

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5089681号
(P5089681)

(45) 発行日 平成24年12月5日 (2012. 12. 5)

(24) 登録日 平成24年9月21日 (2012. 9. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 10 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-506739 (P2009-506739)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月18日 (2007. 4. 18)
 (65) 公表番号 特表2009-534403 (P2009-534403A)
 (43) 公表日 平成21年9月24日 (2009. 9. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/066860
 (87) 国際公開番号 W02007/124316
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日 (2007. 11. 1)
 審査請求日 平成22年3月26日 (2010. 3. 26)
 (31) 優先権主張番号 60/793, 697
 (32) 優先日 平成18年4月20日 (2006. 4. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/883, 539
 (32) 優先日 平成19年1月5日 (2007. 1. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 イリグ, カール・アール
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1946
 オフエニツクスビル・ジョナサンドライブ
 25

最終頁に続く

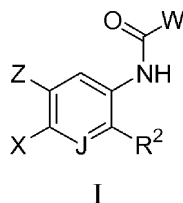
(54) 【発明の名称】 c - f m s キナーゼの阻害剤としての複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

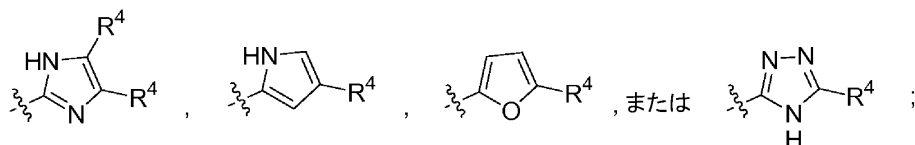


10

【式中、

Wは、

【化 2】



20

R^4 はH、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-C_{(1-3)}$ アルキル、 $-CO_2R^5$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $-C(R^8)$ またはCNであり；かつ

R^5 はHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R^6 はHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R^7 はHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；そして

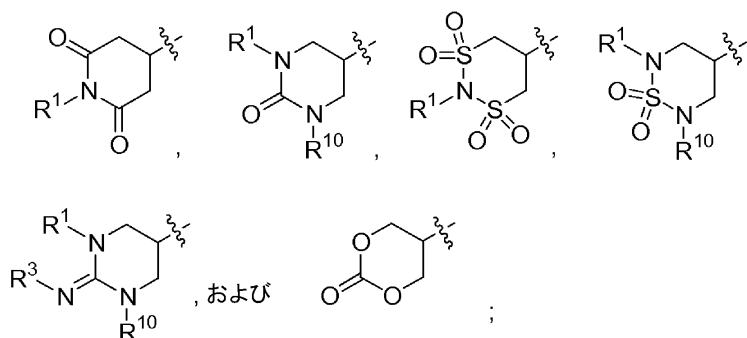
R^8 はH、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり；

R^2 は、シクロアルキル、スピロ置換シクロアルケニル、ヘテロシクリル、スピロ置換ピペリジニル、チオフェニル、ジヒドロスルホノピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ $-C_{(1-3)}$ アルキルおよび $-C_{(1-4)}$ アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよく；

10

Xは、下記：

【化3】



20

から成る群より選択され；かつ

R^1 および R^{10} は、独立して、H、 $-CH_3$ 、または場合によりMe、Et、OH、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 NEt_2 、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、 $CONH_2$ または $COOH$ の中の1または2個で置換されていてもよい $-C_2-C_5$ アルキルであり、かつ前記 $-C_2-C_5$ アルキル基にいずれかのヘテロ原子が2個結合している時にはそれらの間に少なくとも2個の炭素原子が存在し、そして

R^3 は、 $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ または $-CN$ であり；かつ

30

R^9 は、Hまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；

Zは、H、F、Cl、Br、 $-C_1-C_3$ アルキルまたは $-CH_2OH$ であり；そして

Jは、CHまたはNである]

