えた。その反応混合物をゆっくりと室温まで加温した。その反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。これらの層を分離し、水層を酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除いた後、粗物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、L . 2 (1 . 68 g , 86 %) を得た。¹ H N M R (400 MHz , C D C l₃) : 6 . 93 (s , 1 H) , 5 . 02 (b r , 1 H) , 4 . 42 (s , 2 H) , 4 . 41 (q , 2 H , J = 6 . 9 Hz) , 1 . 45 (s , 9 H) , 1 . 39 (t , 3 H , J = 6 . 9 Hz) ; M S : m / z 271 [M + 1]⁺ .

30

40

【0254】

(化合物 L . 3 の合成)

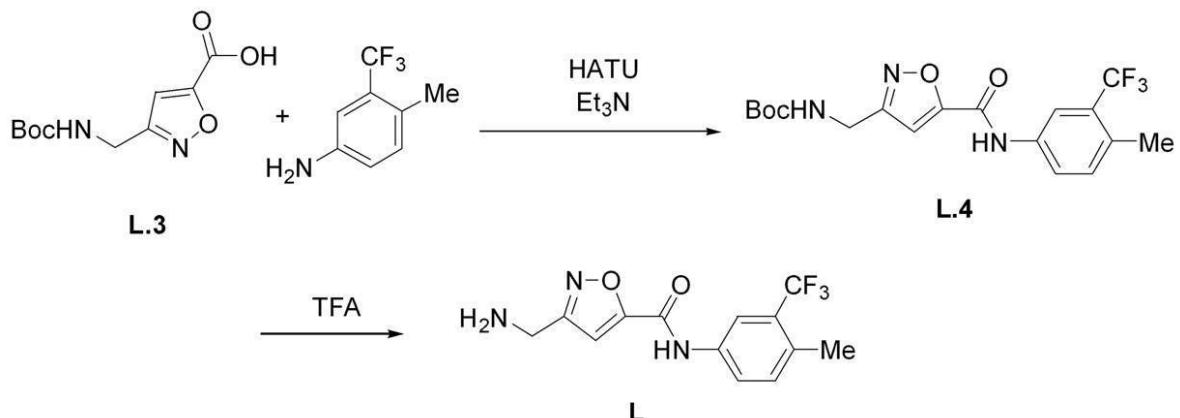
化合物 L . 2 (1 . 68 g , 6 . 22 mmol) を 0°で、T H F (20 mL) に溶解した。水酸化リチウム水溶液 (1 M - 溶液 , 6 . 5 mL , 6 . 5 mmol) を加え、その反応物を 1 時間攪拌した。T H F を減圧下で取り除き、その反応混合物をヘキサンで洗浄した。その反応混合物を 3 N - 塩酸を用いて酸性にし、クロロホルム (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除いた後、粗

50

生成物 L . 3 を得た (7 4 3 m g , 4 9 %)。これを、さらに精製せずに用いた。M S : m / z 2 4 3 [M + 1] ⁺ .

【化 5 8】

スキーム L-2.



10

【0 2 5 5】

(化合物 L . 4 の合成)

化合物 L . 3 (5 1 . 0 m g , 0 . 2 1 1 m m o l) および 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (3 3 μ L , 0 . 2 3 0 m m o l) を室温で、D M F (1 m L) に溶解した。H A T U (9 8 . 0 m g , 0 . 2 5 8 m m o l) およびトリエチルアミン (7 4 μ L , 0 . 5 3 1 m m o l) を加え、その反応混合物を一晩、室温で攪拌した。酢酸エチルおよび水をその反応混合物に加え、これらの層を分離した。水層を、酢酸エチル (2 \times) で抽出し、合わせた層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を取り除いた後、粗生成物 L . 4 を白色の固体として得た。これを、さらに精製せずに用いた。M S : m / z 4 0 0 [M + 1] ⁺ .

20

【0 2 5 6】

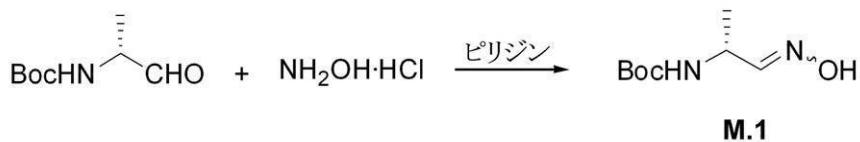
(化合物 L の合成)

化合物 L . 4 (0 . 2 1 1 m m o l 未満) を、0 にて、ジクロロメタン (1 m L) 中の 2 0 % T F A に溶解そた。その反応物を 1 時間に亘って室温まで加温した。ベンゼンを加え、その溶媒を減圧下で取り除いた。その反応混合物をジクロロメタンに溶解そ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。それらの相を分離した後、水層を、ジクロロメタン (2 \times) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒を、減圧下で取り除き、得られた粗生成物 L を、さらに精製せずに用いた。M S : m / z 3 0 0 [M + 1] ⁺ .

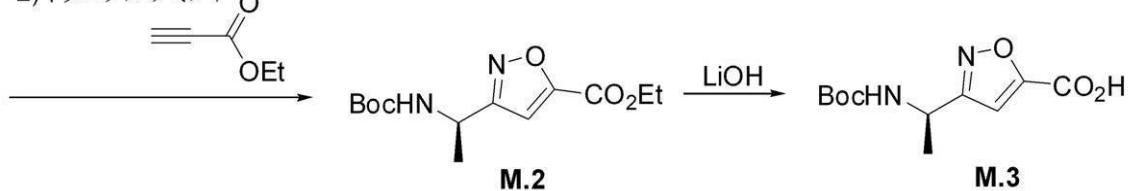
30

【化 5 9】

スキーム M-1.



1) N -クロロスクシンイミド
2) トリエチルアミン, O



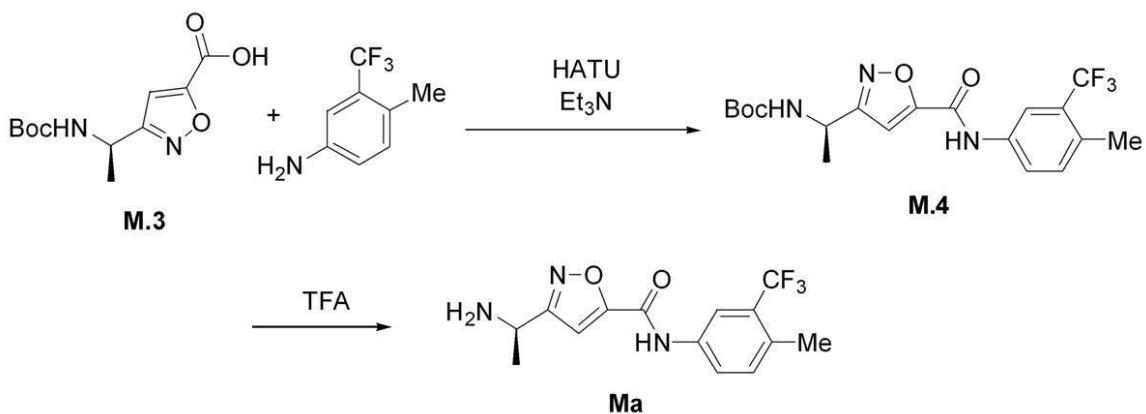
【 0 2 5 7 】

(化合物 M . 2 および化合物 M . 3 の合成)

スキーム M - 1 に示すように、(1R) - (1-メチル-2-オキソ-エチル) - カルバミン酸 *t* e r t - ブチルエステルを出発物質として用い、スキーム L - 1 および L - 2 において前述したものと同じ手順の後、化合物 M . 2 および M . 3 を合成した。化合物 M . 2。この化合物を、化合物 L . 2 について記載した手順を用いて調製した。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.88 (s, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.53 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J = 7.4 Hz); MS : m/z 285 [M + 1]⁺。化合物 M . 3。この化合物を、スキーム L - 1 における化合物 L . 3 について記載した手順を用いて調製し、その生成物をさらに精製せずに用いた。MS : m/z 225 [M + 1]⁺。

【化 6 0 】

スキーム M-2.



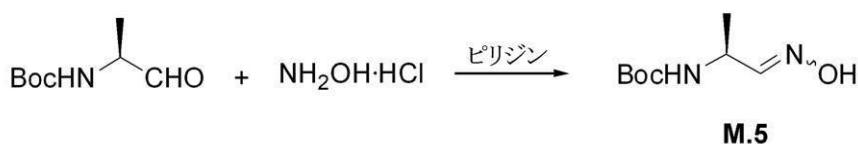
【 0 2 5 8 】

(化合物 Ma の合成)

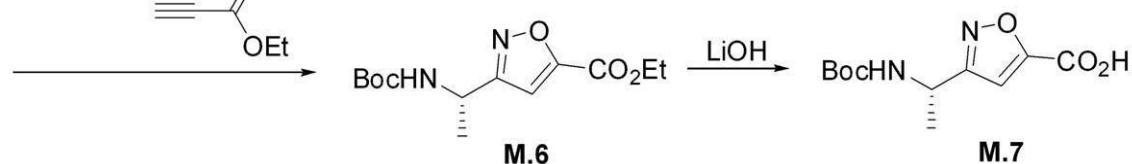
化合物 M . 3 を 4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンに結合させ、化合物 L の合成において記載した手順に従って脱保護した。MS : m / z 314 [M + 1]
⁺

【化61】

スキーム M-3.



1) *N*-クロロスクシニイド
2) トリエチルアミン,



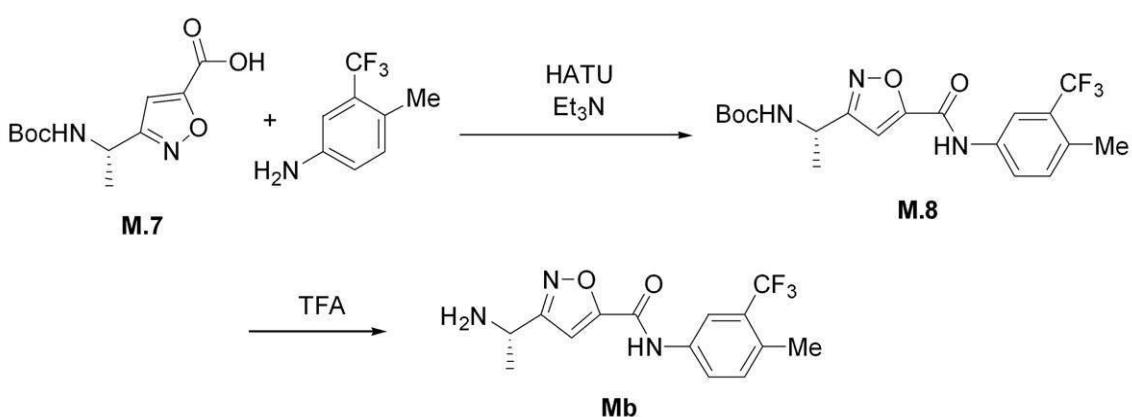
【0259】

(化合物M.6およびM.7の合成)

スキームM-3に示すように、(1S)-(1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを出発物質として用い、スキームL-1およびL-2に前述したものと同じ手順の後、化合物M.bを合成した。化合物M.6。この化合物を化合物L.2について記載した手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.88 (s, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.53 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.39 (t, 3H, J = 7.4 Hz); MS : m/z 285 [M + 1]⁺。化合物M.7。この化合物を、スキームL-1における化合物L.3について記載した手順を用いて調製し、その生成物を、さらに精製することなく用いた。MS : m/z 225 [M + 1]⁺。

【化62】

スキーム M-4.



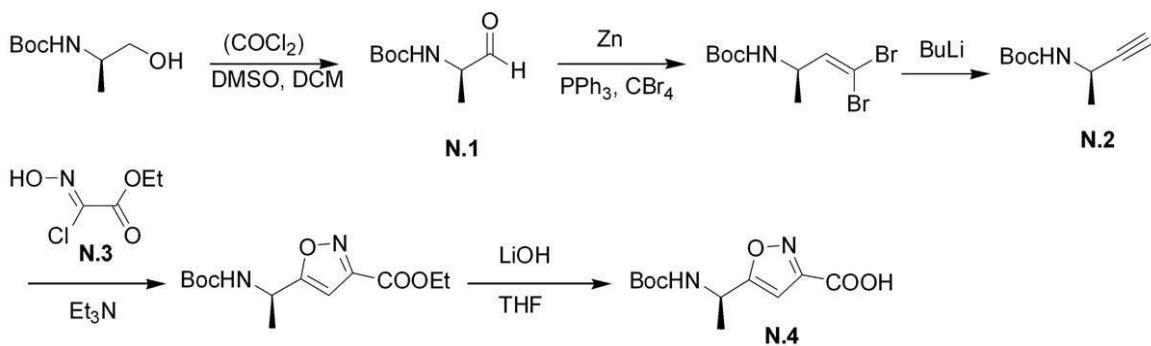
【0260】

(化合物M.bの合成)

化合物M.7を4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニルアミンに結合させ、化合物Lの合成において記載した手順に従って脱保護した。MS : m/z 314 [M + 1]⁺。

【化63】

スキーム N-1.



【0261】

(化合物N.1の合成)

CH_2Cl_2 中の冷却した (-78) 塩化オキサリル (90 mL, 1.03 mol) の溶液に、 CH_2Cl_2 中の DMSO (100 mL, 1.41 mol) の溶液を滴下して加えた。その混合物を、1時間、-78 で攪拌し、 CH_2Cl_2 中の (R)-tert-ブチル 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルカルバメート (90 g, 0.51 mol) の溶液を加えた。3時間攪拌した後、500 mL のトリエチルアミンを加え、その反応混合物を -78 で、さらに3時間攪拌した。その反応物を、1% の HCl でクエンチし、その反応混合物を室温まで加温した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させ、化合物 N.1 (76.0 g, 85.4%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.56 (s, 1H), 4.23 (brs, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H).

20

【0262】

(化合物N.2の合成)

CH_2Cl_2 (2 L) 中の亜鉛 (135 g, 2.08 mol)、 PPh_3 (545 g, 2.08 mol) および CBr_4 (682 g, 4.08 mol) の溶液を、0 で 1.5 時間攪拌した。DCM 中の化合物 N.1 (114 g, 0.66 mol) の溶液を一度に加えて、その反応混合物を、0 で、さらに3時間、攪拌した。その混合物をシリカゲルに迅速に通し、その溶媒を蒸発させ、粗生成物 (R)-tert-ブチル 4,4-ジブロモブト - 3 - エン - 2 - イルカルバメートを得た。THF (2 L) 中の冷却した (-78) 粗化合物 (R)-tert-ブチル 4,4-ジブロモブト - 3 - エン - 2 - イルカルバメートの溶液に、窒素下で 2.5 M の BuLi (0.75 L, 1.88 mol) を滴下して加えた。その反応物を、水でクエンチして有機層を分離した。この水層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 N.2 を得た。これを、さらに精製をせずに用いた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) = 4.47 (brs, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (s, 3H).

30

【0263】

(化合物N.4の合成)

DMF (1 L) 中の化合物 N.2 (262.5 g, 1.56 mol) および化合物 N.3 (78.2 g, 0.52 mol) の攪拌溶液に、90 で、 Et_3N (216 mL, 1.56 mol) を滴下して加えた。その混合物を、5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解した。酢酸エチル溶液を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、粗化合物 (R)-エチル 5 - (1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル) イソオキサゾール - 3 - カルボンキシレートを得た。THF (2 L) 中の (R)-エチル 5 - (1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル) イソオキサゾール - 3 - カルボンキシレートの溶液に、室温で、2.5 N の LiOH 水溶液 (1 L) を加えた。その混合物を 1 時間、攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させ、THF を取り除いた

40

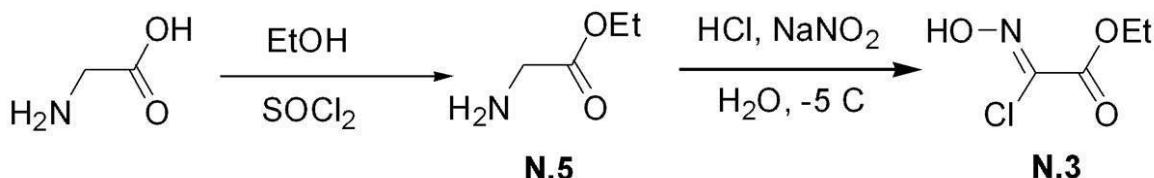
50

。残渣を、水(1L)と酢酸エチル(0.5L)の間に分配した。その有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。水層を、10%のHClを用いて、pH2に調整し、酢酸エチル(2×1L)で抽出した。全ての有機層を合わせ、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させ、化合物N.4(55g, 45%)を得た。これを、さらに精製することなく用いた。¹H NMR(CDCl₃) = 6.57(s, 1H), 4.12(q, 1H), 1.56(d, 3H), 1.37(s, 9H).

【化 6 4】

スキーム N-2.

10



[0 2 6 4]

(化合物 N . 5 の合成)

エタノール(1500mL)中のグリシン(300g, 4mol)の溶液に、-5で、 SOCl_2 を滴下して加えた。添加を完了した後、その混合物を加熱して還流し、3時間攪拌した。その反応混合物を0まで冷却し、メチルt-ブチルエーテル(500mL)を加えた。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキをメチルt-ブチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、純粋な化合物N.5、エチル2-アミノアセテート(482g, 86.7%)を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 4.21(q, 2H), 3.84(s, 2H), 1.21(t, 3H).

〔 0 2 6 5 〕

(化合物 N . 3 の合成)

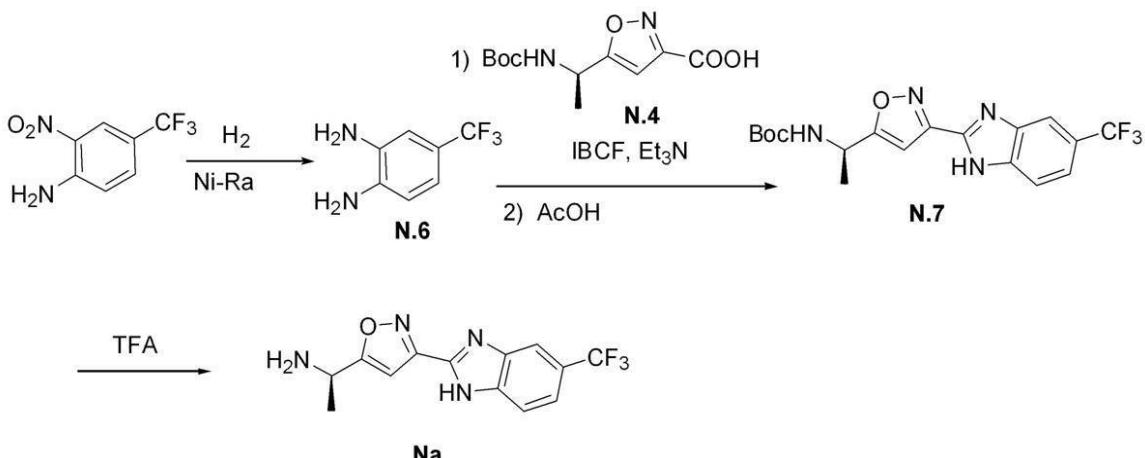
水 (50 mL) および 36% の HCl (36 mL) 中の化合物エチル 2-アミノアセテート (30.0 g, 0.24 mol) の溶液に、-5 度、水 (100 mL) 中の NaNO₂ の溶液を滴下して加えた。この反応物を酢酸エチルで抽出した。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 N.3、(Z)-エチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート (17.4 g, 42.1%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.3-4.1 (s, 1H), 4.2-5.9 (q, 2H), 7.1-7.4 (t, 3H)

20

30

【化65】

スキーム N-3.



10

【0266】

(化合物N.6の合成)

メタノール(2400mL)中の2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン(240g, 1.16mol)およびRaney Ni(10g)の混合物を、一晩、室温で、水素下(50psi)で攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮して、化合物N.6(197.7g, 96.4%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) 6.98(d, 1H), 6.93(s, 1H), 6.71(d, 2H).

20

【0267】

(化合物N.7の合成)

THF(2L)中の化合物N.4(55g, 0.215mol)およびEt₃N(36mL, 0.26mol)の溶液に、クロロギ酸イソブチル(33mL, 0.26mol)を-20で滴下して加えた。この反応混合物を1時間攪拌し、THF中の化合物N.6(45.4g, 0.26mol)の溶液を加えた。-20で2時間攪拌した後、その混合物を室温まで加温し、さらに2時間攪拌した。水を加えて、その反応物をクエンチし、その反応混合物を、減圧下で蒸発させ、THFを取り除いた。その水層を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸(250mL)に再溶解し、90で2時間、攪拌した。その溶液を真空下で濃縮して、酢酸エチルと水の間に分配した。その有機層を分離し、水、Na₂CO₃溶液、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物N.7(75.7g, 88.8%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.8(m, 4H), 6.9(s, 1H), 4.91(m, 1H), 1.46(d, 3H), 1.39(s, 9H).

30

【0268】

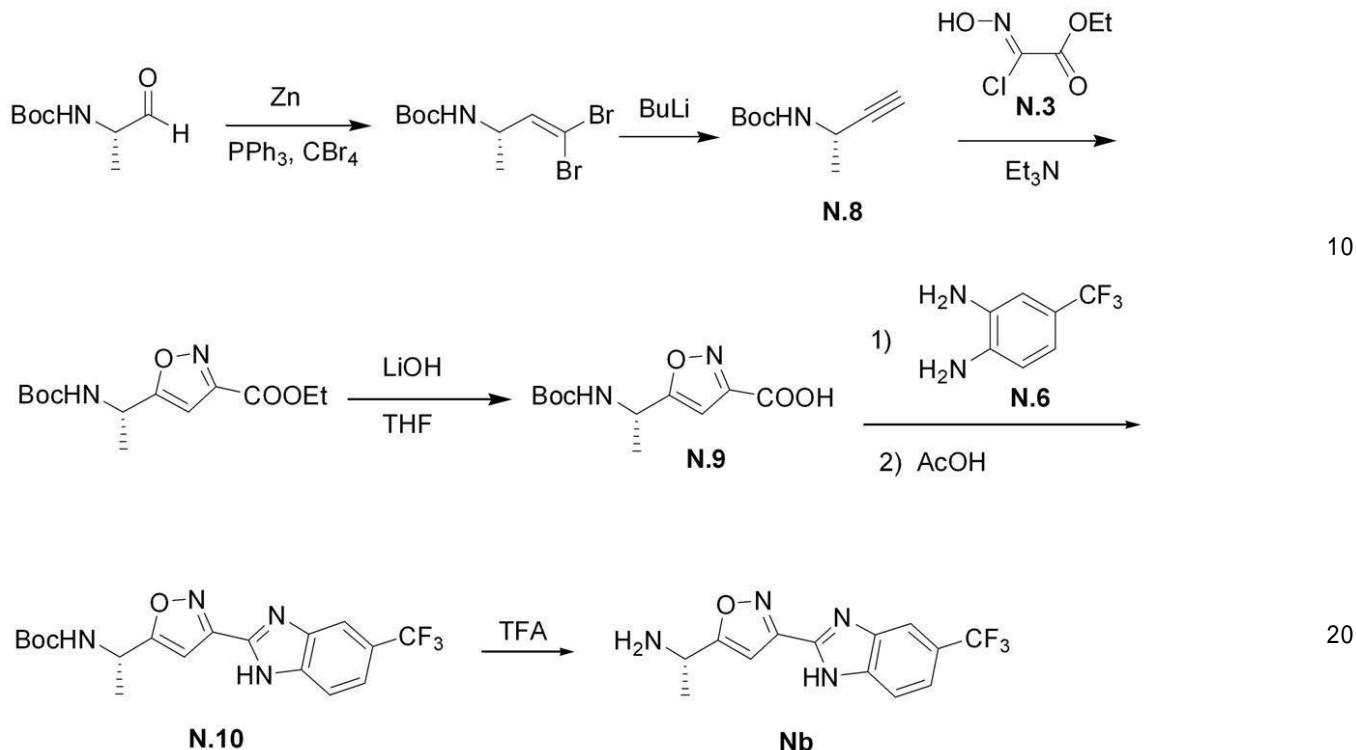
(化合物Naの合成)

TFA(300mL)中の化合物N.7(86.5g, 0.22mol)の混合物を、室温で、2時間、攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルに再溶解した。その酢酸エチル溶液をK₂CO₃および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物Na(30.2g, 46.7%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 7.98(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.56(d, 1H), 6.94(s, 1H), 4.16(q, 1H), 1.36(d, 3H).

40

【化66】

スキーム N-4.