で表される化合物または該化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

【請求項2】

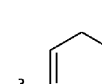


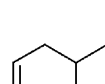
R^2 がシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキセニル、4,4-ジエチルシクロヘキセニル、4-メチルシクロヘキセニル、4-エチルシクロヘキセニル、4-n-プロピルシクロヘキセニル、4-イソ-プロピルシクロヘキセニル、4-t-ブチルシクロヘキセニル、シクロヘプテニル、スピロ[2.5]オクト-5-エニル、スピロ[3.5]ノノ-6-エニル、スピロ[4.5]デコ-7-エニル、スピロ[5.5]ウンデコ-2-エニル、3-アザ-スピロ[5.5]ウンデカニル、8-アザ-スピロ[4.5]デカニル、4-メチルピペリジニル、4-エチルピペリジニル、4-(1'-ヒドロキシエト-2'-イル)ピペリジニルおよび4,4ジメチルピペリジニル、チオフェニル、ジヒドロスルホノピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルおよびジヒドロピラニルから成る群より選択される請求項1記載の化合物。

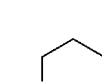
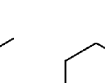
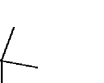
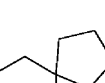
40

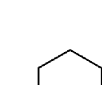
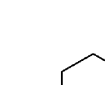
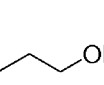
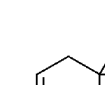
【請求項3】

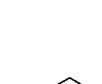

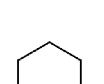
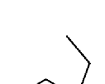
Wが

[illegible]

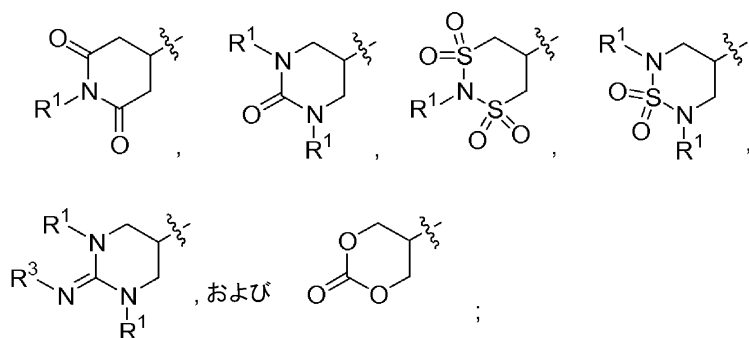





または

50

【化 7】



10

から成る群より選択され、かつ

R^1 がH、 $-CH_3$ 、または場合によりMe、Et、OH、 NH_2 、NHMe、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 NEt_2 、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、 $CONH_2$ または $COOH$ の中の1個または2個で置換されているいてもよい $-C_2$ から C_5 アルキルであり、かつ前記 C_2 から C_5 アルキル基にいずれかのヘテロ原子が2個結合している時にはそれらの間に少なくとも2個の炭素原子が存在する如くであり；