【0269】

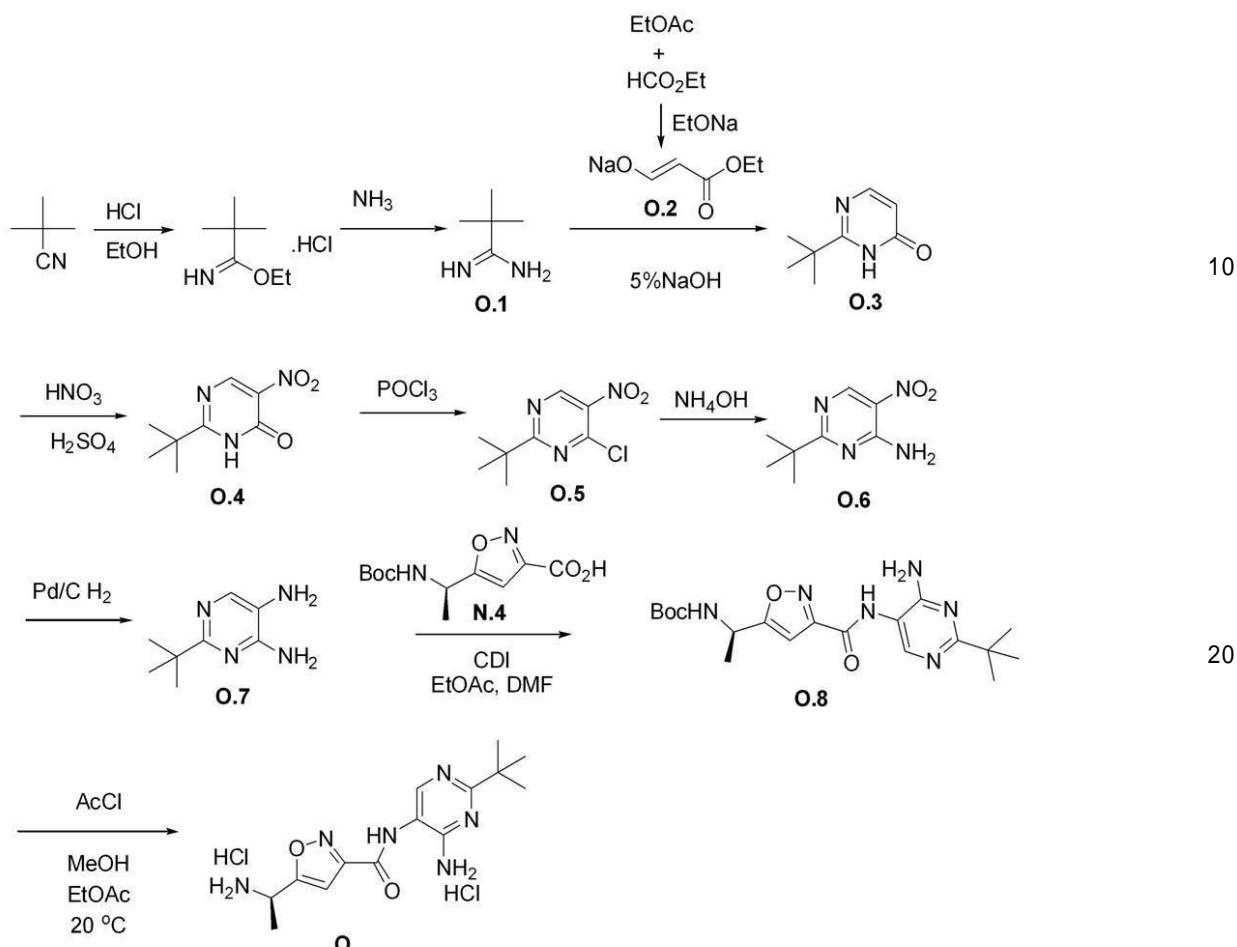
(化合物 N b の合成)

(1S)-{(1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエス

テルから出発する、スキーム N-1 ~ N-3 における化合物 N a について記載したものと
同じ方法において、この化合物を合成した。

【化67】

スキーム O.



【0270】

(化合物O.1の合成)

ビバロニトリル(13g, 15.7mmol)を無水エタノール(50mL)に溶解し、塩-氷浴中で冷却した。HClガスを、1時間、この溶液に通して泡立て、この溶液を飽和させた。この反応物を室温まで加温した。3時間後、この溶媒を真空中で取り除き、エチルピバリミデート(ethyl pivalimide)(16g, 62%)を白色の固体として得た。この粗エチルピバリミデート(16g, 9.7mmol)を無水エタノール(20mL)に取り、アンモニア(30mL)で飽和した無水エタノールを加えた。その反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後、塩化アンモニウムを濾過し、その塩をエタノールで洗浄した。その濾液を真空中で濃縮し、得られた固体を真空中で乾燥させ、化合物O.1、ピバリミダミド(pivalimidamide)(10g, 76%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): 8.6(brs, 1H), 1.2(s, 9H); MS m/z 101 [M+1]⁺.

【0271】

(化合物O.2の合成)

ナトリウム金属(15g, 0.65mol)を加えて、トルエンを乾燥させ、その混合物を120まで加熱した。エタノール(38mL, 0.847g)を、添加漏斗により滴下して加え、その混合物を、その添加の後で、3時間、還流した。その反応物を室温まで冷やし、乾燥エーテル(400mL)を加えた。得られた懸濁液に、ギ酸エチル(4.5mL, 7.5mmol)および酢酸エチル(54.7mL, 8.8mmol)の混合物を滴下して加えた。その反応物を、室温で、3日間、攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた固体O.2、ナトリウム(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-オレ

10

20

30

40

50

ート (60 g, 67%) をさらに精製せずに用いた。

【0272】

(化合物O.3の合成)

O.1 (25 g, 182 mmol)、O.2 (50 g, 363 mmol) および5%の水酸化ナトリウム水溶液 (320 mL) の混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を濃塩酸でpH約5.0にし、その生成物をDCM (3×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。得られた粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物O.3、2-tert-ブチルピリミジン-4 (3 H) - オンを黄色の固体 (15 g, 54%) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : 12.2 (br s, D_2O 交換可能, 1 H), 8.0 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.3 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.4 (s, 9 H); MS: m/z 153 [M+1]⁺.

【0273】

(化合物O.4の合成)

化合物O.3 (10 g, 66 mmol) を、濃硫酸 (64 mL) に取り、110まで加熱した。110で、この反応混合物に、4等分で濃硝酸 (64 mL) を滴下して加えた。70%の変換の後、この反応混合物を氷水に注ぎ、抽出した (DCM)。その有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、化合物O.4、2-tert-ブチル-5-ニトロピリミジン-4 (3 H) - オンを、白色の固体 (5.0 g, 39%) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : 12.0 (br s, 1 H), 9.0 (s, 1 H), 1.4 (s, 9 H); MS m/z 198 [M+1]⁺.

【0274】

(化合物O.5の合成)

オキシ塩化リン (96 mL) 中の化合物O.4 (12 g, 60.9 mmol) の溶液を5時間、還流で攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、その過剰のオキシ塩化リンを真空中で濃縮した。残渣を氷水に加え、DCMに抽出した。その有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で取り除き、化合物O.5、2-tert-ブチル-4-クロロ-5-ニトロピリミジンを、茶色の固体 (12 g, 92%) として得た。これを、さらに精製することなく用いた。

【0275】

(化合物O.6の合成)

メタノール (96 mL) 中の化合物O.5 (12 g, 55.7 mmol) の攪拌溶液に、0~5で、水酸化アンモニア溶液 (156 mL) を加えた。その反応物を、室温で一晩攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、その残渣を水に溶解し、DCMで抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、化合物O.6、2-tert-ブチル-5-ニトロピリミジン-4-アミンを薄緑色の固体として得た (8.4 g, 77%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : 9.2 (s, 1 H), 7.8 (br s, 1 H), 6.0 (br s, 1 H), 1.38 (s, 9 H); MS: m/z 197.0 [M+1]⁺.

【0276】

(化合物O.7の合成)

メタノール (200 mL) 中の化合物O.6 (8.0 g, 40 mmol) の攪拌溶液に、10%のパラジウム炭素 (1.0 g) を加えた。その反応物を、6時間、室温で、水素の大気圧化で攪拌した。その混合物をセライトにより濾過し、その溶液を真空中で濃縮し、化合物O.7、2-tert-ブチルピリミジン-4, 5-ジアミンを、灰色がかった固体 (6.7 g, 98.96%) として得た。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 200 MHz) 7.8 (s, 1 H), 4.7 (br s, 2 H), 3.0 (br s, 2 H), 1.35 (s, 9 H); ^{13}C NMR: (CDCl_3 , 60 MHz) 167.9, 155.9, 138.4, 125.2, 38.9, 30.2; MS: m/z 167.1 [M+1]⁺.

【0277】

(化合物O.8の合成)

温度計、磁気攪拌器、および窒素流入口を備えた三つ口丸底フラスコに、室温で、酢酸エチル(50.0mL)、およびCDI(9.7g, 59.9mmol)を加えた。得られたスラリーに、室温で、一時間に亘り、酢酸エチル(80.0mL)中の化合物N.4、5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸(15.7g, 60mmol)の溶液を加えた。無菌の溶液を、さらに10分間、40まで加熱した。その反応物を室温まで冷却し、それを、30分に亘り、DMF(20mL)中の化合物O.7(10.0g, 59.9mmol)の溶液に加えた。その反応混合物を、さらに5時間、室温で攪拌し、その後、酢酸エチル(150mL)を加えた。その混合物を水(3×110mL)で洗浄し、その有機層を減圧下で濃縮し、化合物O.8、(R)-tert-ブチル1-(3-(4-アミノ-2-tert-ブチルピリミジン-5-イルカルバモイル)イソオキサゾール-5-イル)エチルカルバメートをガラス状の固体(25.7g, 91.2%)として得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) : 8.3(s, 1H), 8.2(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.1-5.2(m, 1H), 1.6(d, 3H), 1.4(s, 9H), 1.3(s, 9H); MS: m/z 405.2 [M+1]⁺.

10

【0278】

(化合物Oの合成)

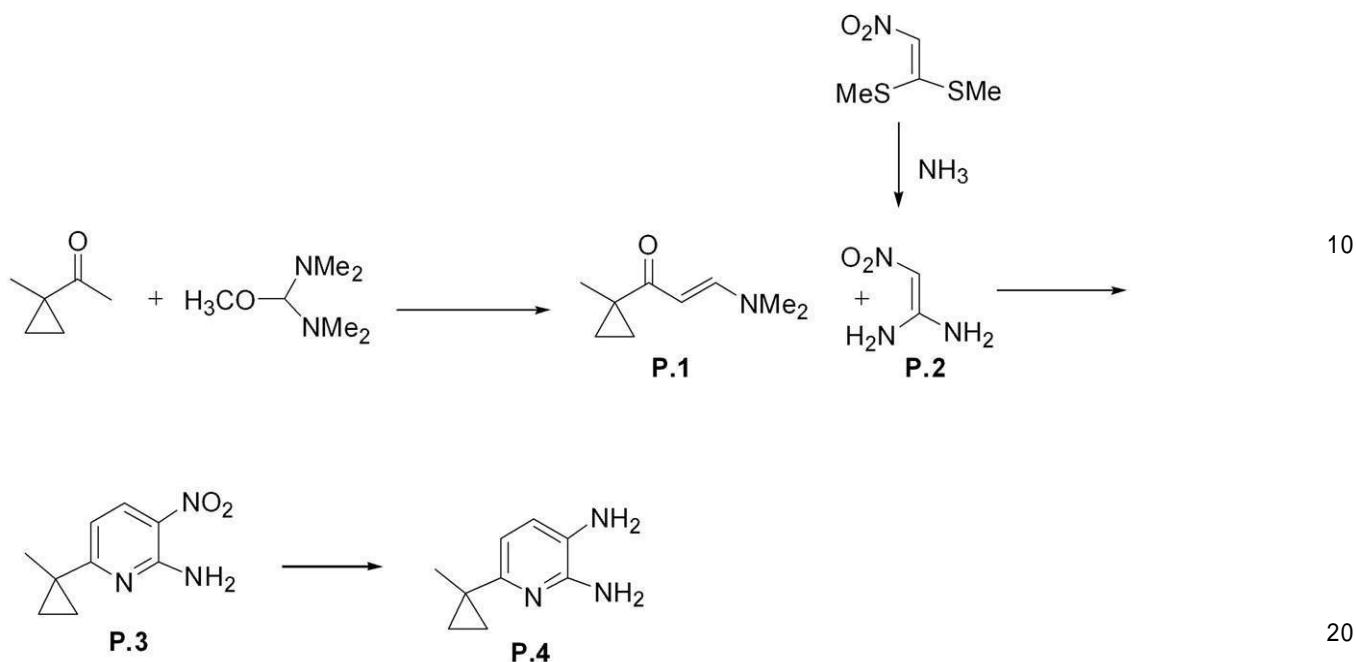
温度計、磁気攪拌器、および窒素流入口を備えた三つ口丸底フラスコに、室温で、化合物O.8(17.6g, 37.4mmol)およびメタノール(60.0mL)を加えた。次いで、得られた無菌の溶液に、40未満の反応温度を維持しながら、塩化アセチル(16.5mL, 23.2mmol)を加えた。その溶液を、さらに1~2時間、室温で攪拌し、その後、酢酸エチル(95mL)を加えた。その生成物を、その反応混合物から結晶化を開始し、さらに、1時間に亘り、酢酸エチル(265mL)を加えた。得られたスラリーを、さらに1時間攪拌し、濾過した。湿ったケーキを酢酸エチル(3×50mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、化合物O、(R)-N-(4-アミノ-2-tert-ブチルピリミジン-5-イル)-5-(1-アミノエチル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド二塩酸塩(13.11g, 91.9%)を白い固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.64(s, 1H), 9.19(brs, 3H), 8.83(s, 1H), 7.17(s, 1H), 4.83(brs, 1H), 1.64(d, J=7Hz, 3H), 1.41(s, 9H); MS: m/z 305.3 [M+1]⁺.

20

30

【化68】

スキーム P-1.



【0279】

(化合物P.1の合成)

1-(1-メチルシクロプロピル)エタノン(8 g, 81.5 mmol)およびメトキシビス(N,N-ジメチル)メタン(14 g, 16.2 ml, 106.0 mmol)を、18時間、110°で加熱した。過剰なメトキシビス(N,N-ジメチル)メタンを真空中で濃縮することにより取り除き、化合物P.1を黄色の結晶(11.1 g, 88.2%)として得た。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) : 7.60(d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.20(d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.4(s, 3H), 1.1-1.2(m, 2H), 0.7-0.8(m, 2H); MS: m/z 154.2 [M + 1]⁺.

【0280】

(化合物P.2の合成)

350 mLの密閉したフラスコにおいて、(2-ニトロエテン-1,1-ジイル)ビス(メチルスルファン)(15 g, 90 mmol)を、メタノール(150 mL)中の7Mのアンモニアに溶解し、一晩、50°で攪拌した。18時間後、溶媒を真空中で取り除き、得られた固体をDCMで洗浄し、P.2を、オレンジ色の固体(7.2 g, 76.9%)として得た。¹H NMR(DMSO-D₆, 200 MHz) : 6.6(s, 1H).

【0281】

(化合物P.3の合成)

化合物P.1(8.0 g, 52.3 mmol)および化合物P.2(5.38 g, 52.3 mmol)を、AcOH:EtOH(1:4)に溶解した。その反応混合物を、16時間、100°で加熱し、次いで、室温まで冷やし、真空中で濃縮した。得られた残渣を、1MのNaOHに溶解し、酢酸エチル(3×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(50~100% DCM/ヘキサン)で精製し、化合物P.3(4.8 g, 47.6%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) : 8.25(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.6-6.7(d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.5(s, 3H), 1.2-1.3(m, 1H), 0.8-0.9(m, 1H); MS: m/z 1950

4 . 1 [M + 1] ⁺ .

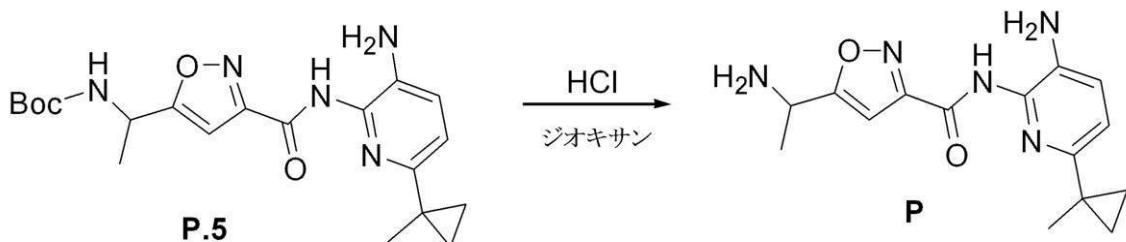
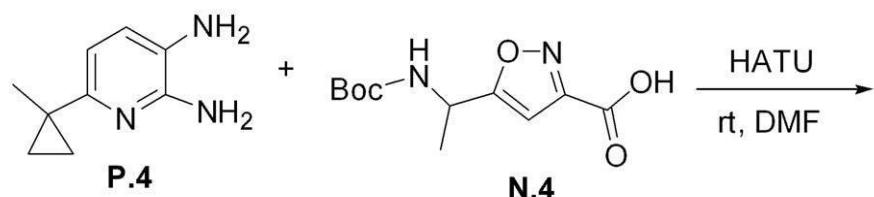
【 0 2 8 2 】

(化合物 P . 4 の合成)

化合物 P . 3 (5 . 0 g , 25 . 9 mmol) をメタノール (200 mL) に溶解し、パラジウム / C (1 . 0 g) を加えた。その反応混合物を、4 時間、水素の大気圧下で攪拌し、セライトにより濾過した。濾液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (2 % メタノール / DCM) によって精製した残渣を得て、化合物 P . 4 (2 g , 47 . 4 %) を得た。¹ H NMR : (CDCl₃ , 200 MHz) 6 . 85 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 7 - 6 . 8 (brs , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 1 - 4 . 3 (brs , 2 H , NH) , 3 . 1 - 3 . 3 (brs , 2 H , NH) , 1 . 4 (s , 3 H) , 1 . 0 - 1 . 1 (m , 2 H) , 0 . 6 - 0 . 8 (m , 2 H) ; ¹³ C NMR (CDCl₃ , 60 MHz) : 154 . 03 , 148 . 50 , 125 . 75 , 123 . 08 , 111 . 17 , 23 . 24 , 19 . 65 , 15 . 80 ; MS : m / z 164 . 2 [M + 1] ⁺ .

【 化 6 9 】

スキーム P-2.



【 0 2 8 3 】

(化合物 P . 5 の合成)

化合物 N . 4 (1 g , 0 . 004 mol) を D M F (30 mL) に溶解した。化合物 P . 4 (0 . 64 g , 0 . 004 mol) 、 H A T U (2 . 4 g , 0 . 006 mol) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (3 . 0 mL , 0 . 02 mol) を加え、その反応混合物を 1 時間、室温で攪拌した。溶媒を真空中で取り除き、その粗反応混合物を E t O A c に溶解し、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (3 x) およびブライン (1 x) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % の M e O H / D C M) によって精製し、化合物 P . 5 (1 . 28 g , 80 %) を得た。

¹ H NMR (D M S O - d₆ , 200 MHz) : 9 . 89 (s , 1 H , NH) , 7 . 64 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H , NH) , 7 . 39 (d , J = 6 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 62 (s , 1 H) , 6 . 59 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 5 . 64 (brs , 1 H) , 4 . 91 - 4 . 84 (m , 1 H) , 1 . 44 (s , 3 H) , 1 . 49 - 1 . 39 (m , 12 H) , 1 . 08 (dd , J = 3 . 4 Hz , J = 2 . 6 Hz , 2 H) , 0 . 68 (dd , J = 3 . 4 Hz , J = 2 . 6 Hz , 2 H) ; MS : m / z 402 . 5 [M + 1] ⁺ .

【 0 2 8 4 】

(化合物 P の合成)

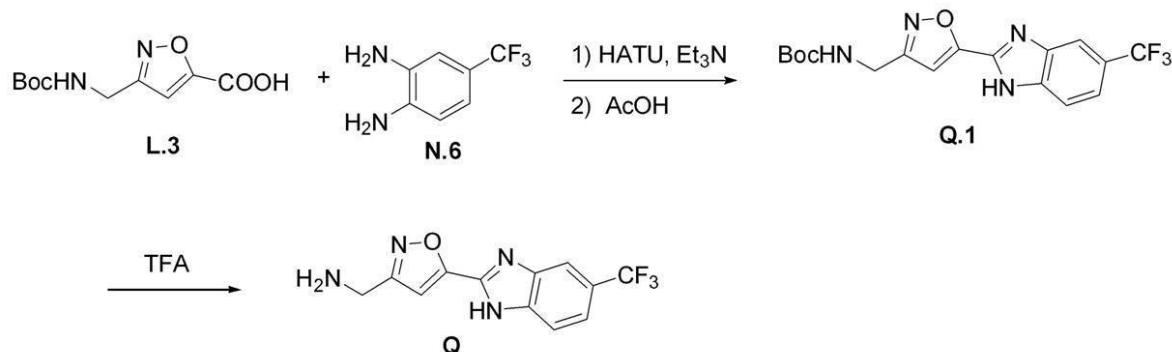
4 N の H C l / ジオキサン (5 mL) 中の化合物 P . 5 (1 . 0 g , 0 . 0025 mol)

50

1) の溶液を、3時間攪拌して、真空中で濃縮した。得られた残渣(0.65g, 86%)を、さらに精製することなく用いた。MS: m/z 302.5 [M+1]⁺.

【化70】

スキーム Q.



【0285】

(化合物Q.1の合成)

化合物L.3(73.8mg, 0.305mmol)、化合物N.6(59.5mg, 0.338mmol)およびHATU(139.7mg, 0.367mmol)を室温で、DMF(1.5mL)に溶解した。トリエチルアミン(106μL, 0.761mmol)を加え、その反応物を一晩、室温で攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。それらの層を分離し、その水層を酢酸エチルで2回以上抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、定量的収率で結合された生成物を得た。この化合物を酢酸(1mL)に溶解し、その反応物を1時間、80度攪拌した。冷却後、酢酸を真空下で取り除き、粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、化合物Q.1(85.4mg, 73%)を得た。MS: m/z 383 [M+1]⁺.

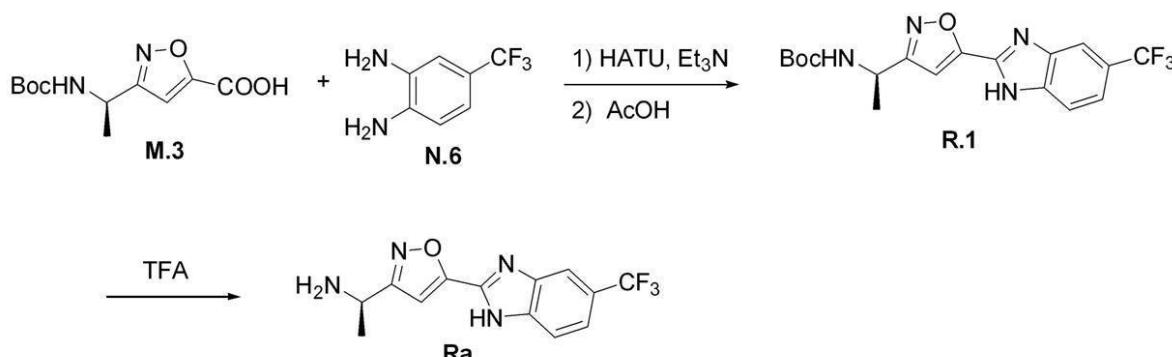
【0286】

(化合物Qの合成)

化合物Q.1(85.4mg, 0.223mmol)を、0度で、ジクロロメタン(1mL)中の20%TFAに溶解し、その反応混合物を1時間に亘り、室温まで徐々に加温した。ベンゼンを加え、その溶媒を減圧下で取り除いた。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。それらの層を分離し、水層をジクロロメタンで2回以上抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、化合物Qを得た。これを、さらに精製せずに用いた。MS: m/z 283 [M+1]⁺.

【化71】

スキーム R-1.



10

20

30

40

50

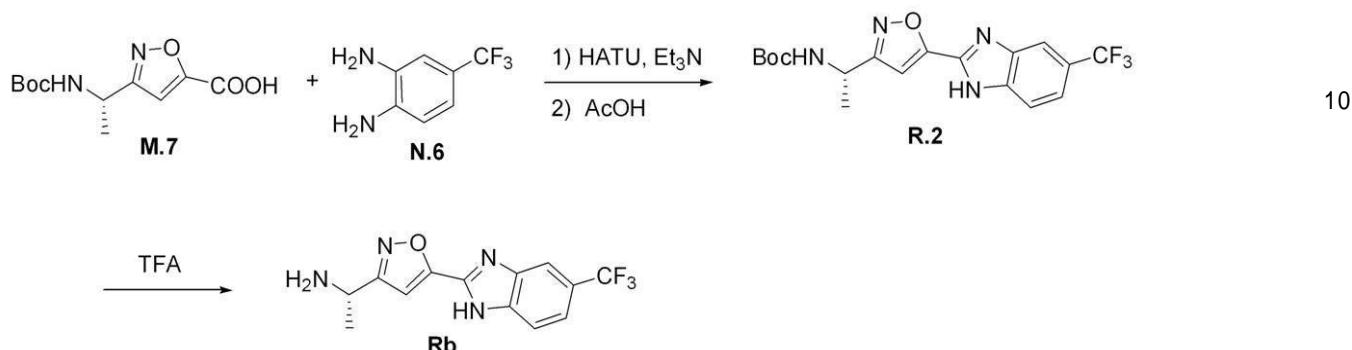
【0287】

(化合物Rの合成)

この化合物を、L.3の代わりに化合物M.3を用いて、スキームQ-1の後、化合物Qと同様の方法において合成した。MS: m/z 297 [M+1]⁺.

【化72】

スキームR-2.



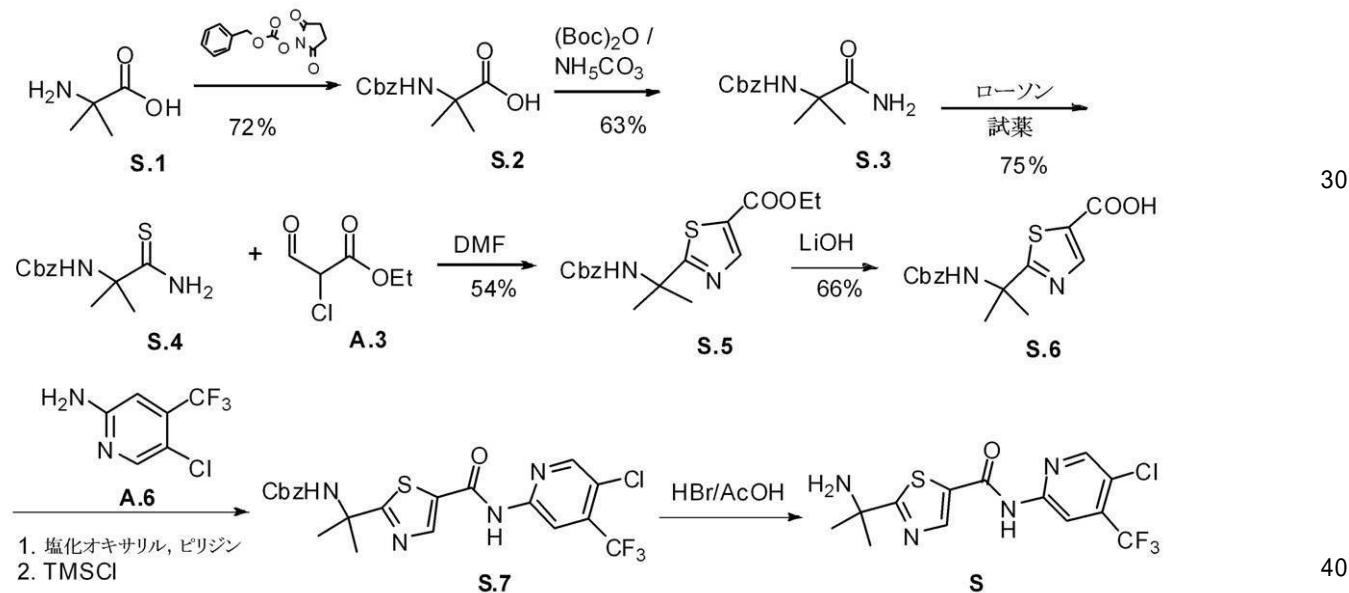
【0288】

(化合物Rbの合成)

この化合物を、L.3の代わりに化合物M.7を用いて、スキームQの後、化合物Qと同様の方法において合成した。MS: m/z 297 [M+1]⁺.

【化73】

スキームS.



【0289】

(化合物S.2の合成)

0度で、THF (60mL) および水 (60mL) 中のS.1 (1.0g, 0.0969 mol) に、炭酸水素ナトリウム (16.27g, 0.193mol) を加え、その後、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (60.37g, 0.242mol) を加えた。その反応混合物を、12時間、室温で攪拌した。そのTHFを真空下で取り除き、水相をエーテル (2×100mL) で洗浄した。その水相を0まで冷却し、5NのHCl (50mL) でpH=2まで酸性にした。その反応混合物を酢酸エチル (2×100mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1%のMeOH)によって精製し、S.2(16g, 72%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) 7.45-7.32(m, 5H), 5.40(bs, 1H), 5.12(s, 2H), 1.82(s, 6H); MS: m/z 238 [M+1]⁺.

【0290】

(化合物S.3の合成)

アセトニトリル中のS.2(20g, 0.0843mol)の懸濁液(400mL)に、ジ-tert-ブチル-ジカルボネート(24mL, 0.107mol)、炭酸水素アンモニウム(8g, 0.101mol)およびピリジン(5.2mL)を加えた。反応混合物を3時間、室温で攪拌し、次いでアセトニトリルを減圧下で取り除いた。反応混合物を水(50mL)で希釈し、得られた固体を濾過により取り除いた。固体を水で洗浄し、乾燥して、灰色がかった固体としてS.3(12g, 63%)を得た。この物質をさらに精製せずに次の反応に用いた。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) 7.41-7.38(m, 5H), 6.30(bs, 1H), 5.40(bs, 2H), 5.15(s, 2H), 1.78(s, 6H); MS: m/z 236 [M+1]⁺.

10

【0291】

(化合物S.4の合成)

ローソン試薬(10.28g, 0.0254mol)を、室温で、ジオキサン(58mL)中のS.3(10g, 0.04237mol)の懸濁液に加えた。その反応混合物を30分間、60°で加熱し、室温まで冷やし、さらに1.5時間、攪拌した。得られた溶液を、減圧下で濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム(50mL)で希釈した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、灰色がかった固体S.4(8.0g, 75%)を得た。これを、さらに精製せずに、次に工程に用いた。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) 7.90(bs, 1H), 7.72(bs, 1H), 7.41-7.38(m, 5H), 5.58(bs, 1H), 5.12(s, 2H), 1.72(s, 6H); MS: m/z 253 [M+1]⁺.

20

【0292】

(化合物S.5の合成)

DMF(64mL)中のA.3(9.5g, 0.0635mol)の溶液を、チオアミドS.4(8g, 0.031mol)に加えた。その反応混合物を、一晩、窒素雰囲気下で、50°で攪拌した。室温まで冷却した後、エーテル(70mL)を加えた。その溶液を0°まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム(30mL)をゆっくりと加えた。その反応混合物をエーテル(2×50mL)で抽出し；合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム(1×50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、茶色の油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(20%の酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、化合物S.5(6g, 54%)を茶色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) 8.13(s, 1H), 7.40-7.35(m, 5H), 5.70(bs, 1H), 5.10(s, 2H), 4.35(q, J=7.2Hz, 2H), 1.80(s, 6H), 1.37(t, J=7.2Hz, 3H); MS m/z: 349 [M+1]⁺.

30

【0293】

(化合物S.6の合成)

THF(4mL)および水(4mL)中のS.5(300mg, 0.86mmol)の0°の溶液に、水(1mL)中の水酸化リチウム(200mg, 0.0258mol)を加えた。その反応混合物を、2.5時間、室温で攪拌し、次いで、その溶媒を減圧下で取り除いた。水層をエーテル(2×15mL)で洗浄し、0°まで冷却し、5NのHClでpH=2まで酸性にした。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させ、S.6(180mg, 66%)を与えた。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) 13.45(bs, 1H), 8.20(bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.40-7.38(m, 5H), 5.02(s, 2H), 1.60(s, 6H); MS m/z: 320.9 [M+1]⁺.

40

50

【0294】

(化合物S.7の合成)

塩化メチレン(4 mL)中のS.6(205 mg, 0.64 mmol)の溶液に、室温で、塩化オキサリル(160 μ L, 0.0019 mol)を加え、その後、DMF(50 μ L)を加え、1時間、室温で攪拌した。別に、A.6(132 mg, 0.000672 mol)、アセトニトリル(2 mL)およびピリジン(520 μ L, 0.0065 mol)の溶液を室温で攪拌し、その後、クロロトリメチルシラン(100 μ L, 0.0008 mol)を加えた。その酸塩化物を、減圧下で褐色の固体となるまで濃縮し、アセトニトリル(2 mL)に再溶解した。酸塩化物の溶液に、活性化されたアニリンを加えた。3時間後、その反応混合物を酢酸エチル(75 mL)で希釈し、希釈したクエン酸(50 mL)、炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)および水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、残渣まで濃縮し、それを精製して、化合物S.7を得た。MS m/z: 498.95 [M+1]⁺.

10

【0295】

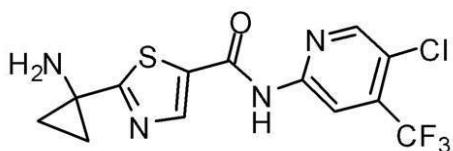
(化合物Sの合成)

酢酸(3 mL)中のS.7(80 mg, 0.16 mmol)の溶液に、酢酸(1 mL, 0.004 mol)中の4 Mの臭化水素を加え、4時間、室温で攪拌した。その反応混合物を残渣まで濃縮し、それを飽和炭酸水素ナトリウムで粉碎した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Sを得た。MS m/z: 364.97 [M+1]⁺.

20

【化74】

スキーム T



30

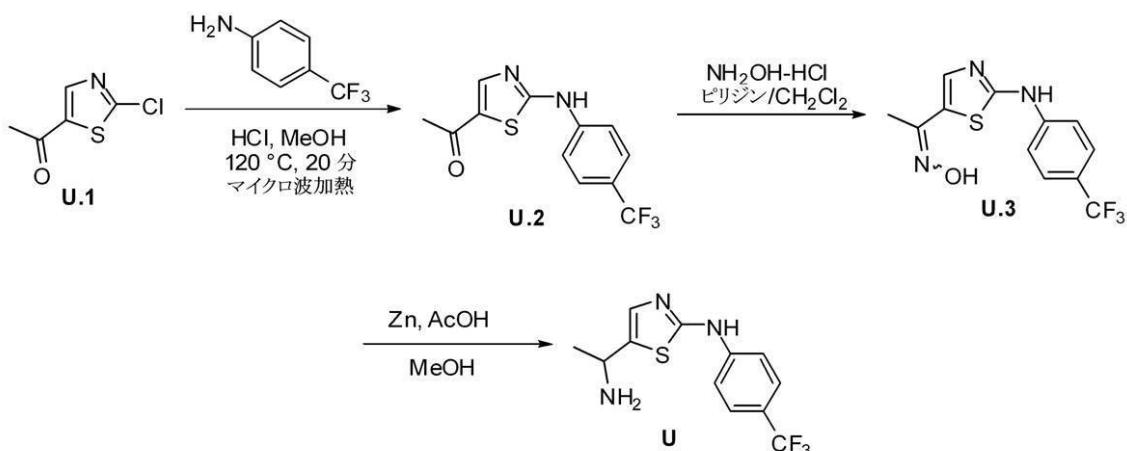
【0296】

(化合物Tの合成)

2-アミノ-2-メチル-プロピオン酸(S.1)を1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸に置換するスキームSの後、Tの合成を達成した。

【化75】

スキーム U.



10

【0297】

(化合物U.2の合成)

2 mLの反応バイアルに、U.1 (50 mg, 0.2 mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンアミン (30 μL, 0.24 mmol)、MeOH (500 μL) および1,4-ジオキサン (5 μL, 0.02 mmol) 中の4MのHClを入れた。その混合物を、20分間、120で、電子レンジで加熱した。この粗混合物を、分取-HPLCにより精製し、U.2 (30 mg, 50%)を得た。¹H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) : 11.2 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 - 7.9 (d, 2H), 7.7 - 7.8 (d, 2H), 2.4 (s, 3H); m/z 287 [M+1]⁺.

20

【0298】

(化合物U.3の合成)

0で、メタノール (20 mL) 中のU.2 (1.0 g, 3.49 mmol) の溶液に、ピリジン (1.17 mL, 13.98 mmol) およびヒドロキシリルアミン塩酸塩 (485 mg, 6.99 mmol) を加えた。室温で、一晩攪拌した後、メタノールを取り除き、残渣を水で希釈した。形成された固体を濾過により収集し、化合物U.3 (800 mg, 80%)を得た。¹H NMR (シスの混合物、トランス異性体, DMSO-d6 2000 MHz) : 11.4 and 11.1 (1H, -OH), 10.7 - 10.8 (br s, 1H), 7.8 - 7.9 (d, 2H), 7.8 and 7.6 (s, 1H), 7.6 - 7.7 (d, 2H), 2.1 and 2.2 (s, 3H); m/z 302 [M+1]⁺.

30

【0299】

(化合物Uの合成)

1:1のエタノールおよび酢酸 (30 mL) 中のU.3 (800 mg, 2.65 mmol) の混合物に、Zn粉末 (1 g, 15.9 mmol) を加えた。一晩、室温で攪拌した後、溶媒を蒸留し、残渣を水に取った。その溶液をNH₄OHで塩基性にし、EtOAcに抽出し、濃縮した。粗化合物を、溶離剤として、DCMから、DCM中の2~4%のMeOHを用いる、カラムクロマトグラフィーによって精製し、Uを茶色の固体 (500 mg, 65.61%) として得た。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d6) : 10.4 - 10.6 (br s, 1H), 7.8 - 7.9 (d, 2H), 7.6 - 7.7 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.2 - 4.3 (m, 1H), 1.3 - 1.4 (d, 3H); m/z 288 [M+1]⁺.

40

【0300】

(化合物UaおよびUbの合成)

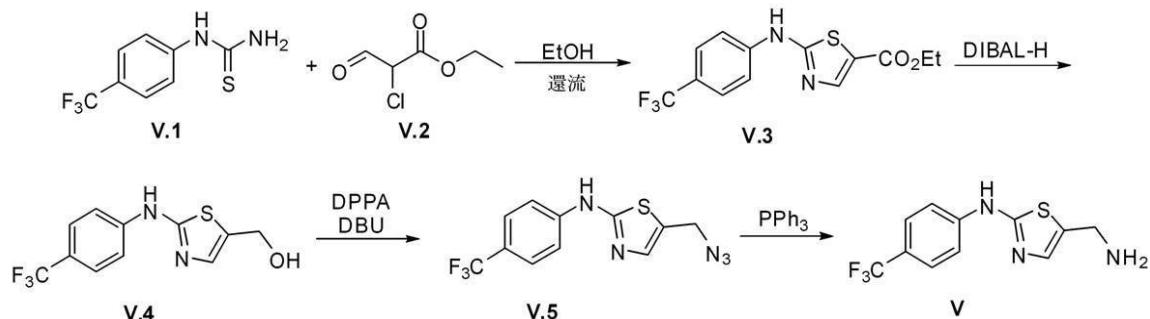
60 mL/分において100バールで30%のイソプロパノール (0.1%のEt₂NH) / CO₂の溶離剤を用いるChiralpak AS-H (2 × 25 cm) での化合

50

物U(440mg)の分取キラルSFCにより、220nMでモニターし、第1の溶出ピークとして206mgのUb(ee > 99%)、および第2の溶出ピークとして186mgのUa(ee > 99%)を得た。

【化76】

スキームV.



10

【0301】

(化合物V.3の合成)

エタノール(100mL)中のV.1(10g, 45.45mmol)の室温の溶液を、V.2(10.26g, 68.18mmol, Plouvier, B.; Baillly, C.; Houssin, R.; Henichart, J.P. Heterocycles 1991, 32, 693-701)で処理し、その反応混合物を、16時間、還流で加熱した。そのエタノール溶媒を蒸留し、残渣をEtOAcに溶解した。有機層を、炭酸水素ナトリウム溶液、水、およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 100%ヘキサンから12%EtOAc-ヘキサン)によって精製し、V.3を黄色の固体(10g, 69.63%)として得た。¹HNMR(CDCl₃, 200MHz) δ: 9.3-9.4(br s, 1H, D₂O交換可能), 8.0(s, 1H), 7.6-7.7(d, 2H), 7.3-7.4(d, 2H), 4.2-4.4(q, 2H), 1.3-1.4(t, 3H); m/z: 317[M+1]⁺.

20

【0302】

(化合物V.4の合成)

乾燥DCM(60mL)中のV.3(4g, 12.65mmol)の溶液をN₂雰囲気下で-78まで冷却し、DIBAL-H(38mL, トルエン中1Mの溶液, 38mmol)で処理した。その反応物を、2時間、-78で攪拌し、次いで、さらに、飽和N₄C1溶液によってクエンチし、室温までゆっくりと加温した。その反応混合物をセライトにより濾過し、濾過ケーキをDCMで洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 100%ヘキサンから25%の酢酸エチル-ヘキサン)によって精製し、V.4を白色固体(1.8g, 52%)として得た。¹HNMR(200MHz, DMSO-d6) δ: 10.5(s, 1H, D₂O交換可能), 7.7-7.8(d, 2H), 7.5-7.6(d, 2H), 7.1(s, 1H), 5.3(t, 1H, D₂O交換可能), 4.5(s, 2H); m/z: 274.9[M+1]⁺.

30

【0303】

(化合物V.5の合成)

トルエン(30mL)およびTHF(10mL)中のV.4(1.8g, 6.57mmol)の溶液を0で、氷浴中で冷却し、ジフェニルホスホリルアジド(2.835g, 13.139mmol)およびDBU(2g, 13.139mmol)で処理した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、V.5(1g, 51%)を黄色の固体として得た。¹HNMR(1H, CDCl₃, 200MHz) δ: 7.6-7.7(d, 2H), 7.5-7.6(d, 2H), 7.3(s, 1H), 4.4(s, 2H); m/z: 300

40

50

[M + 1]⁺.

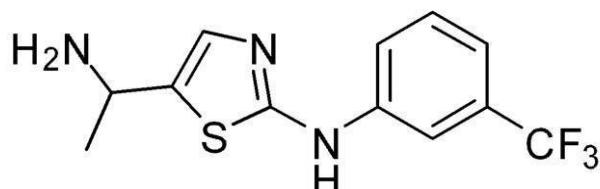
【0304】

(化合物Vの合成)

THF(20mL)および水(1mL)中のSBN-69-5(500mg, 1.672mmol)の溶液を、トリフェニルホスフィン(657mg, 2.508mmol)で処理した。その混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 100%のDCM~2.5%のMeOH/DCM)によって精製し、生成物を茶色の固体(300mg, 65.78%)として得た。¹H NMR: (1H, DMSO-D6, 200MHz): 10.4-10.6(br s, 1H), 7.7-7.9(d, 2H), 7.6-7.7(d, 2H), 7.1(s, 1H), 3.9(s, 2H); m/z: 274 [M + 1]⁺.

【化77】

スキームW.



20

W

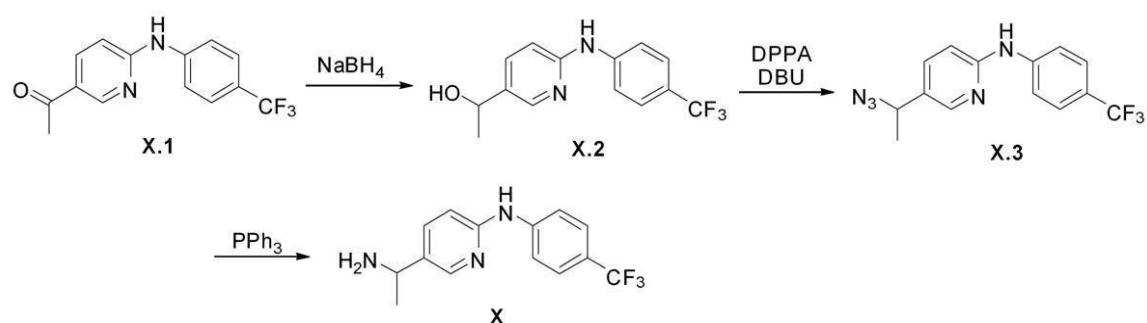
【0305】

(化合物Wの合成)

4-トリフルオロメチルアニリンを3-トリフルオロメチルアニリンと置換するスキームUの後、Wの合成を達成した。MSm/z 288 [M + 1]⁺.

【化78】

スキームX.



30

【0306】

(化合物X.1の合成)

1-(2-クロロチアゾール-5-イル)エタノン(U.1)を1-(6-クロロ-3-ピリジニル)-1-エタノンと置換するスキームUの後、X.1の合成を達成した。

【0307】

(化合物X.2の合成)

30mLのエタノール中のX.1(804mg, 2.87mmole)の懸濁液を、水素化ホウ素ナトリウム(0.217g, 5.74mmol)で処理し、その反応混合物を16時間、室温で攪拌した。その混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣をEtOAcおよびH₂O中に溶解した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、10gのSiO₂に吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(5分間、40gのSiO₂)

40

50

O₂, 10%のEtOAc/ヘキサン、次いで、15分に亘り、60%のEtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製し、738mg(91%)のX.2を、ゆっくりと白色の固体に凝固する油状物として得た。MS, m/z = 284 [M + 1]⁺.

【0308】

(化合物X.3の合成)

無水DCM(10mL)中のX.2(738mg, 2.61mmol)の溶液を、氷浴中に冷却し、ジフェニルホスホリルアジド(0.817mL, 3.79mmol)を滴下して処理し、15分間、攪拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.567mL, 3.79mmol)を滴下して加えた。その反応混合物を、1時間、氷浴中で攪拌し、室温まで加温し、16時間、攪拌した。その反応混合物をEtOAcとH₂Oの間に分配した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、5gのSiO₂に吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(40gのSiO₂, 5%のEtOAc/ヘキサン、次いで、40%のEtOAc/ヘキサンまでの勾配)によって精製し、X.3(464mg, 58%)を黄色の粘性の油状物として得た。MS m/z 292 [M + 1]⁺.

10

【0309】

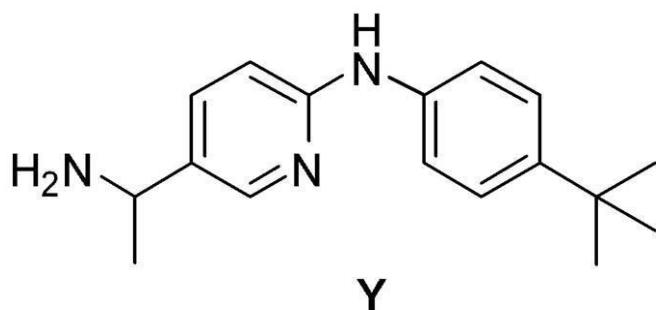
(化合物Xの合成)

THF(10mL)およびH₂O(3mL)中のX.3(463mg, 1.51mmol)の溶液を、トリフェニルホスフィン(0.593g, 2.26mmol)で処理し、16時間、60°で加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、1NのHCl(2×10mL)で抽出した。水層を、10%のNaOHを加えて塩基性にし、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、X(316mg, 75%)を、静置すると白色の固体に凝固する粘性のある油状物として得た。MS m/z 282 [M + 1]⁺.

20

【化79】

スキームY.



30

【0310】

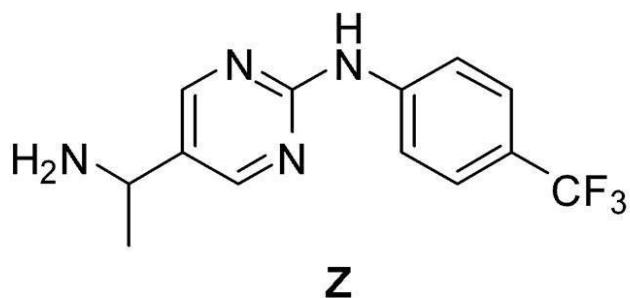
(化合物Yの合成)

4-トリフルオロメチルアニリンを4-t-ブチル-アニリンと置換するスキームXの後、Yの合成を達成した。

40

【化80】

スキーム Z.



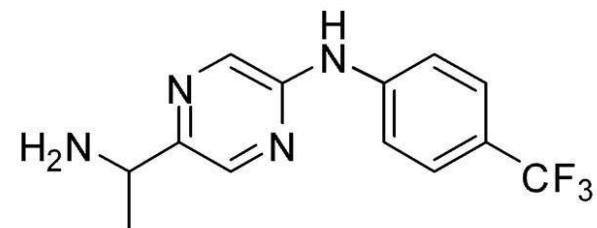
【0311】

(化合物Zの合成)

1 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) エタノン (U. 1) を 1 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) エタノン (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) と置換するスキームUおよびXの後、Zの合成を達成した。

【化81】

スキーム AA.

**AA**

20

30

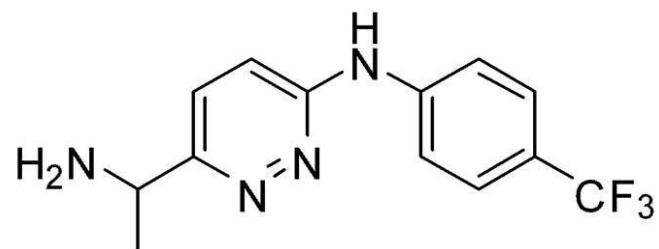
【0312】

(化合物AAの合成)

1 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) エタノン (U. 1) を 1 - (2 - クロロピラジン - 5 - イル) エタノン (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) と置換するスキームUおよびXの後、AAの合成を達成した。

【化82】

スキーム BB.

**BB**

40

【0313】

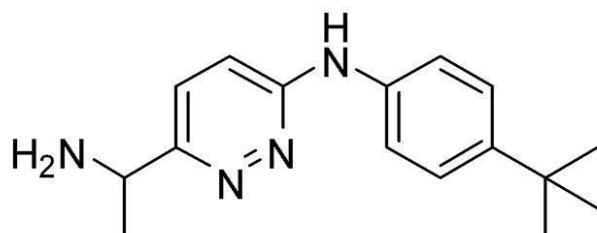
50

(化合物 B B の合成)

1 - (2 - クロロイアゾール - 5 - イル) エタノン (U . 1) を 1 - (2 - クロロピリダジン - 5 - イル) エタノン (Bioorg . Med . Chem . 2005 , 13 , 3707) と置換するスキーム U の後、 B B の合成を達成した。

【化 8 3】

スキーム CC.



10

CC

【0 3 1 4】

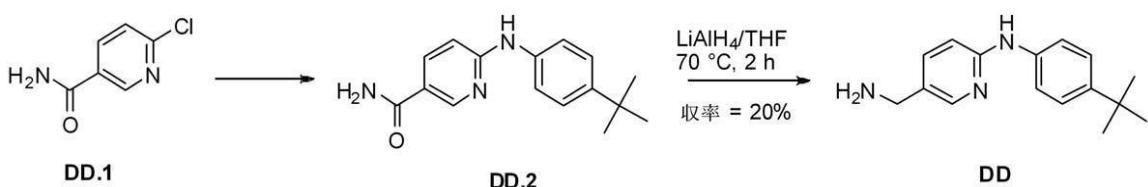
(化合物 C C の合成)

1 - (2 - クロロチアゾール - 5 - イル) エタノン (U . 1) を 1 - (2 - クロロピリダジン - 5 - イル) エタノン (Bioorg . Med . Chem . 2005 , 13 , 3707) と置換し、 4 - トリフルオロメチルアニリンを 4 - t - ブチルアニリンと置換するスキーム U の後、 C C の合成を達成した。

20

【化 8 4】

スキーム DD.



30

【0 3 1 5】

(化合物 D D . 2 の合成)

化合物 D D . 2 を化合物 U . 2 の合成において記載したように合成した。 m / z 270 [M + 1] ⁺ .