R^3 が $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ または $-CN$ であり；かつ

$R^9 = H$ または $C_{(1-3)}$ アルキル；そして

ZがH、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $-CH_2OH$ である；

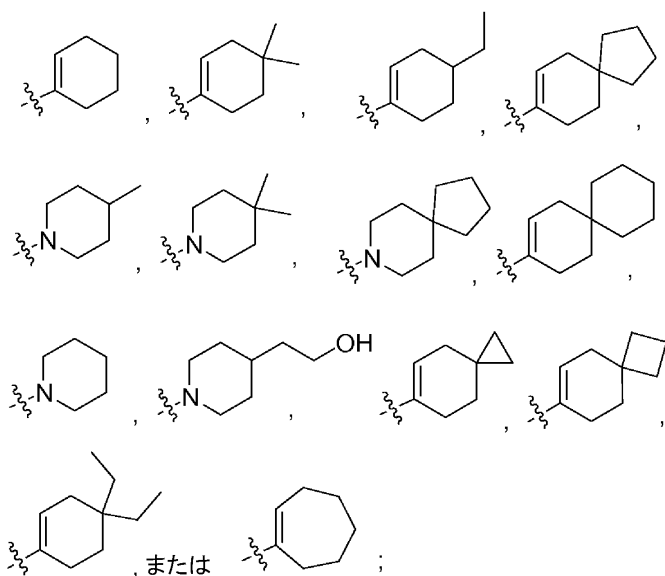
20

請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^2 が

【化 8】



30

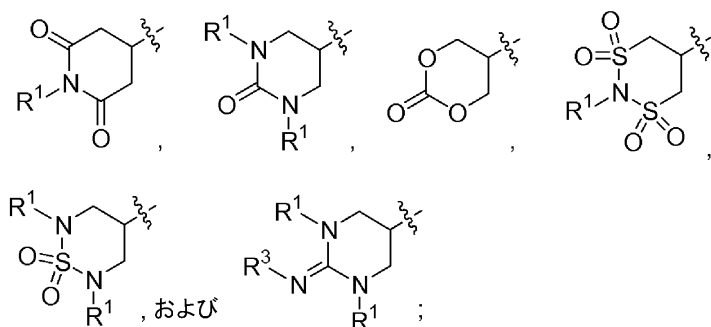
であり；

ZがHまたは $-CH_2OH$ であり；

Xが

40

【化 9】



10

から成る群より選択され；かつ

R^1 がH、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ または $-CH_3$ であり；そして

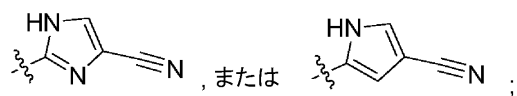
R^3 が $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NO_2$ または $-CN$ である；

請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

W が

【化 1 0】

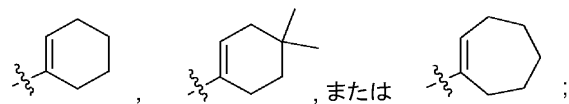


20

であり；

 R^2 が

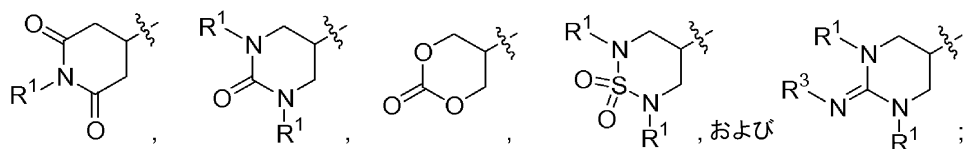
【化 1 1】



であり；

X が

【化 1 2】



30

から成る群より選択され；かつ

R¹がHまたは -CH₃であり；そして

R^3 が $-SO_2CH_3$ または $-CN$ である ;

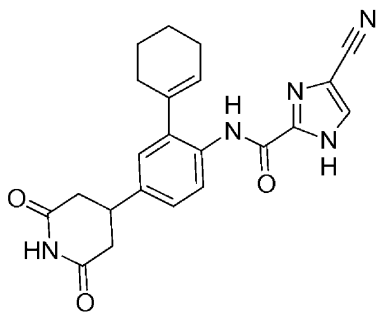
請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