【0 3 1 6】

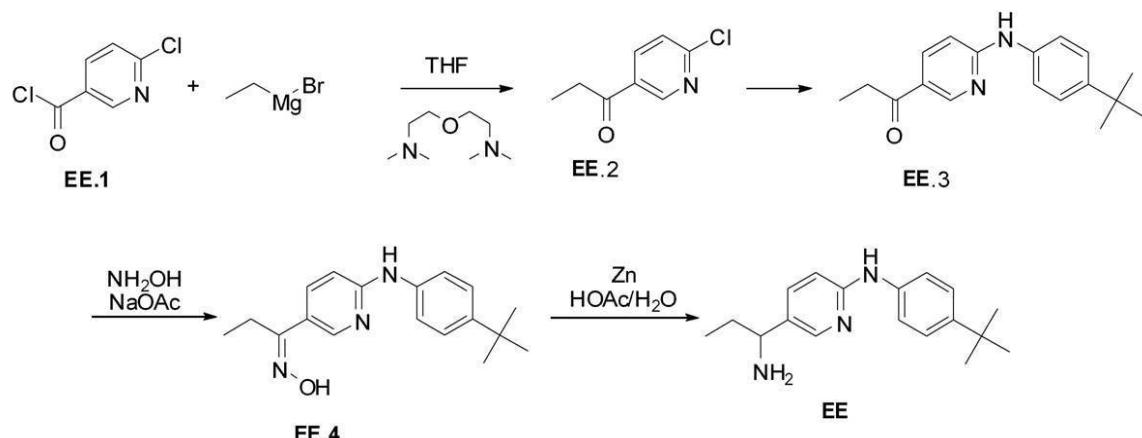
(化合物 D D の合成)

T H F (5 m L) 中の D D . 2 (2 0 0 m g , 0 . 7 m m o l) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (9 0 m g , 2 . 0 m m o l) を加え、それを、 7 0 で 2 時間、加熱した。 2 5 まで冷却した後、その混合物を氷水でクエンチし、その後、 1 N の N a O H を加えた。形成した固体を、濾過により取り除き、その濾液を濃縮し、さらに、分取 - H P L C により精製し、 D D (4 0 m g , 2 0 %) を得た。 m / z 256 [M + 1] ⁺ .

40

【化 8 5】

スキーム EE.



【0 3 1 7】

(化合物EE.2の合成)

0 度、テトラヒドロフラン (7.0 mL) 中のエタンアミン、2,2'-オキシビス [N,N-ジメチル- (0.50 mL, 2.6 mmol) の溶液 (炎により乾燥させたバイアル中) に、テトラヒドロフラン (2.6 mL, 2.6 mmol) 中の 1.0 M のエチルマグネシウムプロミドを加えた。15 分間、0~5 度で攪拌した後、この混合物を、10 分に亘り、-60 度、テトラヒドロフラン (4.0 mL) 中の EE.1 (350 mg, 2.0 mmol) の溶液 (炎で乾燥させたバイアル中) にゆっくりと加え、得られた混合物をさらに、8 分間、-60 度で攪拌した。その混合物を、次いで、塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。水層を EtOAc で抽出した。有機層を濃縮しえ、EE.2 を白色の固体 (250 mg, 74%) として得た。m/z 170 [M+1]⁺.

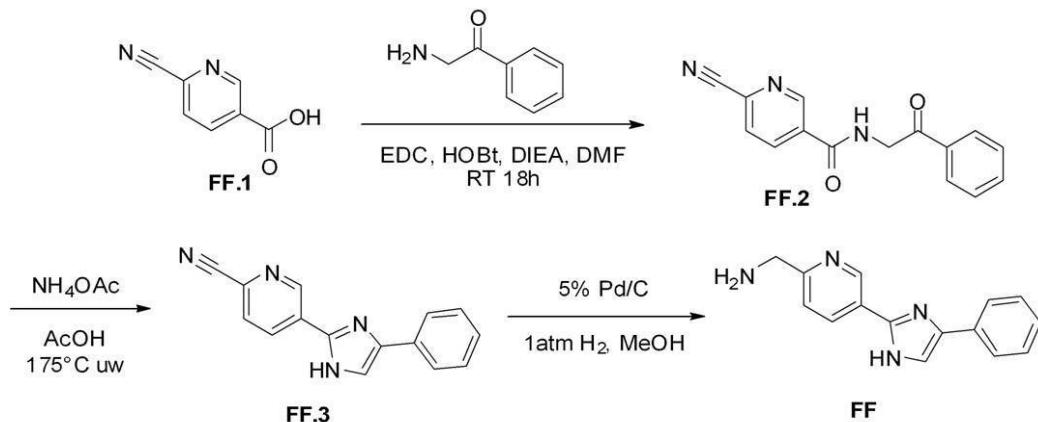
【0 3 1 8】

(化合物EEの合成)

化合物EEをスキームUに記載したように合成した。m/z 284 [M+1]⁺.

【化 8 6】

スキーム FF.



【0 3 1 9】

(化合物FF.2の合成)

50 mL の丸底フラスコにおいて、FF.1 (0.949 g, 0.641 mmol)、2-アミノ-1-フェニルエタノン (1.10 g, 0.0641 mmol)、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.866 g, 0.641 mmol) を DMF (20 mL) に溶解した。その混合物を、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エ

10

20

30

40

50

チルカルボジイミド塩酸塩 (1.474 g, 0.7691 mmole) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.12 mL, 0.641 mmole) で処理した。その黄色の反応混合物を、18時間、室温で攪拌し、次いで、200 mL の EtOAc で希釈した。その有機層を、2 × 50 mL の水で洗浄した。白色の固体として沈殿した FF. 2 を濾過によって収集した。その濾液を 50 mL のブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。合わせた固体を、Et₂O で粉碎し、1.55 g (0.0064 mol, 91%) の FF. 2 を得た。

【0320】

(化合物 FF. 3 の合成)

20 mL のマイクロ波反応バイアルにおいて、FF. 2 (1.5 g, 0.0565 mol) および酢酸アンモニウム (0.262 g, 0.023 mmole) を酢酸 (10.0 mL) に懸濁した。その混合物を、次いで、1時間、室温で攪拌し、その後、マイクロ波放射下で、15分間、175 で加熱した。その酢酸を、次いで、真空中で取り除き、得られた残渣を、固体および 100 mL の飽和 NaHCO₃ (水溶液) ならびに 200 mL の EtOAc に存在する固体で、pH 7 まで中性にした。水層を、2 × 75 mL の EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オレンジ色のタールを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 50% の EtOAc / ヘキサン、100% の EtOAc までの勾配) によって精製し、250 mg (18%) の FF. 3 を得た。

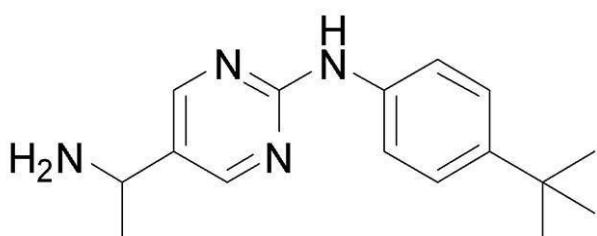
【0321】

(化合物 FF. 3 の合成)

5 mL のマイクロ波反応バイアルにおいて、FF. 3 (0.250 g, 1.02 mmol) および 5% Pd/C (0.2 g) を、メタノール (4 mL) 中に取った。その反応物を、室温で、24時間、H₂ バルーン下で攪拌した。その混合物をセライトにより濾過し、濃縮して、250 mg の FF. 3 を得た。

【化87】

スキーム GG.



GG

【0322】

(化合物 GG の合成)

1-(2-クロロチアゾール-5-イル)エタノン (U. 1) を 1-(2-クロロピリミジン-5-イル)エタノン (Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3707) と置換し、4-トリフルオロメチルアニリンを 4-t-ブチルアニリンと置換するスキーム U および X の後、GG の合成を達成した。

10

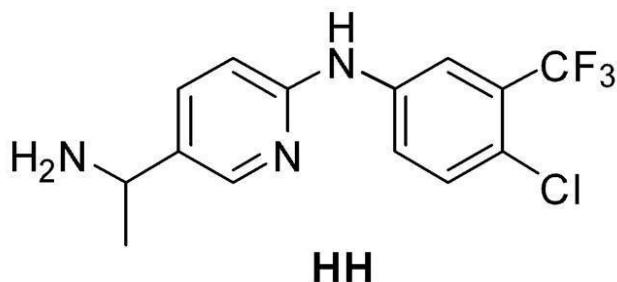
20

30

40

【化 8 8】

スキーム HH.



【0 3 2 3】

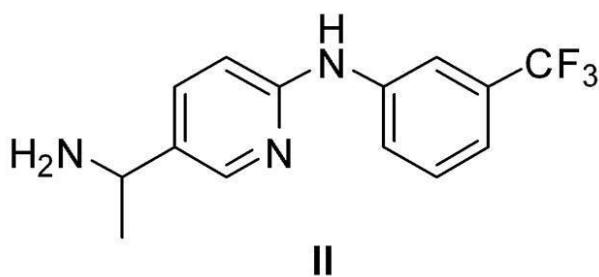
(化合物 HH の合成)

4 - トリフルオロメチルアニリンを 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルアニリンと置換するスキーム X の後、HH の合成を達成した。MS m / z = 316 [M + 1]⁺.

【化 8 9】

スキーム II.

20



【0 3 2 4】

(化合物 II の合成)

30

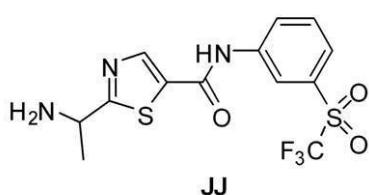
4 - トリフルオロメチルアニリンを 3 - トリフルオロメチルアニリンと置換するスキーム X の後、II の合成を達成した。

【0 3 2 5】

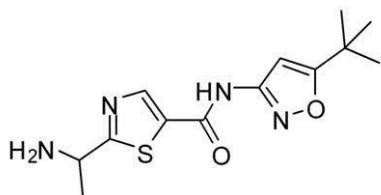
(化合物 JJ - TT の合成)

化合物 A . 6 の代わりに適切に置換したアニリンを用いて、スキーム D の後、化合物 JJ - TT を合成できる。

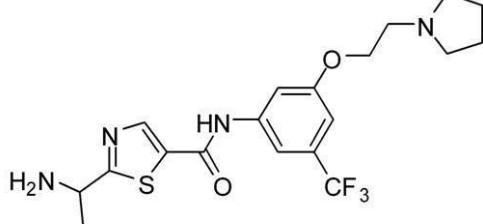
【化 9 0 】



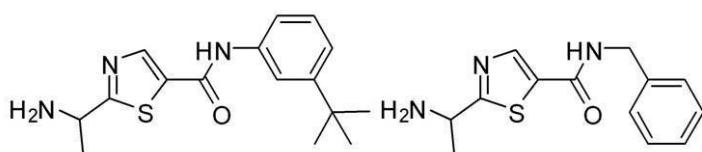
JJ



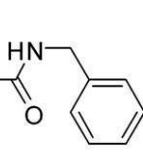
KK



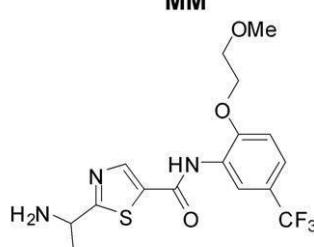
LL



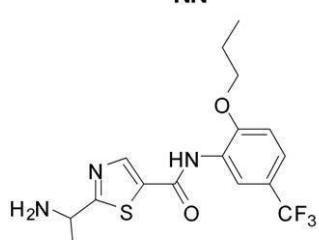
MM



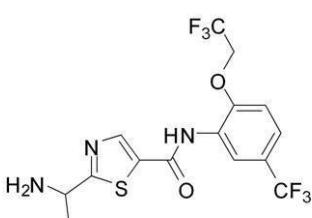
10



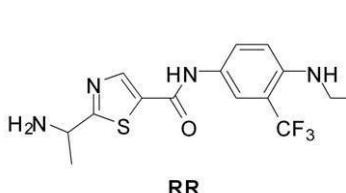
00



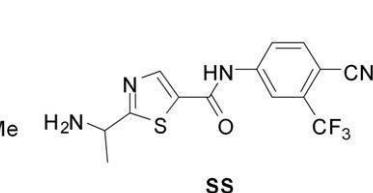
PP



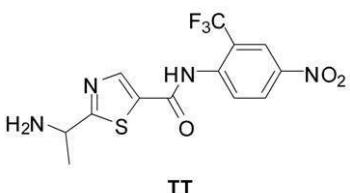
QQ



RR



ss



TT

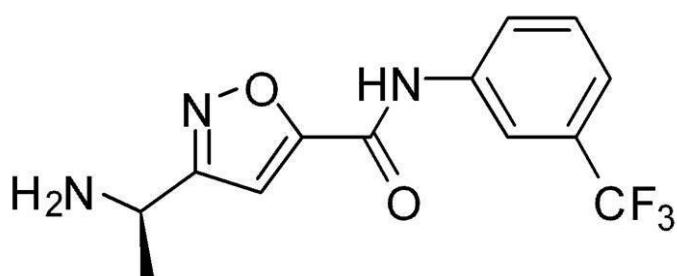
30

【 0 3 2 6 】

(スキ - ム U U a)

4 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンを 3 - トリフルオロメチルアニリンと置換するスキーム M の後、化合物 UUa を合成できる。

【化 9 1】

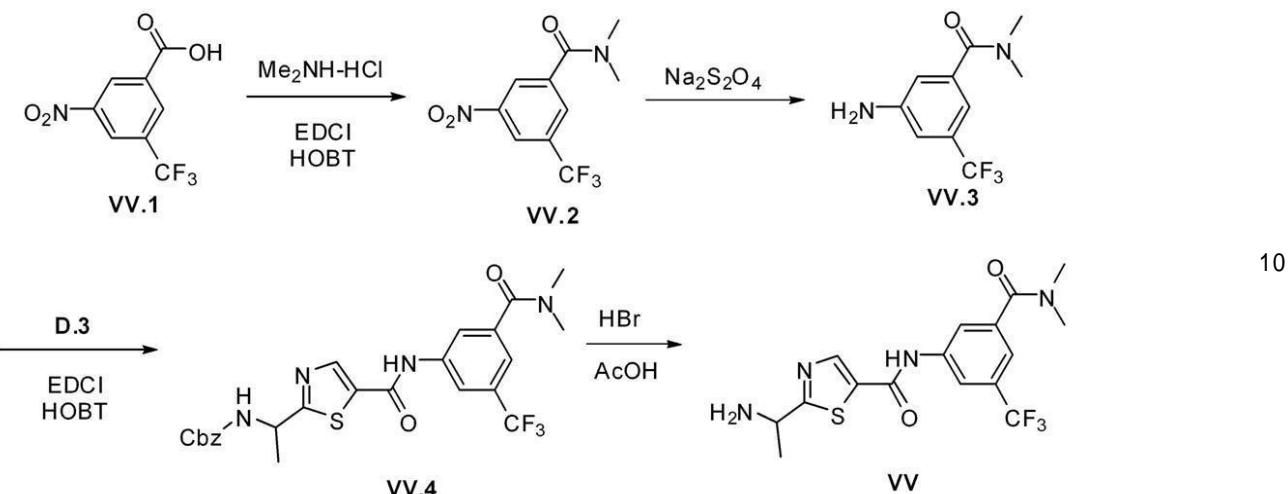


UUa

40

【化 9 2】

スキーム VV.



〔 0 3 2 7 〕

(V V . 2 の合成)

D M F (2 0 m l) 中の V V . 1 (2 g , 0 . 0 0 8 5 m o l) 、ジメチルアミン塩酸塩 (1 g , 0 . 0 1 2 7 m o l) 、 E D C I (4 . 0 g , 0 . 0 2 1 2 m o l) 、 H O B T (5 7 4 m g , 0 . 0 0 4 2 m o l) および D I P E A (1 . 4 g , 0 . 0 1 1 0 m o l) の溶液を、 1 6 時間、 8 0 ° で攪拌した。その反応混合物を水 (5 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 5 0 m l) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、 V V . 2 を茶色の液体 (1 . 4 g , 6 3 %) として得た : ¹ H - N M R (C D C 1 3 , 2 0 0 M H z) : d 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (s , 1 H) ; 8 . 1 1 (s , 1 H) , 3 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 1 3 (s , 3 H) ; m / z : 2 6 3 [M + 1] ⁺ .

〔 0 3 2 8 〕

(化合物 V V . 3 の合成)

MeOH (13 ml) および水 (13 ml) 中の VV.2 (1.3 g, 0.0049 mol)、亜ジチオニ酸ナトリウム (3.4 g, 0.0198 mol)、炭酸ナトリウム (1 g, 0.0099 mol) の溶液を、2 時間、室温で、攪拌した。その揮発物を減圧下で取り除き、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、VV.3 を淡黄色の固体 (600 mg, 54.5 %) として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.0 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H); m/z: 233 [M+1]⁺.

〔 0 3 2 9 〕

(V V , 4 の合成)

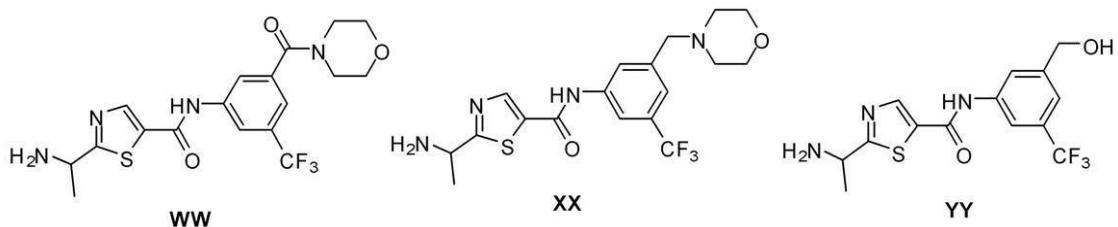
化合物 V V . 4 を、化合物 D . 4 についてスキーム D に記載したように合成した。m/z : 521 [M + 1]⁺。

[0 3 3 0]

(V V の合成)

化合物 V V を化合物 D についてのスキーム D に記載したように合成した。¹ H - NMR (CD_3OD , 200 MHz): 8.58 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 5.40 - 5.38 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 1.80 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H); m/z: 387 [M+1]⁺.

【化 9 3】



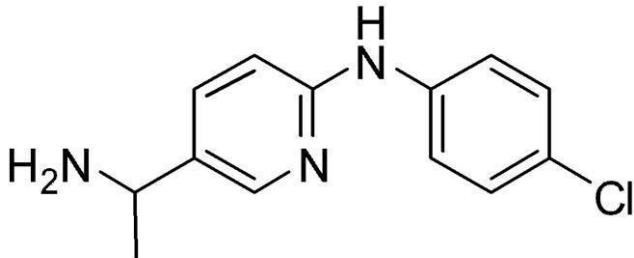
【 0 3 3 1 】

(化合物 W W - Y Y)

10

適切なアミンを用いて、以下のアミンをスキームVVにおいて例示されるように合成できる。

【化 9 4】



20

zz

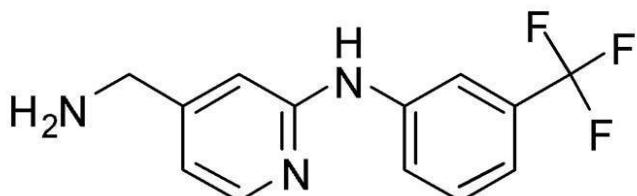
【 0 3 3 2 】

(化合物 ZZ の合成)

4 - トリフルオロメチルアニリンを 4 - クロロアニリンと置換するスキーム X の後、化合物 ZZ の合成を達成した。MS m/z 248.1 [M + 1]⁺ .

【化 9 5】

30



AAA

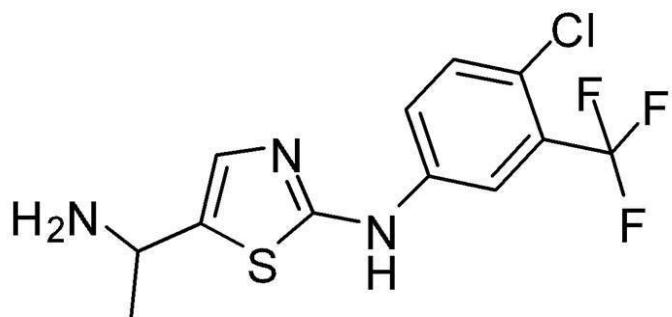
【 0 3 3 3 】

(化合物 A A A の合成)

40

化合物 D D . 1 を 2 - クロロイソニコチニアミドと置換し、4 - t - ブチルアニリンを 3 - トリフルオロメチルアニリンと置換するスキーム D D の後、化合物 A A A の合成を達成した。MS m / z 268 [M + 1]⁺ .

【化96】



10

【0334】

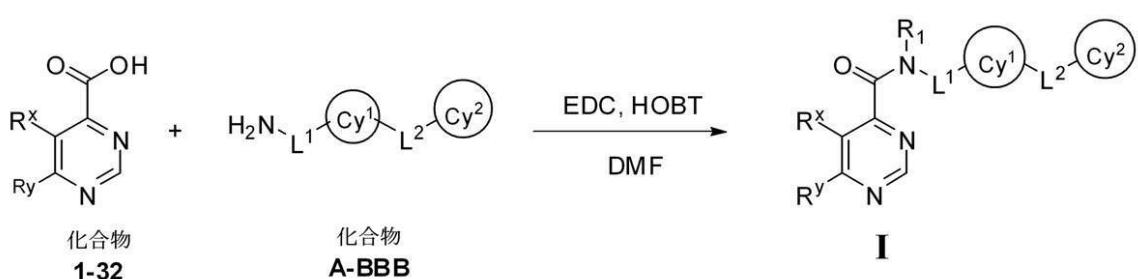
(化合物B B Bの合成)

4 - トリフルオロメチルアニリンを 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンと置換するスキームUの後、化合物B B Bの合成を達成した。MS m/z 322 [M + 1]⁺。

(縮合ピリミジン(左側)と - L¹ - Cy¹ - L² - Cy² 部分との一般的なカップリング)

【化97】

スキームX.

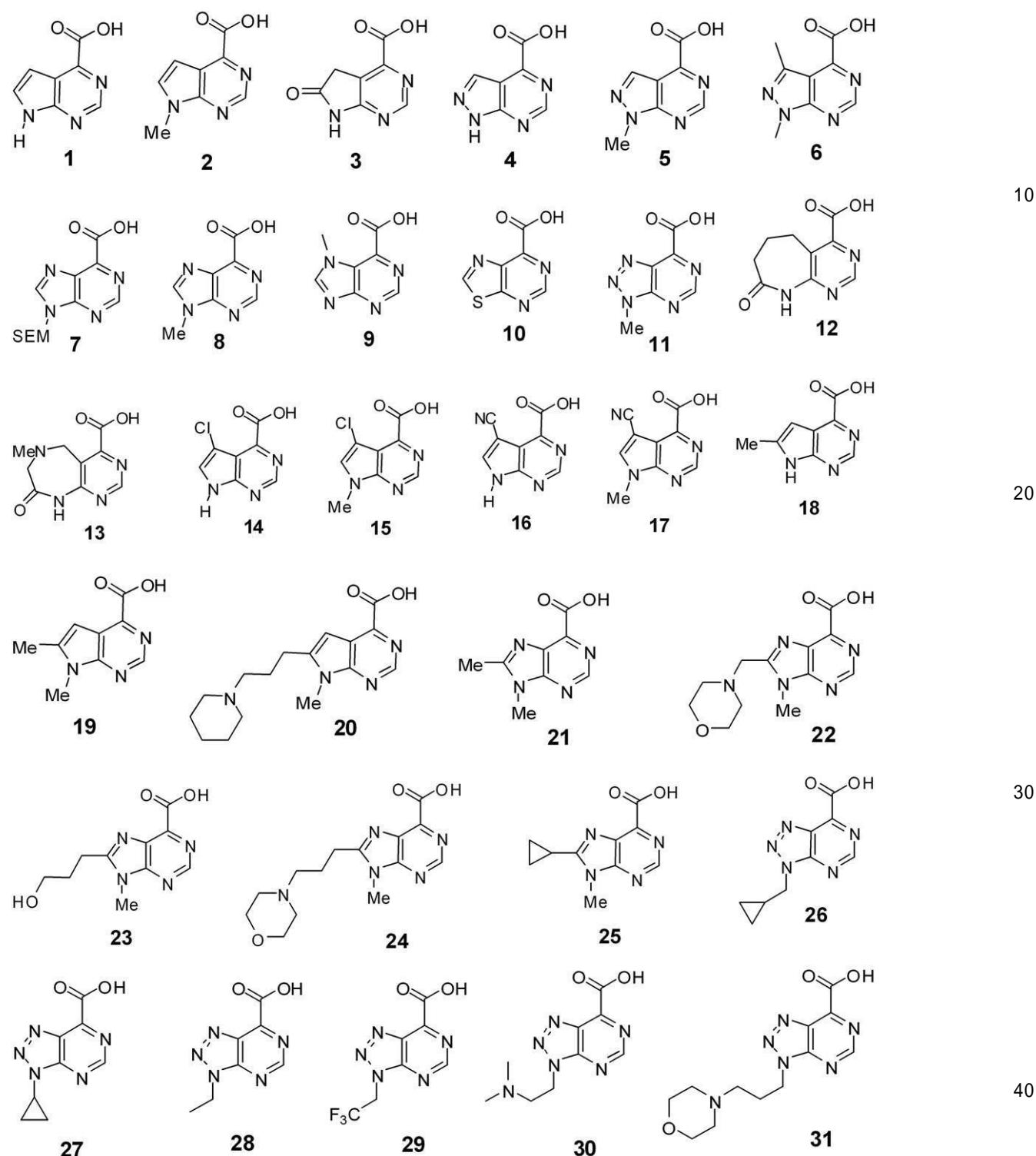


20

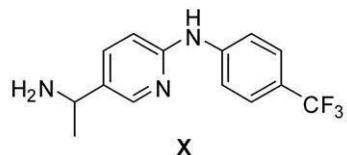
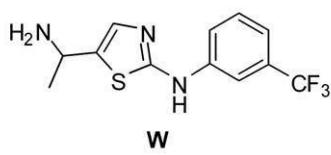
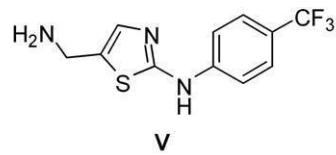
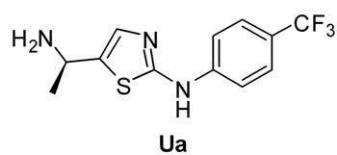
30

【化 9 8 - 1】

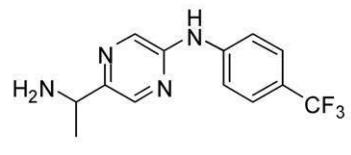
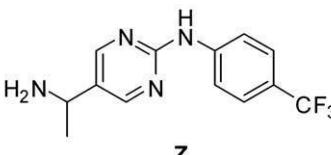
化合物 1-32



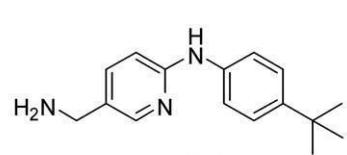
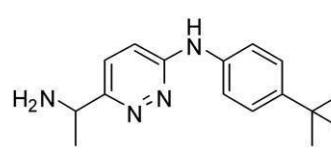
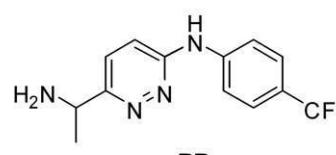
【化 9 9 - 2】



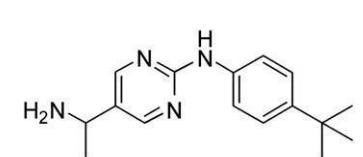
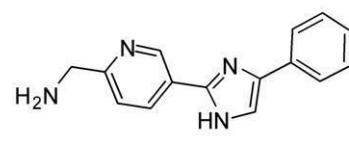
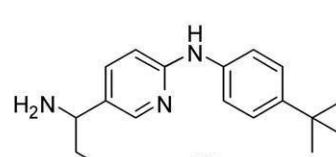
10



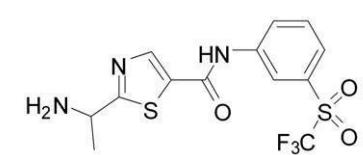
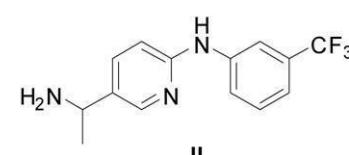
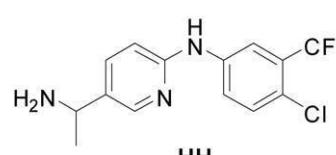
20



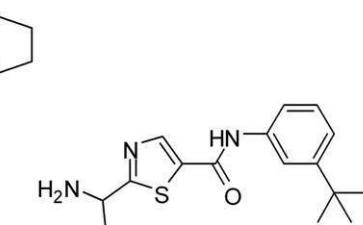
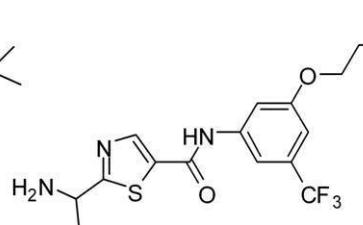
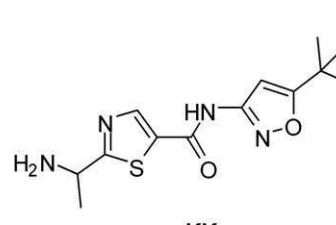
20



30

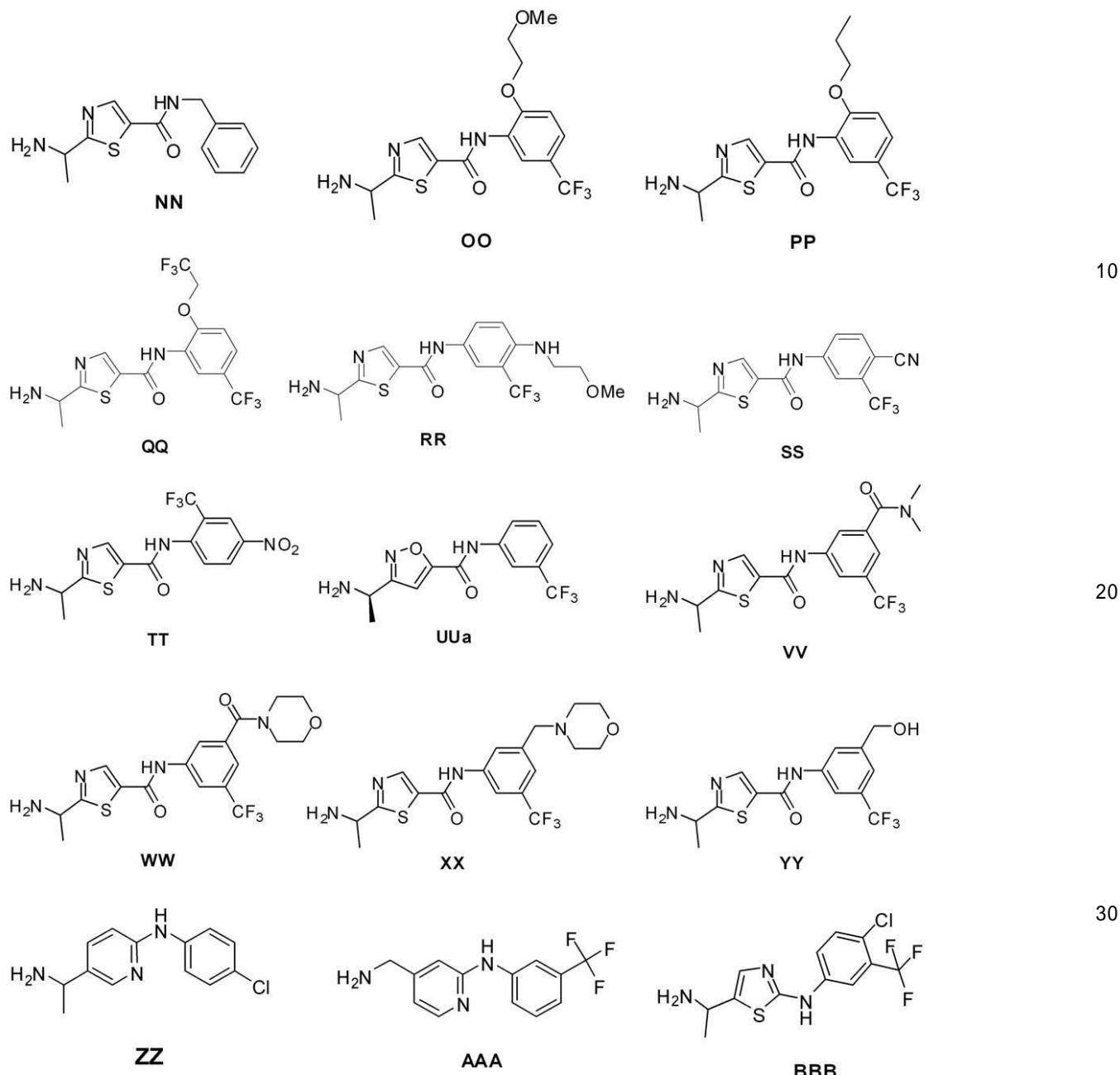


30



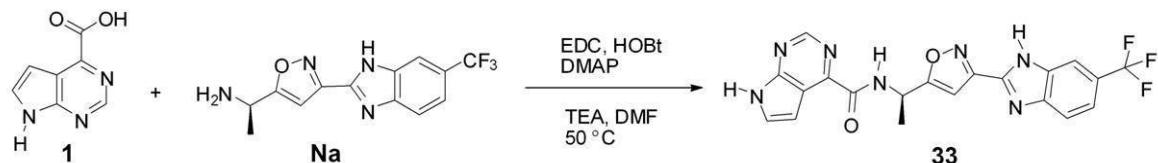
40

【化 9 9 - 3】



【化 1 0 0】

スキーム 33.



【0 3 3 5】

(化合物 33 の合成)

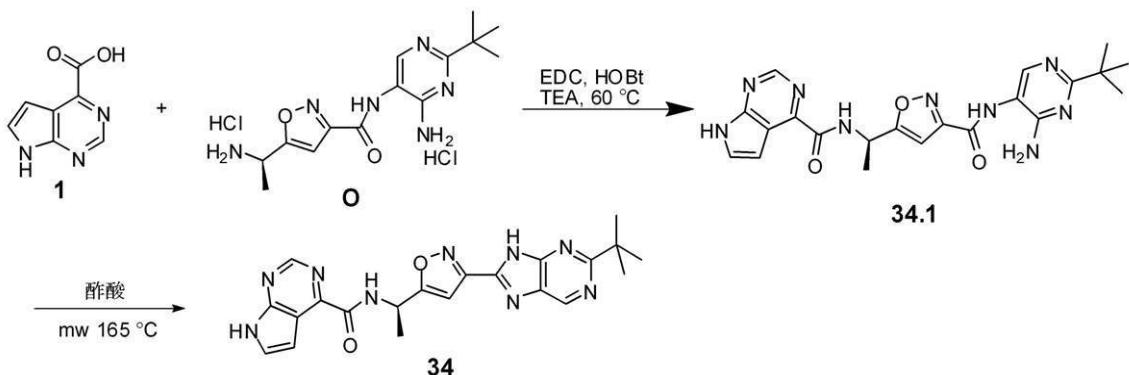
DMF 中の化合物 1 (60 mg, 0.4 mmol)、EDC (100 mg, 0.55 mmol)、HOBT (74 mg, 0.55 mmol)、DMAP (2 mg, 0.02 mmol) およびトリエチルアミン (200 µL, 1 mmol) の混合物に、化合物 Na (120 mg, 0.40 mmol) を加えた。その反応混合物を、3 時間、50 °C で攪拌した

50

。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO_3 、次いで、1Nの HCl で洗浄した。その溶媒を取り除き、残渣を HPLC により精製し、化合物 33 (22 mg) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, MeOD-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (br. d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (q, $J = 7.4$, 1H), 1.63 (d, $J = 7.1$, 3H)。MS m/z 442 [M+1]⁺。

【化 1 0 1 】

スキーム 34.



【 0 3 3 6 】

(化合物 3-4 . 1 の合成)

D M F 中の化合物 1 (6 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) 、 E D C (1 0 6 m g , 0 . 5 5 m m o l) 、 H O B t (7 4 m g , 0 . 5 5 m m o l) 、 D M F (1 m L , 0 . 0 1 m o l) 、 およびトリエチルアミン (2 0 0 μ L , 1 m m o l) の混合物を 6 0 まで加熱した。 1 0 分後、化合物 O (1 2 0 m g , 0 . 4 0 m m o l) を加え、その反応混合物を 5 0 で攪拌した。 2 時間後、その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 N a H C O₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、濃縮して化合物 3 4 . 1 を得た。 M S m / z 4 5 0 [M + 1]⁺ .

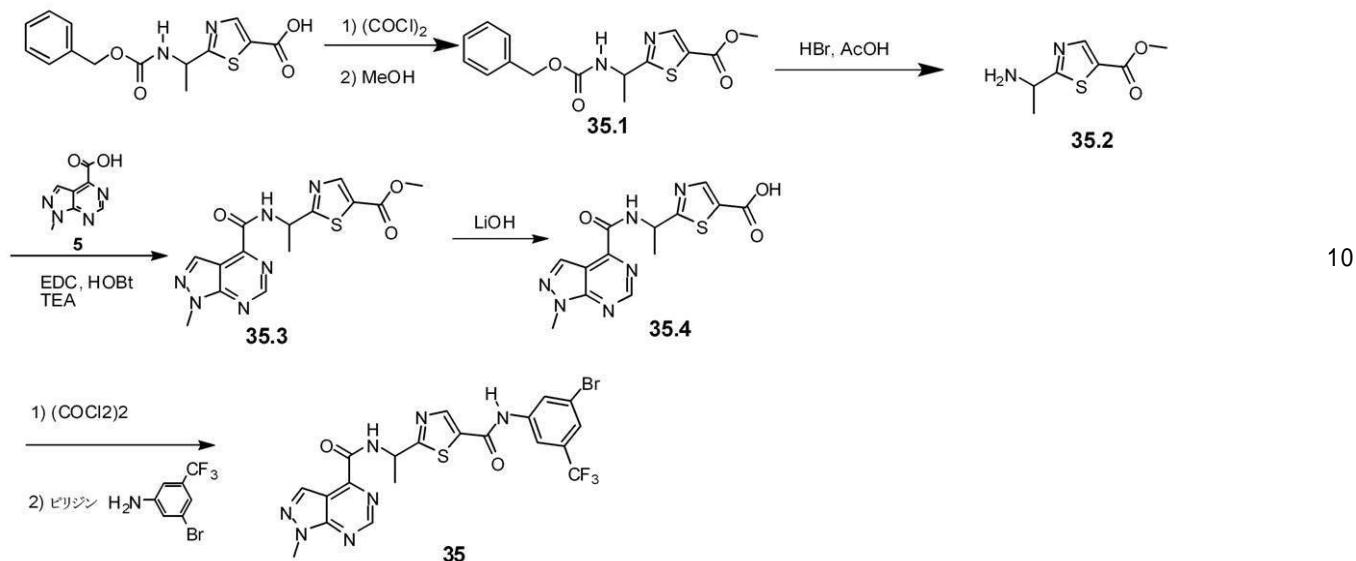
【 0 3 3 7 】

(化合物 3 4 の合成)

化合物 3-4 を酢酸 (2.5 mL, 0.044 mol) に溶解し、電子レンジで 30 分間、165 °C で加熱した。その溶媒を真空中で取り除いた。粗固体を SiO₂ に予め吸着させ、小さなシリカ栓を通して溶出させ (ジクロロメタンから EtOAc)、化合物 3-4 (5.8 mg) を黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.27 (br. s, 1 H), 12.43 (s, 1 H), 9.65 (d, J = 8.5 Hz), 9.15 (br. s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.77 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.05 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 5.54 (quint., J = 7.6 Hz, 1 H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.42 (s, 1 H). MS m/z 432 [M + 1]⁺.

【化102】

スキーム 35.



【0338】

(化合物35.1の合成)

アセトニトリル(100mL)中の化合物D.3(10g, 33mmol)、塩化オキサリル(5.52mL, 65.3mmol)およびDMF(200μL)の溶液を、室温で攪拌した。1時間後、MeOH(100mL)を加え、その反応物を得た。1.5時間後、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣を、DCM中に取り、これを、次いで、(飽和NaHCO₃)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、化合物35.1(10.4g, 99%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) : 8.28(s, 1H), 7.38(s, 5H), 5.4-5.5(m, 1H), 5.15(s, 2H), 3.9(s, 3H), 1.7-1.6(d, 3H). MS m/z 321 [M+1]⁺.

【0339】

(化合物35.2の合成)

酢酸(100mL)中の化合物35.1(8.89g, 27.7mmol)および4Mの臭化水素の混合物を、4時間、40℃で攪拌した。オレンジ色の溶液を減圧下で乾燥させた。その混合物を、130mLの水に溶解し、55mLに分けた酢酸エチルで3回洗浄した。水相を氷水浴中で0℃まで冷却し、7.5mLの50%のNaOHで塩基性にし、これを、次いで、クロロホルムで3回(各々およそ80mL)抽出した。オレンジ色の層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、化合物35.2(2.75g, 53%)を灰色がかった固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 8.30(s, 1H), 4.21(q, J = 6.7Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 1.38(d, J = 6.8Hz, 3H). MS m/z 187 [M+1]⁺.

【0340】

(化合物35.3の合成)

アセトニトリル(49mL)中の化合物5(3.2g, 18mmol)、HOBT(1g, 8mmol)、化合物35.2(3.36g, 18mmol)の混合物を攪拌した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(4.9g, 26mmol)を次いで、その反応物に加えた。5時間後、その反応物を希釈し(DCM 80mL)、洗浄し(NaHCO₃、次いで0.5NのHCl)、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、化合物35.3(5.69g)を灰色がかった固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.01(d, J = 8.1Hz, 1H), 9.20(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.38(s, 1H), 5.58-5

. 4 . 8 (m , 1 H) , 4 . 1 2 (s , 3 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 1 . 7 2 (d , J = 7 . 1 H z , 3 H) . M S m / z 3 4 7 [M + 1] ^ + .

【0341】

(化合物35.4の合成)

化合物35.3 (1.4 g, 4.1 mmol)、THF (41 mL)、ならびに1MのLiOH (4 mL)およびMeOH (2 mL)の混合物を16時間、攪拌した。別の半分の当量のLiOH (2 mL)を加え、その反応物を、さらに16時間、攪拌した。その溶媒を真空中で取り除き、残渣を水中に取った。その溶液を、酸性にし (1NのHCl)、抽出した (EtOAc)。有機層を真空中で取り除き、淡黄色の固体として得た (1.43 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) = 9.05 (s, 1 H), 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 5.72 - 5.62 (m, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) . M S m / z 3 3 3 [M + 1] ^ + .

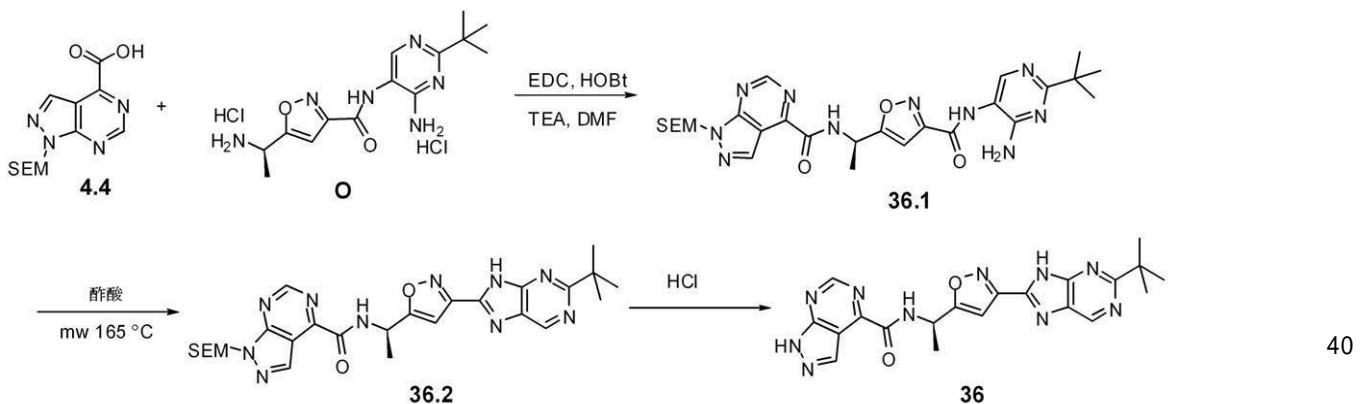
【0342】

(化合物35の合成)

MeCN (0.9 mL)中の化合物35 (100 mg, 0.3 mmol)、(COCl)₂ (51 μL, 0.6 mmol)、およびDMF (一滴)の溶液を、室温で攪拌した。1時間後、その溶媒を真空中で取り除いた。残渣をMeCNで共沸した。MeCN中の残渣の溶液を、ピリジン (243 μL)中の3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン (43 μL, 0.3 mmol)の溶液に加えた。1時間後、その溶媒を真空中で取り除いた。次いで残渣を溶解し (DCM)、次いでオレンジ色の層を洗浄し (NaHCO₃、次いで30%のHCl)、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、化合物35 (89 mg, 54%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.04 (s, 1 H), 8.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.66 (quin, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 1.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) . M S m / z 5 5 4 [M + 1] ^ + .

【化103】

スキーム 36.



【0343】

(化合物36.1の合成)

アセトニトリル (2 mL)中の化合物4.4 (300 mg, 1 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (280 mg, 1.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (40 mg, 0.3 mmol)、化合物O (293 mg, 0.961 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (335 μL, 1.92 mmol)の混合物を室温で攪拌した。1時間後、そ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、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮

30

10

20

20

30

40

40

50

した。残渣を、酢酸（5 mL, 0.09 mol）中に取り、その溶液を160°で、25分間、電子レンジで加熱した。その溶媒を取り除き、粗化合物36.1を得た。これを、さらに精製せずに用いた。

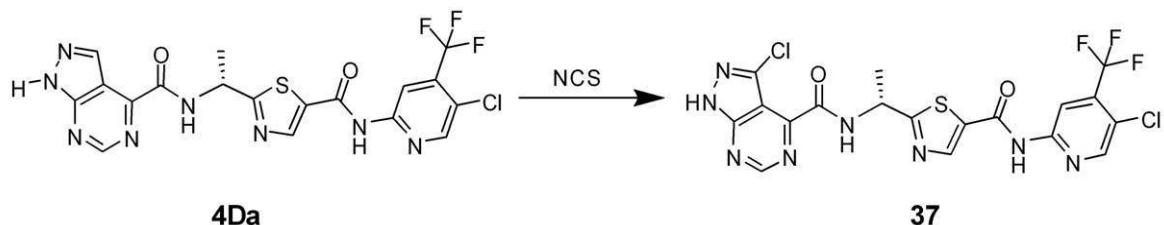
【0344】

（化合物36の合成）

1,4-ジオキサン（3 mL）中の粗化合物36.1（0.96 mmol）および4Mの塩化水素の溶液を70°で加熱した。1時間後、その溶媒を取り除き、残渣を、HPLCにより精製し、化合物36（34 mg）を灰色がかかった固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 19H). MS m/z 433 [M + 1]⁺. 10

【化104】

スキーム37.



20

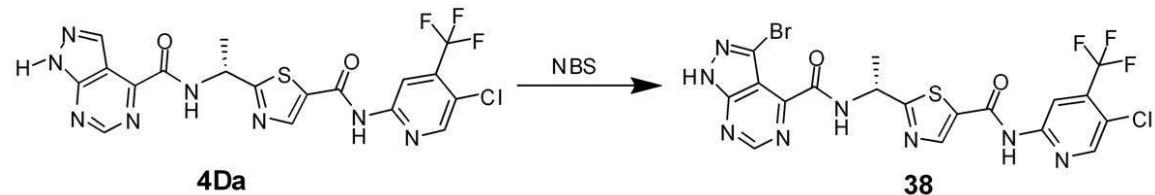
【0345】

（化合物37の合成）

アセトニトリル（500 μL）中の化合物4Da（20 mg, 0.04 mmol）およびN-クロロスクシンイミド（40 mg, 0.3 mmol）の溶液を、電子レンジで60分間、140°で加熱した。その反応混合物をMeOHで希釈し、HPLCによって精製し、化合物37（3.1 mg）を得た。¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 10.79 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.72 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z 531 [M + 1]⁺. 30

【化105】

スキーム38.



40

【0346】

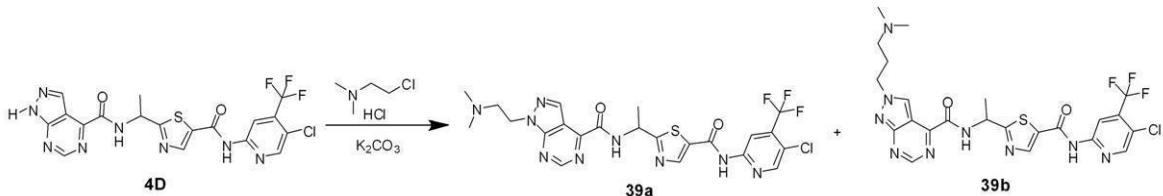
（化合物38の合成）

アセトニトリル（1 mL, 0.02 mol）中の化合物4Da（20 mg, 0.04 mmol）およびN-ブロモスクシンイミド（20 mg, 0.1 mmol）の混合物を、電子レンジで、100°で、10分間、加熱した。その反応混合物を、HPLCによって精製し、化合物38（8.4 mg）を白色の固体として得た。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 14.77 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 9.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.52 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H). 50

H), 1.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H). M S m/z 575 [M + 1]⁺.

【化106】

スキーム 39.



10

【0347】

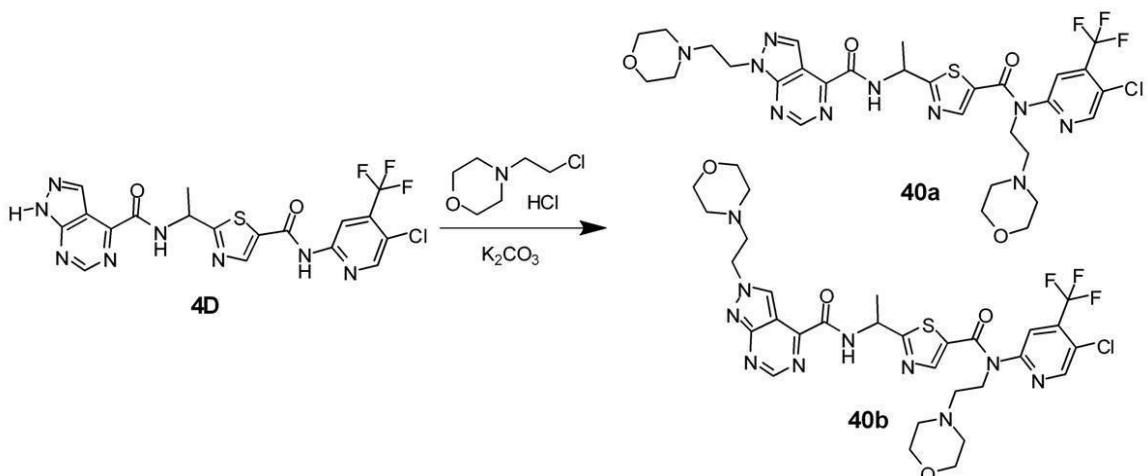
(化合物39aおよび39bの合成)

D M F (9 mL) 中の 2 - クロロ - N, N - デミチルエタンアミン塩酸塩 (210 mg, 1.4 mol)、化合物4D (600 mg, 1.0 mol)、および K₂CO₃ (834 mg, 6.04 mmol) の混合物を、一晩、加熱した (60 °C)。その反応物を濾過し、HPLC によって精製し、化合物39a および 39b を得た。化合物39a ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 11.77 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H), 10.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.54 (dq, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 6.4$, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

M S m/z 568 [M + 1]⁺。化合物39b ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d = 11.77 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 10.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 5.52 (dq, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.78 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 1.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。M S m/z 568 [M + 1]⁺。

【化107】

スキーム 40.