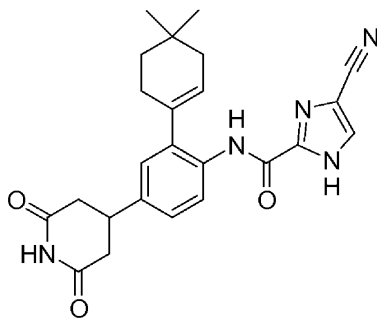
下記：

40

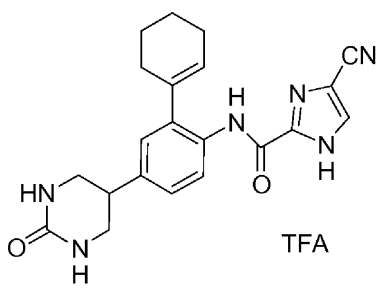
【化 1 3】



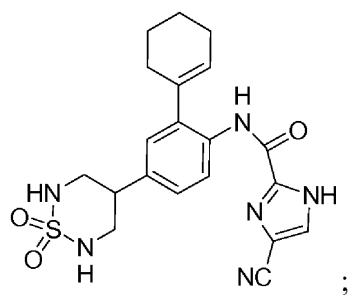
10



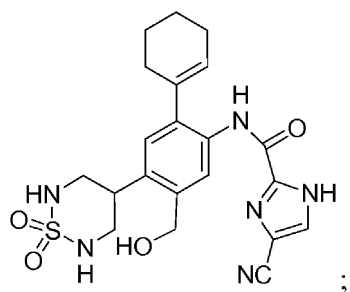
20



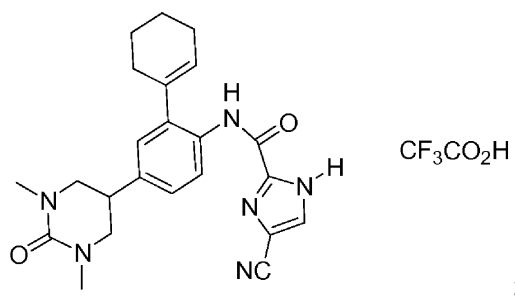
【化 1 4】



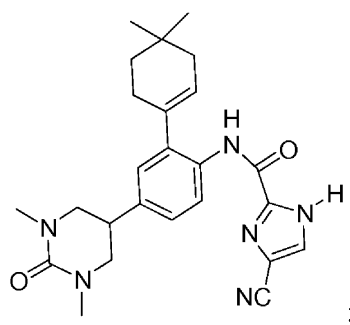
10



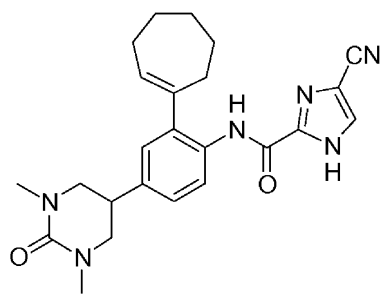
20

 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

;



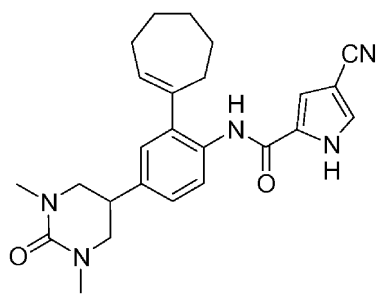
30



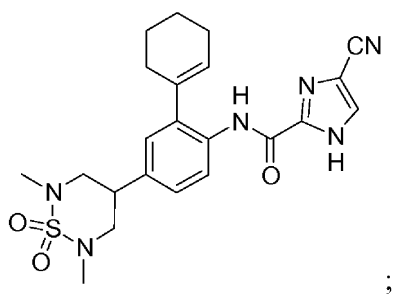
40

;

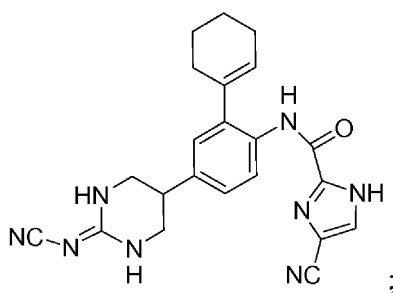
【化 1 5】



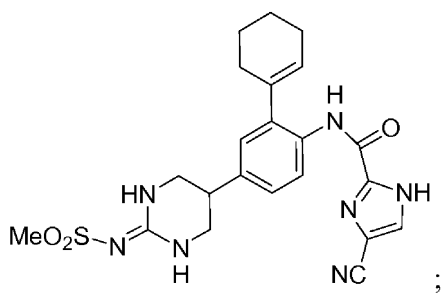
10



20

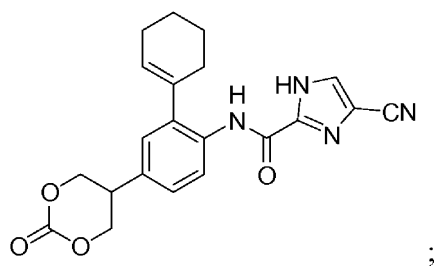


30

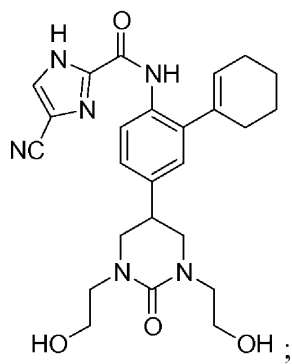


40

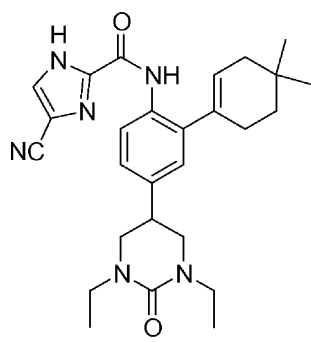
【化 1 6】



;