30

40

【0348】

(化合物40aおよび40bの合成)

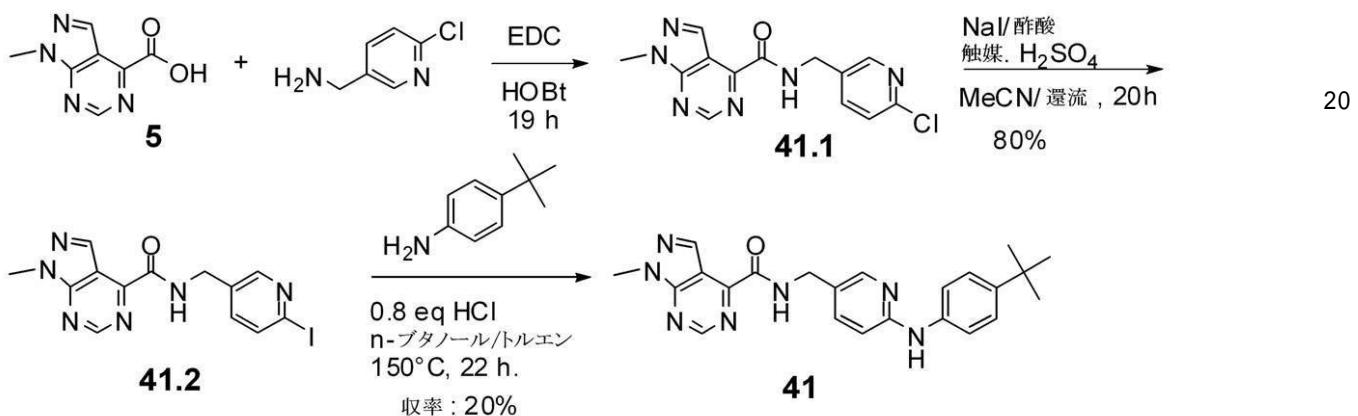
D M F (2 mL) 中の 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン - 4 - イウムクロリド (112 mg, 0.604 mmol)、化合物4D (100 mg, 0.20 mmol)、および K₂CO₃ (139 mg, 1.01 mmol) の混合物を一晩、加熱した (60 °C)。その反応混合物を濾過し、HPLC によって精製し、化合物40a (58 mg) および化

50

合物 40b (22 mg) を得た。化合物 40a ^1H NMR: (400.13 MHz, CDCl₃) 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.65 (dq, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 8H), 3.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z 723 [M + 1]⁺. 化合物 40b ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 4.95 - 4.83 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 8H), 3.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.76 (m, 4H), 1.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 723 [M + 1]⁺.

【化108】

スキーム 41.



【0349】

(化合物 41.1 の合成)

N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の化合物 5 (1.33 g, 7.5 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.760 g, 5.6 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.79 g, 9.4 mmol)、および 4 - メチルモルホリン (0.99 mL, 9.0 mmol) を加えた。この形成した茶色の溶液に、次いで、6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - メチルアミン (1.30 g, 9.0 mmol) を加えた。19 時間の攪拌後、その反応混合物を濃縮し、この溶液を室温で固体にした。この固体に、30 mL のイソプロパノールを加え、淡黄色の固体懸濁液を得た。これを、濾過により回収し、化合物 41.1 を得た。m/z 303 [M + 1]⁺.

【0350】

(化合物 41.2 の合成)

アセトニトリル (24 mL) 中の化合物 41.1 (0.60 g, 2.0 mmol)、酢酸 (0.450 mL, 7.91 mmol) およびヨウ化ナトリウム (1.33 mg, 8.91 mmol) の懸濁液に、硫酸を加えた (0.042 mL, 0.792 mmol)。その反応混合物を、70 時間、90°C で還流し、その粗生成物を、分取 - HPLC により精製し、化合物 41.2 (620 mg, 80%) を得た。m/z 395 [M + 1]⁺.

【0351】

(化合物 41 の合成)

反応バイアルに、化合物 41.2 (20 mg, 0.04 mmol)、4 - tert - ブチル - フェニルアミン (0.026 mL, 0.166 mmol)、1 - ブタノール (2.

10

20

30

40

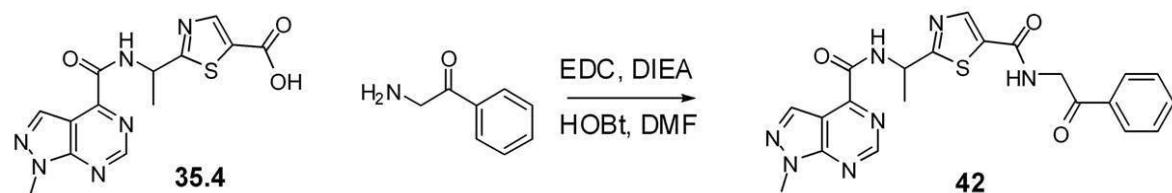
50

0 mL)、トルエン(1.0 mL)および1,4-ジオキサン(0.0083 mL, 0.03 mmol)中の4MのHClを入れた。22時間、150で攪拌した後、その粗物質を、分取-HPLCにより精製し、化合物41(3 mg, 20%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.70 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); m/z 416 [M + 1]⁺.

【化109】

10

スキーム42.



【0352】

20

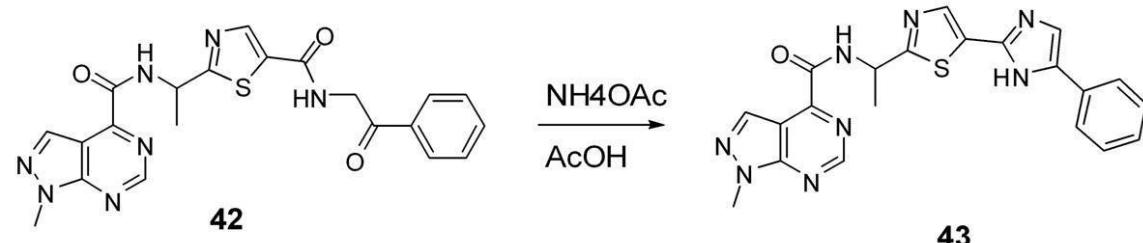
(化合物42の合成)

化合物35.4(40 mg, 0.120 mmol)、2-アミノ-1-フェニルエタノンHCl(22.7 mg, 0.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(16 mg, 0.1204 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に加えて反応させた。得られた溶液を、室温で5分間攪拌し、その後、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(28 mg, 0.14 mmol)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(16 mg, 0.12 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、16時間、室温で攪拌した。その反応混合物を、50 mLのEtOAcで希釈し、水で3回、ブラインで1回洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で取り除いた。残渣をEtOAcに取り、SiO₂栓を通して濾過し、EtOAcで溶出し、50 mgの化合物42を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD) = 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 5.53 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【化110】

スキーム43.



40

【0353】

(化合物43の合成)

5 mLのマイクロ波反応バイアルにおいて、化合物42(50 mg, 0.11 mmol)および酢酸アンモニウム(43 mg, 0.56 mmol)を酢酸(2.0 mL)中に取った。その反応物を密閉し、次いで、その反応物を200ワット、175、15分間、電子レンジにかけた。その反応混合物を冷却した後、50 mLの飽和Na₂CO₃および

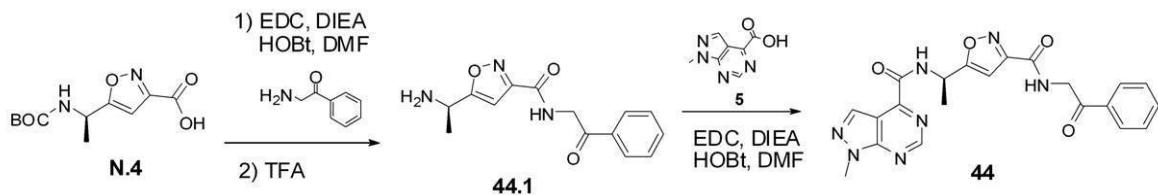
50

75 mL の EtOAc でクエンチした。その反応混合物を、次いで、Na₂CO₃ で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。その溶媒を回転濃縮 (rotovape) させ、黄色の油状物を得た。その黄色の油状物を、次いで、分取逆相 HPLC (10% ~ 90% の CH₃CN / 水 0.1% の TFA) で精製し、15 mg の化合物 43 を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) = 9.05 - 9.01 (m, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.59 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H) MS m/z 431 [M + 1]⁺.

【化 111】

10

スキーム 44.



【0354】

20

(化合物 44.1 の合成)

10 mL のバイアルにおいて、化合物 N.4 (136 mg, 0.530 mmol)、2-アミノ-1-フェニルエタノン HC1 (100 mg, 0.58 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (72 mg, 0.53 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (92 μL, 0.530 mmol) を、N,N-アイメチルホルムアミド (N,N-aimethylformamide) (5 mL) 中に取り、その後、N-(3-アイメチルアミノプロピル (aimethylaminopropyl)) - N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (122 mg, 0.636 mmol) 中に取った。得られた反応混合物を、次いで、16 時間、室温で、攪拌した。16 時間後、その反応混合物を、100 mL の EtOAc で希釈し、2 × 75 mL の飽和 NaHCO₃、1 × 75 mL のブラインで洗浄し、その EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させた。その EtOAc を、次いで、真空中で取り除いた。MS m/z 317 (M - 56)⁺。残渣 (40 mg, 0.107 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (1 mL, 10 mmol) 中に取り、室温で攪拌した。3 時間後、TFA を真空中で取り除き、化合物 44.1 (21 mg) を油状物として得た。

30

【0355】

30

(化合物 44 の合成)

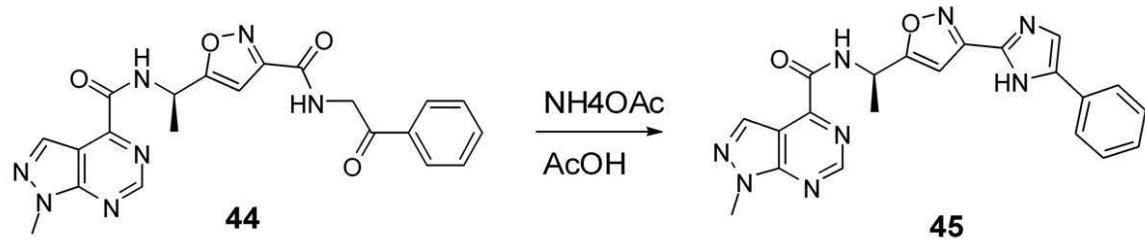
40

N-(3-ジメチルアミノプロピル) - N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.0246 g, 0.128 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL, 10 mmol) 中の化合物 44.1 (0.0210 g, 0.118 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.0144 g, 0.107 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0276 g, 0.214 mmol) の溶液に加えた。18 時間後、その反応混合物を EtOAc で希釈し、1 × 飽和 Na₂CO₃、1 × 水、1 × ブラインで洗浄し、その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。その EtOAc を真空中で取り除き、得られた残渣を MeOH で粉碎し、化合物 44 (22 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.67 (d, 3H) MS m/z 434 [M + 1]⁺.

50

【化112】

スキーム 45.



【0356】

(化合物45の合成)

5 mL のマイクロ波反応バイアルに、化合物44 (15 mg, 0.035 mmol) および酢酸アンモニウム (13 mg, 0.173 mmol) を、酢酸 (1.0 mL) 中に取った。その反応物を密閉し、室温で、5分間攪拌した。その反応物を、次いで、200ワット、175で、15分間、電子レンジにかけた。その反応物を、次いで、75 mL の EtOAc で希釈し、50 mL の飽和 Na_2CO_3 でクエンチした。オレンジ色の層を、次いで、1×35 mL の飽和 Na_2CO_3 、1×35 mL の水、および、1×20 mL のブラインで洗浄した。有機層を、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、その EtOAc を真空中で取り除いた。得られた茶色の残渣を、次いで、分取 HPLC (10%~90% の CH_3CN / 水 0.1% の TFA 酸性方法) で精製し、化合物45 (3.5 mg, 19%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.87 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.23 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.57 - 5.47 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.70 (d, 3 H) MS m/z 415 [M + 1]⁺.

【0357】

表1で提供された本発明の化合物は、対応する酸 (化合物1~32) およびアミン (化合物A~BBB) を用いて、化合物33の合成において記載したものと同様の手順によつて調製された。

【0358】

20

20

30

【表 1 - 1】

表 1

【 0 3 5 9 】

【表 1 - 2】

【 0 3 6 0 】

【表 1 - 3】

【 0 3 6 1 】

【表1-4】

番号	構造	特性データ
5Z		(d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 9 H); m/z 430 [M+1] ⁺ .
5AA		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.90 (s, 1H), 9.31 (d, $J=4$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, $J=15$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=10$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=5$ Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.58 (d, $J=5$ Hz, 3H); m/z 443 [M+1] ⁺ .
5BB		1H-NMR (DMSO-D6, 500 MHz) δ 9.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, $J=10$ Hz, 2H), 7.6 (d, $J=10$ Hz, 3H), 7.2 (d, $J=10$ Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 1.6 (s, 3H); m/z 443 [M+1] ⁺ .
5CC		1H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.19 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.43 - 5.40 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 1.74 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); m/z 431 [M+1] ⁺ .
5EE		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.49 - 9.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 2.5, 8.7$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.98 - 4.77 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.12 - 1.95 (m, 1 H), 1.94 - 1.78 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); m/z 444 [M+1] ⁺ .
5FF		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.19 - 9.12 (m, 1 H), 8.67 - 8.59 (m, 1 H), 8.43 - 8.30 (m, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.39 - 7.30 (m, 1 H), 4.76 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 4.20 - 4.05 (m, 3 H); m/z 411 [M+1] ⁺ .
5JJ		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 10.89 (s, 1H), 10.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H); m/z 540 [M+1] ⁺ .

【表1-5】

【 0 3 6 3 】

【表 1 - 6】

【 0 3 6 4 】

【表 1 - 7】

番号	構造	特性データ
13Da		MS <i>m/z</i> 555 [M+1] ⁺ .
14U		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 12.68 (bs, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 467 [M+1] ⁺ .
15U		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.48 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 481 [M+1] ⁺ .
16U		1H-NMR (DMSO-D6 + D2O, 500 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 458 [M+1] ⁺ .
17U		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.49 (s, 1H), 9.44 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 472 [M+1] ⁺ .
17Ua		1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 10.51 (br. s., 1 H), 9.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 5.69 - 5.26 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.65 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3 H) MS <i>m/z</i> 472 [M+1] ⁺ .
18D		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 12.23 (bs, 1H), 11.76 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H) 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 510 [M+1] ⁺ .
19D		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.72 (bs, 1H), 9.68 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); <i>m/z</i> 524 [M+1] ⁺ .

〔 0 3 6 5 〕

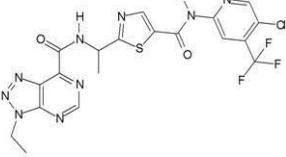
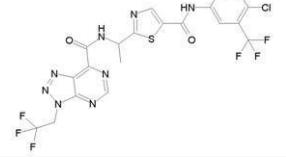
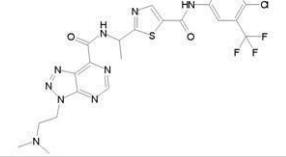
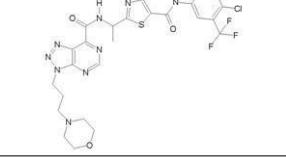
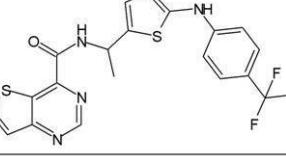
40

【表1-8】

番号	構造	特性データ
20Da		¹ H NMR (300MHz, MeOD-d ₆) δ= 8.86 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.59 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.76 (t, J = 12.3 Hz, 2 H), 3.55 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.36 - 3.31 (m, 2 H), 3.25 - 3.12 (m, 2 H), 3.03 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.35 - 2.21 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) MS m/z 637 [M+1] ⁺ .
21Da		¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₆) δ= 9.11 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 5.70 - 5.62 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) MS m/z 525 [M+1] ⁺ .
22Da		¹ H NMR (400MHz, MeOD-d ₆) δ= 9.10 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.66 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.60 (br. s., 4 H), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) MS m/z 610 [M+1] ⁺ .
23Da		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ= 8.60 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.71 (br. s., 2 H), 3.61 - 3.46 (m, 2 H), 2.99 (br. s., 3 H), 2.24 (br. s., 2 H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) MS m/z 569 [M+1] ⁺ .
24Da		¹ H NMR (300MHz, MeOD-d ₆) δ= 9.07 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 5.65 (m, 1 H), 4.01 (br. s., 4 H), 3.92 (s, 3 H), 3.68 (br. s., 4 H), 3.52 - 3.45 (m, 2 H), 3.29 - 3.05 (m, 2 H), 2.53 - 2.40 (m, 2 H), 1.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) MS m/z 638 [M+1] ⁺ .
25Da		¹ H NMR (300MHz, MeOD-d ₆) δ= 9.07 (br. s., 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 5.67 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.49 (s, 1 H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.55 - 1.35 (m, 4 H)
26D		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.98 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.64 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.72 (d, , J = 7 Hz, 3H), 1.43-1.40 (m, 1H), 0.60-0.48 (m, 4H), MS m/z 552 [M+1] ⁺ .
27D		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.77 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.40-1.23 (m, 4H); m/z 538 [M+1] ⁺ .

【0 3 6 6】

【表1-9】

番号	構造	特性データ
28D		1H-NMR (500 MHz, MeOD-d ₄): δ 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 5.72-5.71 (m, 1H), 4.91-4.83 (m, 2H), 1.85 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 525 [M+1] ⁺ .
29D		1H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.75 (s, 1H), 9.97 (d, NH), 9.49 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 6.00-5.86 (m, 2H), 5.59-5.52 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H); m/z 580 [M+1] ⁺ .
30D		1H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.77 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.70 (d, J = 7.4 Hz, 3H); m/z 569 [M+1] ⁺ .
31D		1H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.76 (s, 1H), 10.01 (d, NH), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37-3.24 (m, 10H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 624 [M] ⁺ .
32U		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.49 (s, 1H), 9.89 (d, NH), 9.44 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.51-5.40 (m, 1H), 1.64 (d, J = 8.0 Hz, 3H) MS m/z 450 [M+1] ⁺ .

【0367】

表2で提供された本発明の化合物は、対応する酸（化合物1～11）およびアミン（化合物A～Rb）を用いて、化合物15の合成において記載したものと同様の手順によって調製された。

【0368】

10

20

30

【表2】

表2

番号	構造	特性データ
1P		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.74 (s, 1 H), 9.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 3.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 5.52 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.21 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H) MS: m/z 429 [M+1] ⁺ .
5O		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.28 (s, 1 H), 9.90 (d, J = 9.1 Hz), 9.19 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.56 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 8.1 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H) MS: m/z 447 [M+1] ⁺ .
11O		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.27 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 5.84 · 5.73 (m, 1 H), 4.44 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H) MS m/z 448 [M+1] ⁺ .
5P		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.63 · 5.45 (m, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.22 · 1.18 (m, 2 H), 0.88 · 0.83 (m, 2 H) MS m/z 444 [M+1] ⁺ .

10

20

【0369】

表3で提供された本発明の化合物は、3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンが適切なアミンで置換されたことを除いて、化合物35の合成において記載したものと同様の手順によって調製された。

【0370】

【表 3 - 1】

表 3

【 0 3 7 1 】

10

20

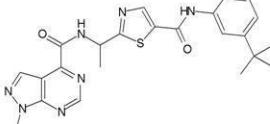
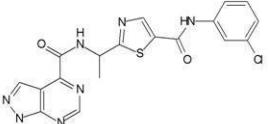
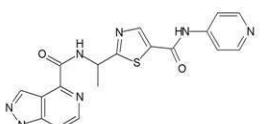
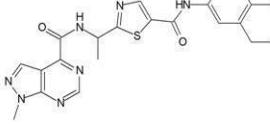
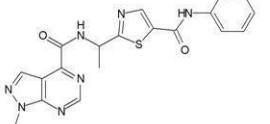
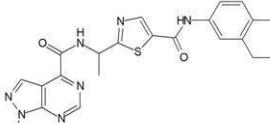
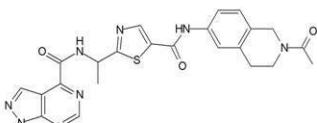
30

【表 3 - 2】

番号	構造	特性データ
51		1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 10.36 (s, 1 H), 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.61 - 5.45 (m, 1 H), 4.18 - 4.03 (m, 5 H), 3.09 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.72 (d, 3 H); m/z 491 [M+1] ⁺ .
52		1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 10.30 (s, 1 H), 9.98 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.60 - 5.45 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.27 (s, 9 H); m/z 464 [M+1] ⁺ .
53		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 - 9.17 (m, 1 H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.29 - 8.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 7.20 - 7.10 (m, 3 H), 5.55 - 5.43 (m, 1 H), 4.17 - 4.06 (m, 3 H), 3.00 - 2.90 (m, 1 H), 2.07 (ddd, J = 3.5, 6.2, 9.5 Hz, 1 H), 1.75 - 1.66 (m, 3 H), 1.34 - 1.26 (m, 1 H), 1.26 - 1.18 (m, 1 H); MS m/z 448 [M+1] ⁺ .
54		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 7H), 5.60-5.58 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 479 [M+1] ⁺ .
55		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.99 (s, 1H), 10.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.12 - 8.10 (m, 4H), 5.53-5.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H); m/z 540 [M+1] ⁺ .
56		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.50 (s, 1 H), 10.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.07 - 7.98 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.44 (m, 3 H), 5.54 (quin, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); m/z 485 [M+1] ⁺ .

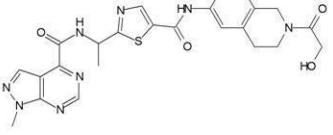
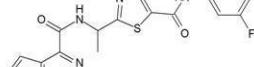
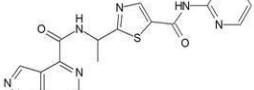
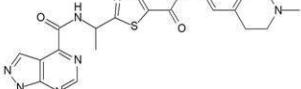
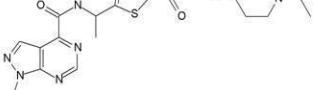
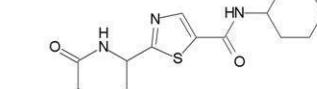
【 0 3 7 2 】

【表3-3】

番号	構造	特性データ
57		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.28 (s, 1H), 9.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84 - 0.70 (m, 4H); m/z 462 [M+1] ⁺ .
58		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.51 (s, 1H), 10.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 442 [M+1] ⁺ .
59		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.67 (s, 1H), 10.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+1] ⁺ .
60		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.33 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 5.52 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 408 [M+1] ⁺ .
61		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.97 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 463 [M+1] ⁺ .
62		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.31 (s, 1H), 9.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.50 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 2.72 - 2.49 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 505 [M+1] ⁺ .
63		1H-NMR (500 MHz, MeOD-d4): δ 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.71 - 3.70 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 521 [M+1] ⁺ .

【0 3 7 3】

【表3-4】

番号	構造	特性データ
64		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.52 (s, 1H), 10.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 426 [M+1] ⁺ .
65		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.14 (s, 1H), 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.48 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+1] ⁺ .
66		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.40 (s, 1H), 9.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.64 - 3.05 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 477 [M+1] ⁺ .
67		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.41 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.51 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.63 - 3.12 (m, 7H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.31 (q, 6H); m/z 505 [M+1] ⁺ .
68		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.68 (bs, 1H), 1.78 - 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.64 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 5H); m/z 414 [M+1] ⁺ .
69		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.47 (s, 1H), 10.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.30 (m, 2H), 5.53 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 486 [M+1] ⁺ .

【0 3 7 4】

【表3-5】

番号	構造	特性データ
70		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 10.0 Hz, 3H); m/z 447 [M+1] ⁺ .
71		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.27 (s, 1H), 9.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 422 [M+1] ⁺ .
72		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.48 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.70 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 409 [M+1] ⁺ .
73		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.84 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H); m/z 519 [M+1] ⁺ .
74		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.42 (s, 1H), 9.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 501 [M+1] ⁺ .
75		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.23 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 6H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
76		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.46 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 4H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.43 - 1.42 (m, 4H), 1.32 - 1.31 (m, 2H); m/z 505 [M+1] ⁺ .

【0 3 7 5】

【表3-6】

番号	構造	特性データ
77		¹⁰ ^{1H-NMR} (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.59 (s, 1H), 10.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 492 [M+1] ⁺ .
78		¹⁰ ^{1H-NMR} (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.20 (s, 1H), 9.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.73 - 3.72 (m, 4H), 3.07 - 3.06 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 493 [M+1] ⁺ .
79		²⁰ ^{1H-NMR} (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.34 (s, 1H), 9.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 3.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H); <i>m/z</i> 507 [M+1] ⁺ .
80		^{1H-NMR} (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.30 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) 2.82 - 2.75 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 3H); <i>m/z</i> 494 [M+1] ⁺ .
81		³⁰ ^{1H NMR} (300MHz, DMSO-d6) δ = 10.10 (s, 1H), 9.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 1.97 (quin, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (d, 3H); <i>m/z</i> 448 [M+1] ⁺ .
82		^{1H NMR} (300MHz, DMSO-d6) δ = 9.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 4H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 4.63 (sxt, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 7.9, 15.9 Hz, 2H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 6.2, 16.1 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); <i>m/z</i> 448 [M+1] ⁺ .

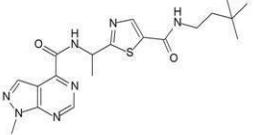
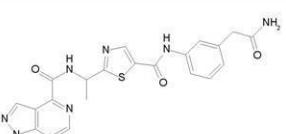
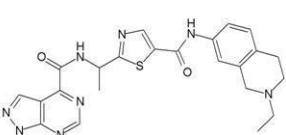
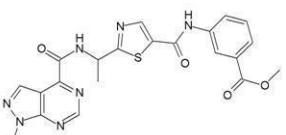
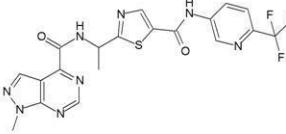
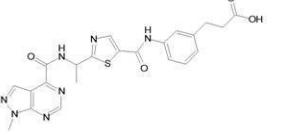
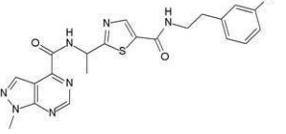
【0 3 7 6】

【表 3 - 7】

番号	構造	特性データ
83		1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 9.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.55 - 5.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.02 - 3.52 (m, 1 H), 1.99 - 0.89 (m, 12 H), 0.84 (s, 9 H); m/z 470 [M+1] ⁺ .
84		1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 9.92 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.44 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 5.56 - 5.41 (m, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 2.93 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.91 (br. s., 3 H), 1.74 - 1.51 (m, 9 H), 1.45 (d, J = 2.3 Hz, 6 H); m/z 480 [M+1] ⁺ .
85		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.28 (s, 1H), 9.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.18 (m, 6H); m/z 450 [M+1] ⁺ .
86		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 504 [M+1] ⁺ .
87		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.94 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 479 [M+1] ⁺ .
88		1H-NMR (500 MHz, MeOD-d4): δ 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.83 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
89		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.04 (s, 1H), 9.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.19 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 1.71 (d, 3H), 1.18 (s, 9H); m/z 477 [M+1] ⁺ .

【 0 3 7 7 】

【表3-8】

番号	構造	特性データ
90		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.42-1.38 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); m/z 416 [M+1] ⁺ .
91		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.35 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 465 [M+1] ⁺ .
92		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.41 (s, 1H), 9.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H); m/z 491 [M+1] ⁺ .
93		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.56 (s, 1H), 10.00 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
94		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.89 (s, 1H), 10.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 477 [M+1] ⁺ .
95		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 12.05 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 4H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 480 [M+1] ⁺ .
96		1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 470 [M+1] ⁺ .

【0 3 7 8】

10

20

30

40

【表3-9】

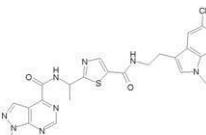
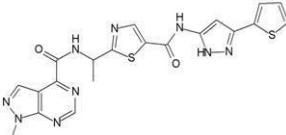
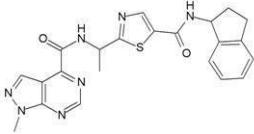
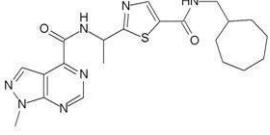
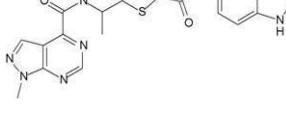
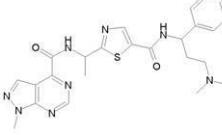
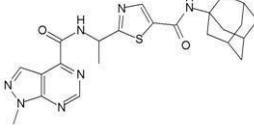
番号	構造	特性データ
97		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 470 [M+1] ⁺ .
98		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.36 (s, 1H), 9.98 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 480 [M+1] ⁺ .
99		¹ H-NMR (DMSO-D6+D2O, 500 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 451 [M+1] ⁺ .
100		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 5H), 5.54-5.50 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 436 [M+1] ⁺ .
101		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.47-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
102		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.80 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 3H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 1.70 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
103		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H); m/z 464 [M+1] ⁺ .

【表3-10】

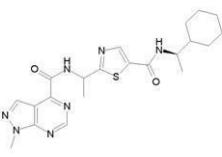
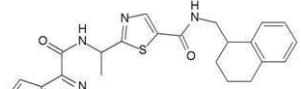
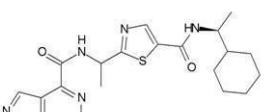
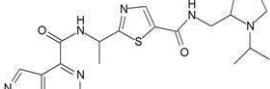
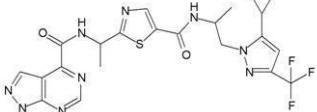
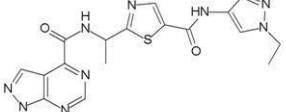
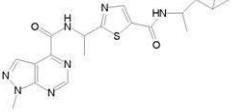
番号	構造	特性データ
104		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.1-0.9 (m, 3H); m/z 444 [M+1] ⁺ .
105		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.94 (d, NH), 9.44 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 10H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 498 [M+1] ⁺ .
106		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 454 [M+1] ⁺ .
107		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H); m/z 471 [M+1] ⁺ .
108		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.69 (s, 1H), 9.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 488.7 [M+1] ⁺ .
109		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.35 (s, 1H), 9.94 (d, NH), 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 552 [M+1] ⁺ .

【0380】

【表3-11】

番号	構造	特性データ
110		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 523 [M+1] ⁺ .
111		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.09 (d, NH), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 480 [M+1] ⁺ .
112		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 10.10 (s, 1H), 9.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 1.97 (quin, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (d, 3H); m/z 448 [M+1] ⁺ .
113		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63-1.10 (m, 13H); m/z 442 [M+1] ⁺ .
114		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.94-9.92 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03 (d, NH), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 493 [M+1] ⁺ .
115		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.00 (s, 8H), 1.67-1.61 (m, 9H); m/z 466 [M+1] ⁺ .
116		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.76-3.71 (q, 1H), 1.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67-1.58 (m, 6H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.07-1.06 (m, 5H), 0.98-0.92 (m, 3H); m/z 442 [M+1] ⁺ .

【表3-12】

番号	構造	特性データ
117		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 9.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.18-7.05 (m, 4H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7 Hz, 3H); m/z 476 [M+1] ⁺ .
118		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.76-3.71 (q, 1H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.07-1.06 (m, 5H), 0.98-0.92 (m, 3H); m/z 442 [M+1] ⁺ .
119		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.94 (d, NH), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 4H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.61-1.59 (m, 6H), 1.05-0.95 (m, 6H); m/z 457 [M+1] ⁺ .
120		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ = 9.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.97-1.98 (m, 1H), 1.68 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92-0.91 (m, 2H), 0.67-0.66 (m, 2H); m/z 548 [M+1] ⁺ .
121		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.55 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34-1.31 (m, 3H); m/z 426 [M+1] ⁺ .
122		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 5.47-5.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.67 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.55-1.10 (m, 11H); m/z 454 [M+1] ⁺ .
123		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.69 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 4H); m/z 544 [M+1] ⁺ .

【0382】

【表3-13】

番号	構造	特性データ
124		¹ H-NMR (500 MHz, MeOD-d4): δ 9.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H); m/z 498 [M+1] ⁺ .
125		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, NH), 8.26 (s, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 9H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z 482 [M+1] ⁺ .
126		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.09 (d, NH), 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.57-5.56 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H); m/z 438 [M+1] ⁺ .
127		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 9.93 (d, NH), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (d, NH), 8.19 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H); m/z 522 [M+1] ⁺ .
128		¹ H-NMR (500 MHz, MeOD-d4): δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.84 (d, J = 5.0 Hz, 3H); m/z 476 [M+1] ⁺ .
129		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 10.37 (s, 1H), 9.93 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.63 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.5 Hz, 3H); m/z 489 [M+1] ⁺ .

【0383】

表4で提供された本発明の化合物は、4-(2-クロロエチル)モルホリン-4-イウムクロリドが適切な塩化アルキルで置換されたことを除いて、化合物39の合成において記載したものと同様の手順によって調製された。

【0384】

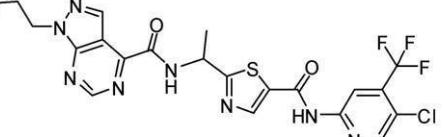
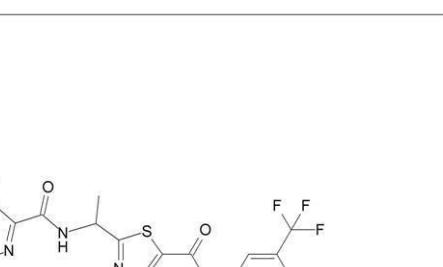
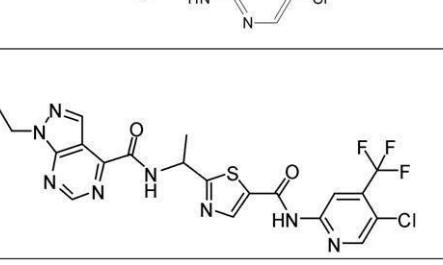
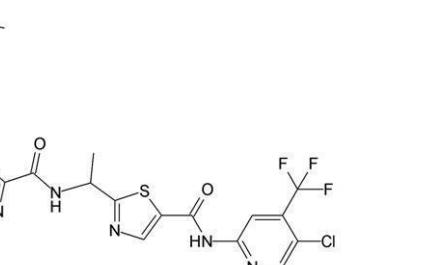
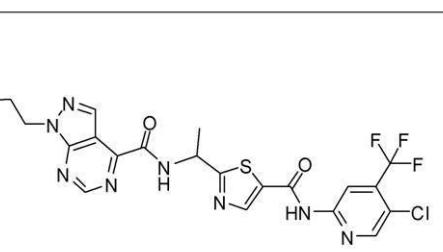
10

20

30

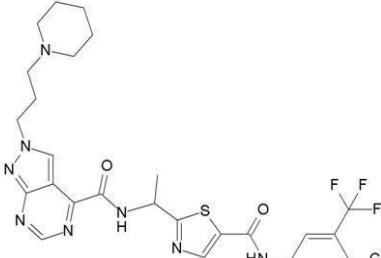
【表 4 - 1】

表 4

番号	構造	特性データ
132		¹ H NMR: (400.13 MHz, CDCl ₃) δ = 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.73, (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.69 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 5.87 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.27 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (m, 4H), 1.87 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 610 [M+1] ⁺ .
133		1H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 9.28 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.65 (dq, <i>J</i> = 7.0, 8.1 Hz, 2H), 4.99 (br. s., 2H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.87 (br. s., 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)
134		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.53 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.05 (quin, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 582 [M+1] ⁺ .
135		1H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (br. s., 7H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 582 [M+1] ⁺ .
136		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 10.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.53 (dq, <i>J</i> = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 2.31 (t, <i>J</i> = 7.0, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.06 (quint, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2), 1.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.32 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 622 [M+1] ⁺ .

【 0 3 8 5 】

【表4-2】

番号	構造	特性データ
137		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 5.60 - 5.44 (m, 1 H), 4.60 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.33 - 2.21 (m, 6 H), 2.12 (m, 2 H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.44 (m, 4 H), 1.33 (m, 2 H) MS m/z 622 [M+1] ⁺ .

【0386】

本発明のさらなる化合物を、一般的なスキームXに従って調製してもよい。このような化合物を以下の表5に記載する。

【0387】

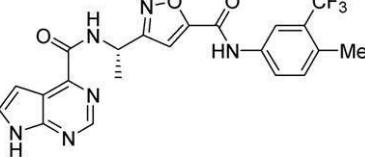
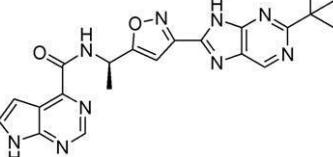
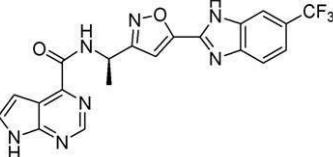
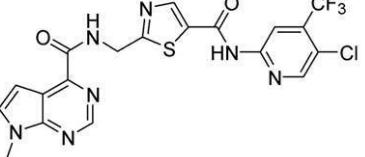
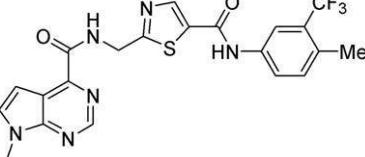
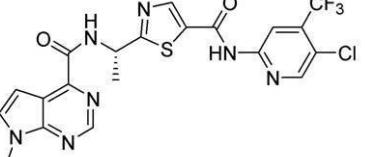
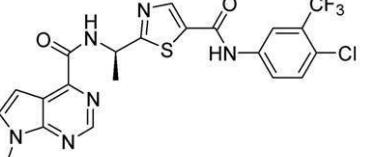
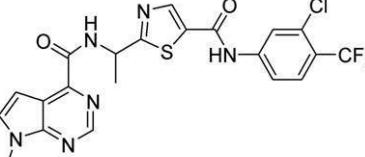
【表 5 - 1】

表 5

追加化合物					
1A		1C			
1Da		1Db			10
1Ea		1Eb			
1F		1G			20
1H		1I			
1J		1K			30
1L		1Ma			

【0 3 8 8】

【表 5 - 2】

追加化合物		
1Mb		1Nb
1O		1Q
1Ra		1Rb
2A		2B
2C		2D
2Db		2E
2Ea		2Eb
2F		2G

【 0 3 8 9 】

10

20

30

40

【表 5 - 3】

追加化合物			
2H		2I	
2J		2K	
2L		2Ma	
2Mb		2Na	
2Nb		2O	
2P		2Q	
2Ra		2Rb	

【 0 3 9 0 】

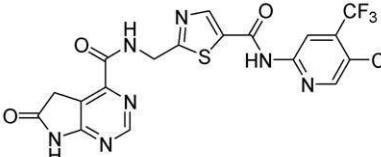
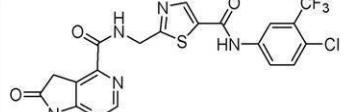
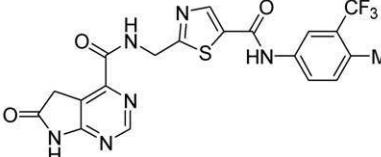
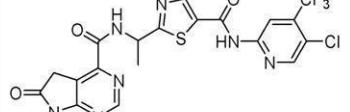
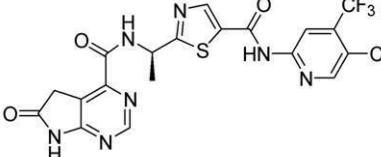
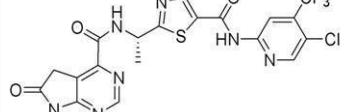
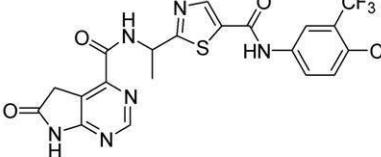
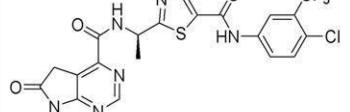
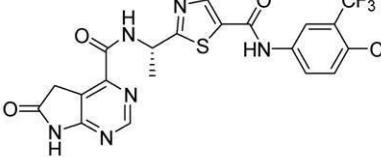
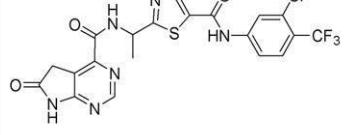
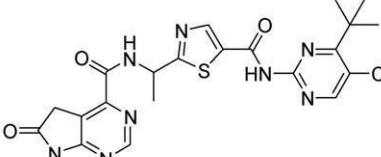
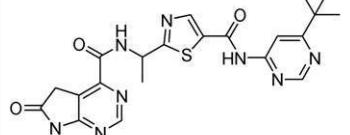
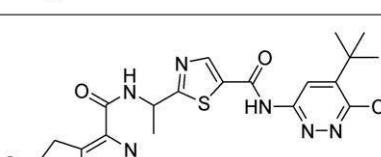
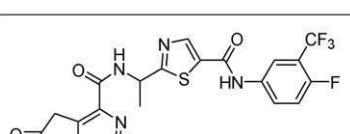
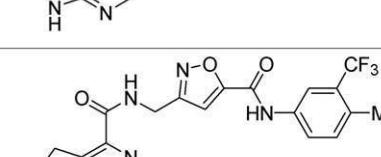
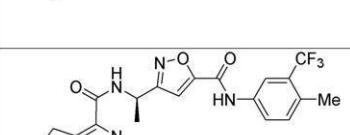
10

20

30

40

【表 5 - 4】

追加化合物			
3A		3B	
3C		3D	
3Da		3Db	
3E		3Ea	
3Eb		3F	
3H		3I	
3J		3K	
3L		3Ma	

10

20

30

40

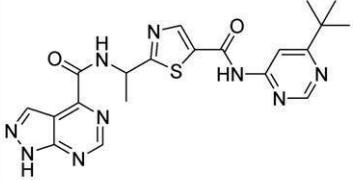
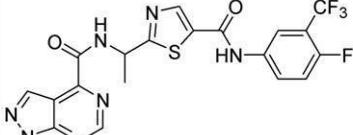
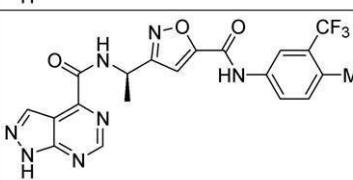
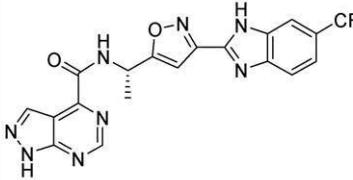
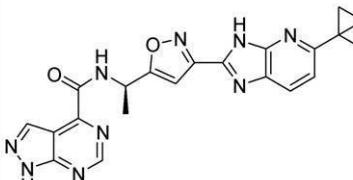
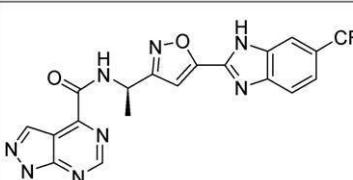
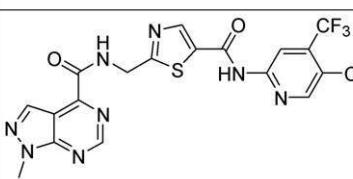
【0 3 9 1】

【表 5 - 5】

追加化合物			
3Nb		3O	
3P		3Q	
3Ra		3Rb	
4B		4C	
4D		4Db	
4Ea		4Eb	
4G		4H	

【0 3 9 2】

【表 5 - 6】

追加化合物		
4I		4J
4K		4L
4Ma		4Mb
4Nb		4O
4P		4Q
4Ra		4Rb
5A		5B

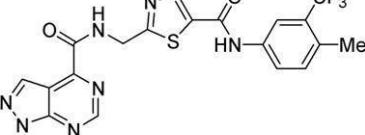
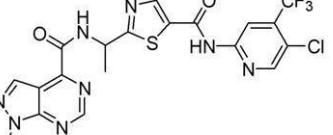
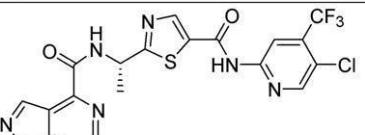
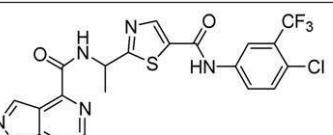
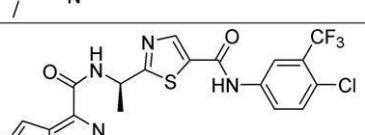
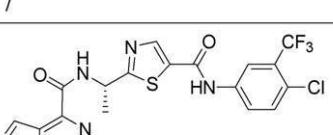
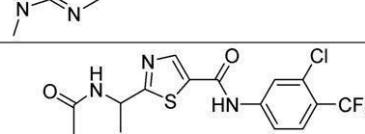
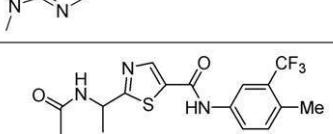
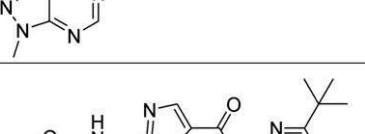
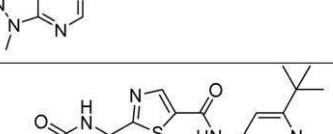
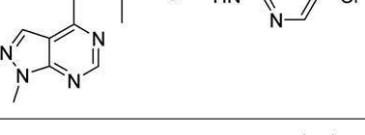
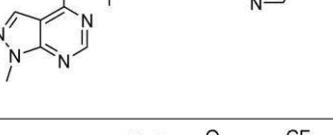
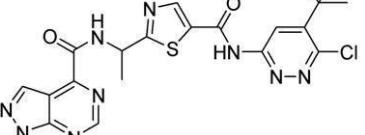
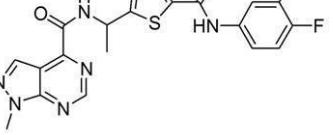
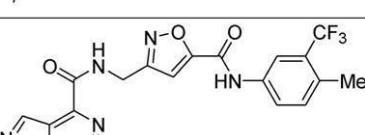
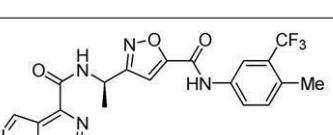
【0 3 9 3】

10

20

30

【表 5 - 7】

追加化合物			
5C		5D	
5Db		5E	
5Ea		5Eb	
5F		5G	
5H		5I	
5J		5K	
5L		5Ma	
5Mb		5Na	

【0 3 9 4】

【表 5 - 8】

追加化合物			
5Nb		5O	
5P		5Q	
5Ra		5Rb	
6A		6B	
6C		6D	
6Db		6E	
6Ea		6Eb	
6F		6G	

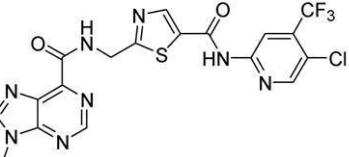
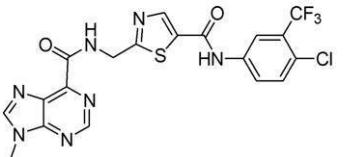
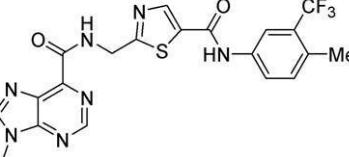
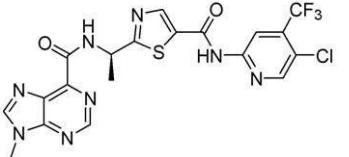
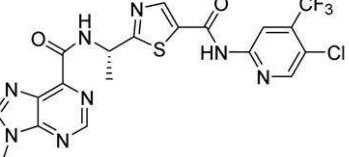
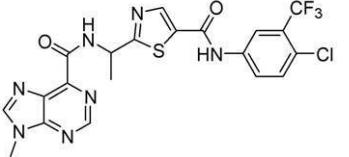
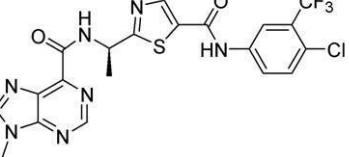
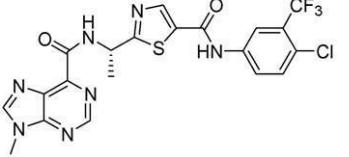
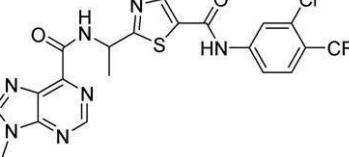
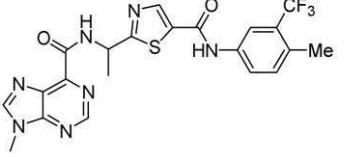
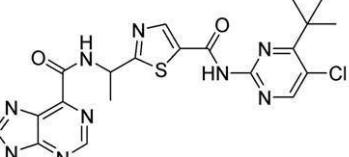
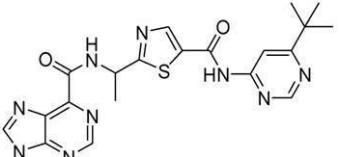
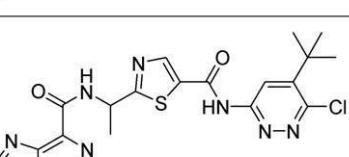
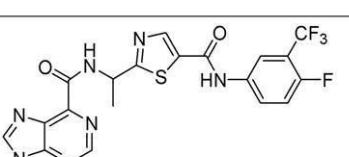
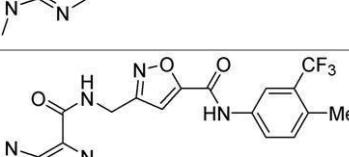
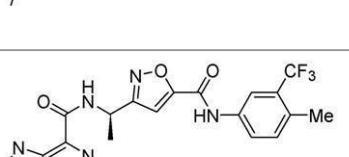
【 0 3 9 5 】

【表 5 - 9】

追加化合物		
6H		
6I		10
6J		
6K		
6L		
6Ma		20
6Mb		
6Na		
6Nb		
6O		
6P		30
6Q		
6Ra		
6Rb		40