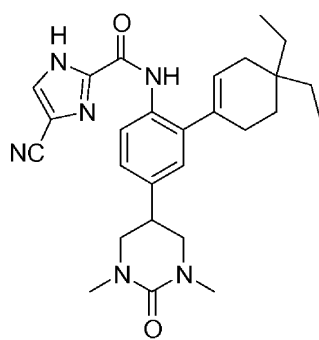


10



;

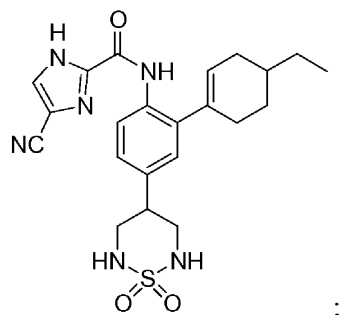
20



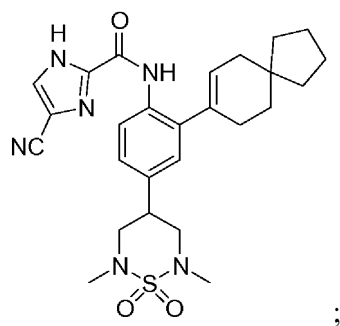
;

30

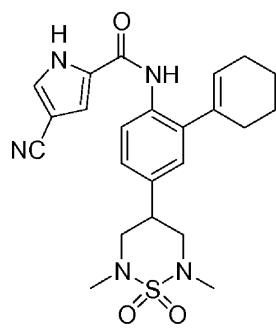
【化 1 7】



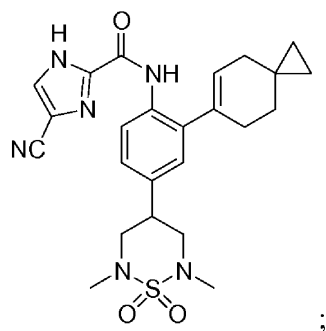
10



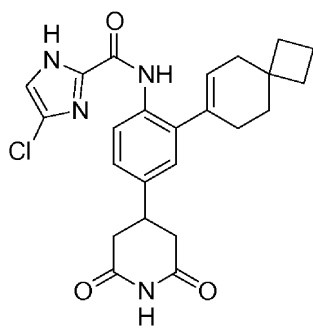
20



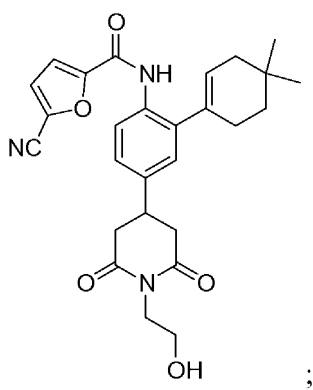
30



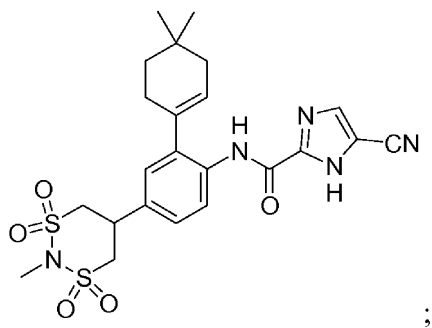
【化 1 8】



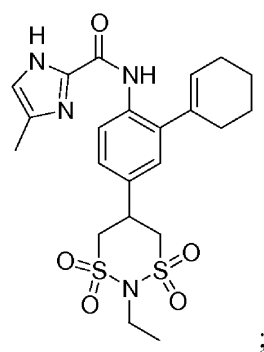
10