【0 3 9 6】

【表 5 - 10】

追加化合物			
8A		8B	
8C		8Da	
8Db		8E	
8Ea		8Eb	
8F		8G	
8H		8I	
8J		8K	
8L		8Ma	

【0 3 9 7】

【表 5 - 1 1】

追加化合物			
8Mb		8Na	
8Nb		8O	
8P		8Q	
8Ra		8Rb	
9A		9B	
9C		9Da	
9Db		9E	
9Ea		9Eb	

【0 3 9 8】

【表 5 - 1 2】

追加化合物		
9F		9G
9H		9I
9J		9K
9L		9Ma
9Mb		9Na
9Nb		9O
9P		9Q
9Ra		9Rb

【0 3 9 9】

【表 5 - 1 3】

追加化合物	
10A	
10B	
10C	
10Da	
10E	
10Eb	
10F	
10G	
10H	
10I	
10J	
10K	
10L	
10Ma	

10

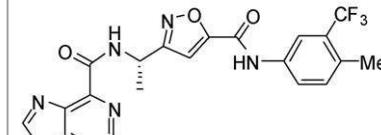
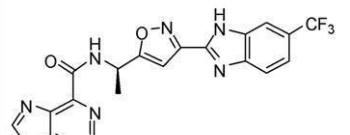
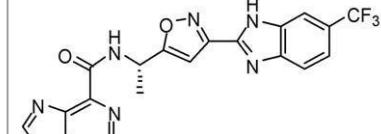
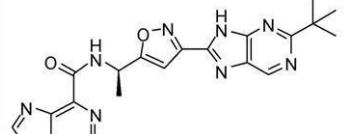
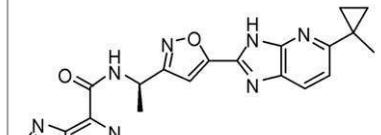
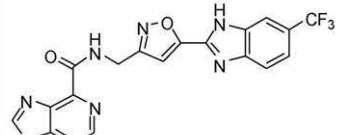
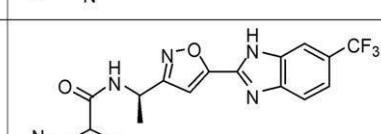
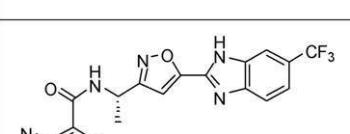
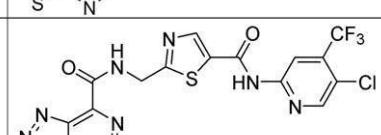
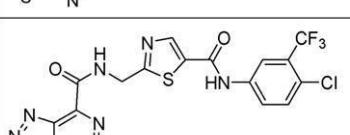
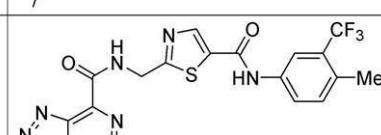
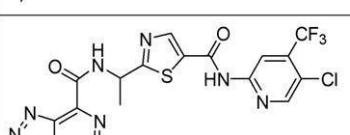
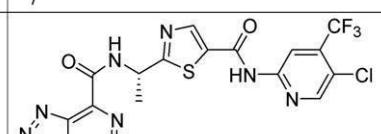
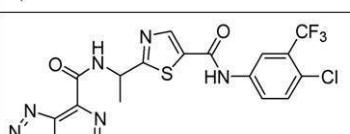
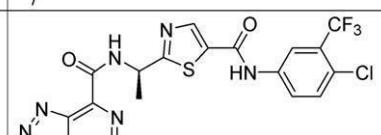
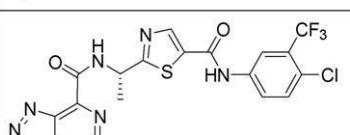
20

30

40

【0 4 0 0】

【表 5 - 1 4】

追加化合物			
10Mb		10Na	
10Nb		10O	
10P		10Q	
10Ra		10Rb	
11A		11B	
11C		11D	
11Db		11E	
11Ea		11Eb	

【0 4 0 1】

【表 5 - 15】

追加化合物	
11F	
11G	
11H	
11I	
11J	
11K	
11L	
11Ma	
11Mb	
11Na	
11Nb	
11O	
11P	
11Q	

【0 4 0 2】

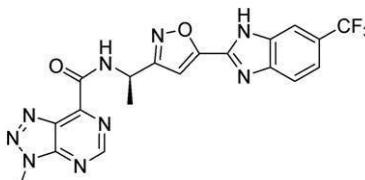
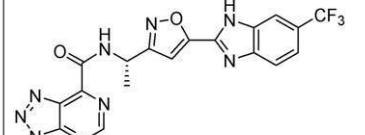
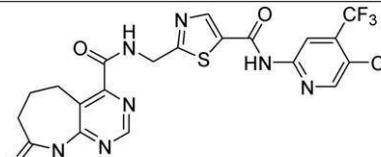
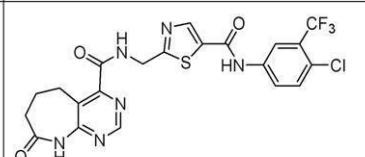
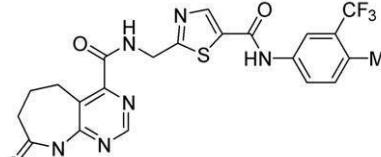
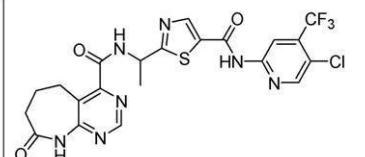
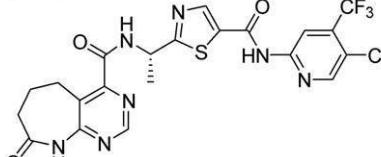
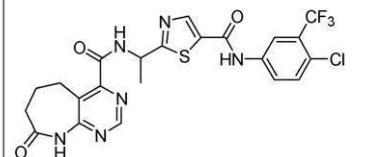
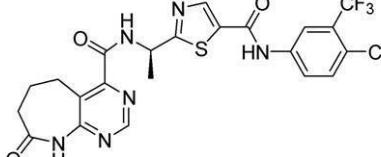
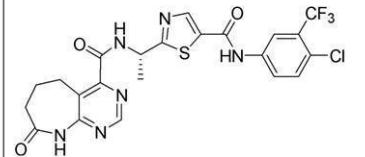
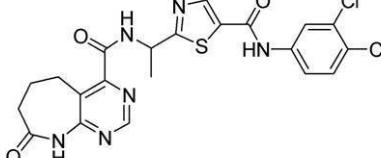
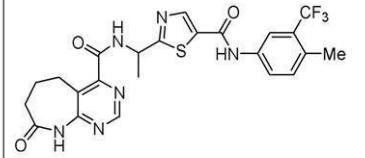
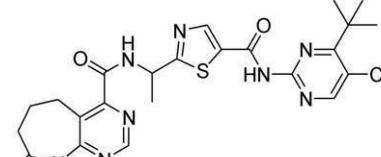
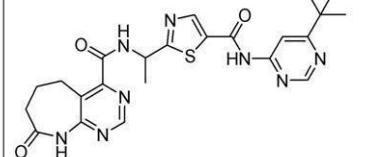
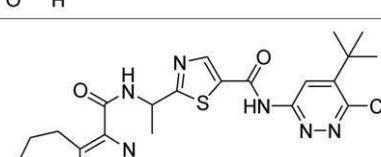
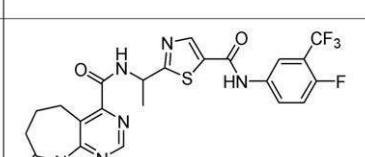
10

20

30

40

【表5-16】

追加化合物	
11Ra	
11Rb	
12A	
12B	
12C	
12D	
12Db	
12E	
12Ea	
12Eb	
12F	
12G	
12H	
12I	
12J	
12K	

【0 4 0 3】

10

20

30

40

【表 5 - 17】

追加化合物			
12L		12Ma	
12Mb		12Na	
12Nb		12O	
12P		12Q	
12Ra		12Rb	
13A		13B	
13C		13D	
13Db		13E	

10

20

30

40

【0404】

【表 5 - 1 8】

追加化合物		
13Ea		13Eb
13F		13G
13H		13I
13J		13K
13L		13Ma
13Mb		13Na
13Nb		13O

10

20

30

【0 4 0 5】

【表5-19】

追加化合物				
13P		13Q		10
13Ra		13Rb		20

【0406】

(生物学的アッセイ)

(1) 生化学 F R E T アッセイ

WT - B - R a f の酵素活性を阻害する分子の能力を定量化するための方法として、野生型 (WT) B - R a f による M E K のリン酸化反応を測定するための方法を利用した。

【0407】

以下に記載するアッセイ方法において、以下の定義を適用する：

「 H E P E S 」とは、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸をいう；

「 M E K 」とは、マイトジエンによって活性化された細胞外シグナル関連キナーゼキナーゼをいう；

「 D T T 」とは、ジチオスレイトールをいう；

「 A P C 」とは、アロフィコシアニンをいう；

「 T R - F R E T 」とは、時間分解蛍光エネルギー移動をいう；

「 P B S 」とは、リン酸緩衝生理食塩水をいう；

「 P M S F 」とは、フェニルメチルスルホニアミドをいう；

「 B S A 」とは、ウシ血清アルブミンをいう。

30

【0408】

【表6】

表 6. 試薬

30

40

名前	単位/量	供給源	カタログ番号	保存
ビオチン-MEK1 (15:1)	DB021505 767 µg/mL (10.8 µM)	Biogen Idec.	会社内	-80 °C
ATP	10 mM, 500 µl	GibcoBRL	8330-019	-20 °C
B-Raf(WT)	12 µg/480 µl 54% 純粋 (2.1 µM)	Upstate	14-530M	-80 °C
DMSO	100%	Fisher	D128-500	RT
ストレプトアビシン アロフィコシアニン (SA-APC)	14.8 µMSA (2.20 mg/ml)	Prozyme	PJ25S	暗所で 4 °C
ポリクローナル 抗ホスホ MEK1/2(Ser 217/221) 抗体	265 µg/ml (1.8 µM)	Cell Signaling Technologies Inc.	9121	-20 °C
Lance Eu-W1024 抗ウサギ IgG	880 µg/ml (5.5 µM)	PerkinElmer	AD083	4 °C
LANCE 10X 検出緩衝液	N/A	PerkinElmer	CR97-100	4 °C
TBS 中のスーパーブロック	N/A	Pierce	37535	4 °C

【0409】

【表7】

表 7. 緩衝液

マスター緩衝液	保存
50 mM Hepes, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl ₂	4 °C
1 M ジチオスレイトール(DTT)	150 μl のアリコート中に-20 °C
1 M MnCl ₂	4 °C
20% BSA, 0.002% アジ化ナトリウム	4 °C
20% Tween-20	室温(~25 °C)
dH ₂ O 中の 1 M EDTA	室温 (~25 °C)

10

【0410】

設備および材料: Analyst AD, LJL Biosystems, ID1615; 96 ウエル 1 / 2 エリアブラックポリスチレン (Area Blacki Polystyrene) プレート。Costar 3694。

アッセイプロトコル:

1. 10 μL の 4 . 5 × B - Raf WT を加えた。
2. 10 μL の 4 . 5 × 試験化合物 / DMSO を加えた。
3. 25 μL の 1 . 8 × ATP / ビオチン-MEK の混合物を加えた。
4. 90 分間室温でインキュベートした。
5. 反応を停止するために 5 μL の 150 mM の EDTA を加えた (15 mM の最終濃度; 停止した反応の最終容積は 50 μl である)。
6. 50 μL の 2 × 検出試薬 (SA - APC、抗 p - MEK1 / 2、Eu - 抗ウサギ IgG) を加えた。
7. 90 分間室温でインキュベートした。
8. Analyst で計測した。

【0411】

【表8】

30

表 8.

キナーゼ反応のために使用された試薬:
50 μM ATP
0.125 nM B - Raf(WT)
12.5 nM ビオチン-MEK(15:1)
1% DMSO
50 mM Hepes, 60 mM NaCl, 3 mM MgCl ₂ , 2 mM DTT, 0.25 mM MnCl ₂ , 0.01% BSA, 0.01% Tween-20
検出反応のために使用された試薬
20 nM SA - APC
2.5 nM ポリクローナル抗 p-MEK1/2(Ser217/221)
2.5 nM Eu - 抗ウサギ IgG
1XLance 検出緩衝液
TBS 中の 10% スーパーブロック

40

【0412】

(WT Raf)

阻害剤を 100 % の DMSO 中で 4 倍希釈し、12 . 5 nM のビオチン - MEK、50 mM の HEPES (pH 7 . 4) 中の 0 . 125 nM の WT Raf、60 mM の NaCl、3 mM の MgCl₂、2 mM の DTT、0 . 25 mM の MnCl₂、0 . 01 % の BSA、および 0 . 01 % の Tween-20 を含む溶液に、10 μM ~ 40 pM の最終濃

50

度まで加え、室温で2時間インキュベートした。キナーゼ反応を、45μlの最終濃度まで50μMのATPを加えることによって開始し、60分間進行させた。反応を15mMのEDTAで停止し、20nMのストレプトアビジン-APC、2.5nMのポリクローナル抗p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nMのEu-標識した抗ウサギIgGを、Lance検出緩衝液およびPBS中の5%のスーパーブロック(upper block)に100μlの最終濃度で加えた。検出反応を室温で90分間インキュベートし、次いで、EuおよびAPCについて標準TR-FRET(時間分解蛍光エネルギー移動)設定を用いてAnalystプレートリーダーで計測した。

【0413】

(変異Raf)

阻害剤を100%のDMSO中で4倍希釈し、100nMのビオチン-MEK、50mMのHEPES(pH7.4)中の0.125nMのV599E-Raf、60mMのNaCl、3mMのMgCl₂、2mMのDTT、0.25mMのMnCl₂、0.01%のBSA、および0.01%のTween-20を含む溶液に、10μM~40pMの最終濃度まで加え、室温で20分間インキュベートした。キナーゼ反応を、45μlの最終濃度まで25μMのATPを加えることによって開始し、60分間進行させた。反応を15mMのEDTAで停止し、20nMのストレプトアビジン-APC、2.5nMのポリクローナル抗p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nMのEu-標識した抗ウサギIgGを、Lance検出緩衝液およびPBS中の5%のスーパーブロック(upper block)に100μlの最終濃度で加えた。検出反応を室温で90分間インキュベートし、次いで、EuおよびAPCについて標準TR-FRET(時間分解蛍光エネルギー移動)設定を用いてAnalystプレートリーダーで計測した。

10

20

30

【0414】

(C-Raf)

阻害剤を100%のDMSO中で4倍希釈し、50nMのビオチン-MEK、50mMのHEPES(pH7.4)中の0.075nMのC-Raf、60mMのNaCl、3mMのMgCl₂、2mMのDTT、0.25mMのMnCl₂、0.01%のBSA、および0.01%のTween-20を含む溶液に、10μM~40pMの最終濃度まで加え、室温で20分間インキュベートした。キナーゼ反応を、45μlの最終濃度まで10μMのATPを加えることによって開始し、60分間進行させた。反応を15mMのEDTAで停止し、20nMのストレプトアビジン-APC、2.5nMのポリクローナル抗p-MEK1/2(Ser217/221)、2.5nMのEu-標識した抗ウサギIgGを、Lance検出緩衝液およびPBS中の5%のSuper blockに100μlの最終濃度で加えた。検出反応を室温で90分間インキュベートし、次いで、EuおよびAPCについて標準TR-FRET(時間分解蛍光エネルギー移動)設定を用いてAnalystプレートリーダーで計測した。

30

【0415】

本発明の特定の化合物を、上記のBiological FRETアッセイを用いてアッセイし、Rafキナーゼの阻害剤であることを見出した。

【0416】

(2) Rafキナーゼ活性についての機構的細胞アッセイ

以下の方法を、WM-266-4細胞由来の黒色腫におけるホスホ-ERKの量を定量化するために使用した(細胞におけるRafキナーゼ活性の阻害剤として野生型BRafおよび変異型BRaf(V600D)の各々の1つの対立遺伝子を種々のキナーゼ阻害剤で処理した)。

40

【0417】

【表9】

表9.

必要とする材料	カタログ番号	
WM-266-4 細胞	(ATCC 番号:CRL-1676)	
RPMI 1640 細胞培養培地		
ウシ胎仔血清(FBS)		
リン酸緩衝生理食塩水(PBS)		
96-ウェル 細胞培養プレート		
組織培養 37°C インキュベーター		
96-ウェル V-底プレート		10
ロータリープレートシェーカー (例えば、 BELLCO GLASS Mini Orbital Shaker)		
Bio-Plex 懸濁液アレイシステム		
Bio-Plex 細胞溶解キット	(BioRad カタログ番号 171-304011)	
フッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF)		
Bio-Plex ホスホ-ERK1/2 アッセイキット	(BioRad カタログ番号 171-V22238)	

【0418】

(1日目：細胞播種)

(1) 0.25%のトリプシンを用いてフラスコから付着したWM-266-4細胞を分離した。増殖培地(90%のRPMI 1640、10%のFBS)に細胞を再懸濁し、細胞密度を測定した。

(2) 96ウェル(平底)組織培養プレート中に10,000細胞/ウェルで細胞を播種した(36,000細胞/cm²)。200μL/ウェルの最終濃度まで増殖培地を加え、37で一晩インキュベートした。

【0419】

(2日目：細胞処理)

(1) 以下のように化合物の希釈物(DMSO中に1000倍)を調製した。DMSO中の5mMの化合物のストックで開始し、全部で8つの濃度(5mM、1.67mM、0.556mM、0.185mM、0.062mM、0.021mM、0.007mM、0.002mM)についてDMSO中で連続的に3倍希釈した。

(2) 1mLの処理培地(FBSを含まない100%のRPMI 1640)に1μLの化合物の希釈物(工程3由来)を加えることによって化合物含有培地を調製した。

(3) インキュベーターからプレート(工程2由来)を取り除いた。培地を吸引し、150μLの化合物含有培地と置き換えた。1~2時間37でインキュベートした。

(4) インキュベーターからプレート(工程5由来)を除去し、各々を以下のように処理した：化合物含有培地を吸引し、300μLの氷冷1×PBSと置き換え、PBSを吸引し、45μLの溶解緩衝液(2mMの最終濃度まで0.4%v/vの溶解緩衝液因子1、0.2%v/vの溶解緩衝液因子2、およびPMSFを含むBiolog Bio-Plex 溶解緩衝液)と置き換え、次いで全てのプレートが処理されるまで氷上にプレートを置いた。

(5) 全てのプレートを処理(工程6)した後、プレートをオービタルシェーカーに入れ、室温で少なくとも15分間振とうした。

(6) 最後に、シェーカーからプレートを取り除き、40μL/ウェルの溶解物を各々から新しい対応する96ウェルV底プレートに移した。この時点で、試料を凍結して-80で保存してもよい。

【0420】

(2日目：Bioplexアッセイ)

(1) (必要であれば)プレート(工程8由来)を解凍し、40μLのホスホ-プロテインアッセイ緩衝液を各々の40μLの溶解物に1:1希釈で加えた。

(2) Bioplex洗浄緩衝液で1:50に希釈することによってホスホ-ERK1

10

20

30

40

50

, 2 Bioplexビーズを調製した(分析される各試料について49μLの洗浄緩衝液と1μLのホスホ-ERK1, 2-Bioplexビーズとを混合する)。アルミニウム箔でチューブを包むことによって光から保護し、室温で維持した。

(3) 100μL/ウェルのBioplex洗浄緩衝液を加えることによってフィルターブレートを調製し、真空濾過により除去した。

(4) 50μLのビーズ溶液(工程10由来)を、調製したフィルターブレート(工程11由来)の各ウェルに加え、真空濾過した。100μL/ウェルの洗浄緩衝液で2倍の洗浄/フィルター。

(5) 50μLの各溶解物をフィルターブレート(工程12由来)の適切なウェルに加えた。このおよびその後のプレートインキュベーション工程のために、逆転したプレートカバーにプレートを置き(バックグラウンドを減少させる)、アルミニウム箔で包んだ(光から保護するため)。室温で一晩振とうした。陽性コントロール(コントロールの溶解物)および陰性コントロール(溶解緩衝液)を含んだ。

【0421】

(3日目: Bioplexアッセイの継続)

(1) 検出抗体希釈緩衝液で1:25に希釈することによって検出抗体(ホスホ-ERK1, 2 Ab)を調製した(分析される各試料について24μLの検出抗体希釈緩衝液と1μLのホスホ-ERK1, 2 Abとを混合する)。

(2) シェーカーおよび真空フィルターからプレート(工程13由来)を取り除いた。100μL/ウェルの洗浄緩衝液で3倍の洗浄/フィルターブレート。25μLの希釈した抗体を各ウェルに加えた。室温で35~45分間シェーカーでインキュベートした。

(3) 洗浄緩衝液で1:100に希釈することによりストレプトアビジン-PEを調製した(分析される各試料について49.5μLの洗浄緩衝液と0.5μLの100×ストレプトアビジン-PEとを混合する)。光から保護した。

(4) シェーカーおよび真空フィルターからプレート(工程15由来)を除去した。100μL/ウェルの洗浄緩衝液で3倍の洗浄/フィルターブレート。50μLの希釈したストレプトアビジン-PE溶液(工程16由来)を各試料のウェルに加えた。シェーカーで10~20分間インキュベートした。

(5) シェーカーおよび真空フィルターからプレートを取り除いた。100μL/ウェルのビーズ再懸濁緩衝液で3倍の洗浄/フィルターブレート。最後の洗浄後、125μLのビーズ再懸濁緩衝液にビーズを再懸濁した。ビーズが十分に再懸濁することを確実にするために2~3分間シェーカーにプレートを置いた。

(6) ビーズ領域38(pERK1, 2)を用いてBioplexプレートリーダー(この工程の前にプログラムを起動し、較正した)でプレートを計測することによってホスホ-ERKを定量化し、1つの領域について50ビーズをカウントした。

【0422】

WM-266-4細胞を、96ウェル平底において10%のFBSを含む RPMI1640細胞培地中に10,000細胞/ウェルの密度で播種し、37で一晩インキュベートした。阻害剤をDMSO中で3倍に希釈し、5μM~2nMの最終濃度範囲まで血清を含まないRPMI1640細胞培地に加え、以前に播種したWM-266-4細胞を37

で1~2時間処理するために使用した。細胞を氷冷PBSで洗浄し、室温でオービタルシェーカー上で15分間、45μlの溶解緩衝液(0.4%v/vの溶解緩衝液因子1、0.2%v/vの溶解緩衝液因子2、および2mMのPMSFを含む、Bioplex Rad Bioplex溶解緩衝液、カタログ番号171-304011)で処理した。リン酸化ERKを、製造者の指示書によってホスホ-ERK Bioplexキット(Bioplex Rad、カタログ番号171-304011)を用いて検出し、1つの領域あたり50ビーズをカウントするBioplexプレートリーダーで検出した。

【0423】

本発明の特定の化合物を、Rafキナーゼ活性について上記の細胞アッセイを用いてアッセイし、Rafキナーゼの阻害剤であることを見出した。

10

20

30

40

50

【 0 4 2 4 】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記載したが、本発明者らの基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を使用する他の実施形態を提供するために変更されてもよいことは理解される。従って、本発明の範囲は、例として示された特定の実施形態によるよりも、添付の特許請求の範囲に規定されることが理解されるだろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2008/068789
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12 C07D417/14 A61P35/00 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/065703 A (SUNESIS PHARMACEUTICALS INC [US]; OSLOB JOHAN D [US]; ZHU JIANG [US];) 22 June 2006 (2006-06-22) *Claim 1 and examples*	1-6, 11-35
X	WO 02/080928 A (MERCK & CO INC [US]; LIVERTON NIGEL J. [US]; BUTCHER JOHN W [US]; MCINT) 17 October 2002 (2002-10-17) example 184	1
A	WO 03/055491 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JUNG FREDERIC HENRI [FR]) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document	1-35
	—/—	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2008		Date of mailing of the international search report 23/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/068789

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SMITH, R.A. ET AL.: "Recent Advances in the Research and development of RAF Kinase Inhibitors" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, 2006, pages 1071-1089, XP002507724 the whole document -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2008/068789**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-6(part), 11-35(part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008 /068789

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6(part), 11-35(part)

Pyrimidine derivatives according to formula I with Rx and Ry to form a 5-membered partially unsaturated or aromatic fused ring having 0-3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen or sulfur (definition (a))

2. claims: 1-6(part), 7-10,11-35(part)

Pyrimidine derivatives according to formula I with Rx and Ry to form a 7-membered partially unsaturated fused ring having 0-3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen or sulfur (definition (b))

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/068789

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2006065703	A 22-06-2006	AU 2005316668	A1 22-06-2006	
		CA 2590294	A1 22-06-2006	
		EP 1828186	A1 05-09-2007	
		JP 2008523099	T 03-07-2008	
		US 2006211702	A1 21-09-2006	
WO 02080928	A 17-10-2002	AU 2002338334	B2 14-08-2008	
		CA 2443108	A1 17-10-2002	
		EP 1390034	A1 25-02-2004	
		JP 2005511478	T 28-04-2005	
WO 03055491	A 10-07-2003	AU 2002353196	A1 15-07-2003	
		BR 0215312	A 07-12-2004	
		CA 2471577	A1 10-07-2003	
		CN 1620296	A 25-05-2005	
		HU 0402454	A2 29-03-2005	
		IS 7328	A 21-06-2004	
		JP 2005525307	T 25-08-2005	
		MX PA04006260	A 31-03-2005	
		NZ 533440	A 31-08-2006	
		RU 2323215	C2 27-04-2008	
		UA 82058	C2 11-03-2008	
		US 2005070561	A1 31-03-2005	
		UY 27604	A1 31-07-2003	
		ZA 200404923	A 22-09-2005	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 6
		C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
		C 0 7 D 519/00 3 1 1
		A 6 1 K 31/52

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 コスロー, ジェニファー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , サン マテオ, ブリッジポイント パークウ
エイ 1 9 2 7 , アパートメント 1 4 0
- (72)発明者 グアン, ピン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 9 4 , ニーダム, エブリン ロード 8 0
- (72)発明者 イシチエンコ, アレクセイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4 , サマービル, プロムフィールド ロード
6 1 , ナンバー2
- (72)発明者 ジョーンズ, ジョン ホワード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1 , フラミンガム, スタンリー ドライブ 7
- (72)発明者 クマールエーベル, グナナサンバンダム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 6 , ウエストフォード, パーラム サークル
1 0
- (72)発明者 ルゴフスコイ, アレクセイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 0 1 , ウォーバーン, センター ストリート 2
4
- (72)発明者 ペン, ハイルー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 9 4 , ニーダム, レキシントン アベニュー 1
4 1
- (72)発明者 ポーウエル, ノエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 6 , ウエストフォード, カーライル ロード
2 8
- (72)発明者 レイムンド, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 6 , サンフランシスコ, 1 6 ティーエイチ アベ
ニュー 2 1 7 9
- (72)発明者 田中 裕子
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティー, カタマラン ストリ
ート 8 1 5 , ナンバー1
- (72)発明者 ベッセルズ, ジェフリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2 , マールボロー, ストー ロード 3 5

(72)発明者 ウィン , トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01970 , セイレム , フェデラル ストリート 18
2 , ナンバー 1

(72)発明者 シン , チリ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02420 , レキシントン , メリアム ストリート 1
4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 EE05 FF03 GG01

HH02 HH03 HH04

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH28 JJ01 JJ04 LL01

4C072 MM03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZB26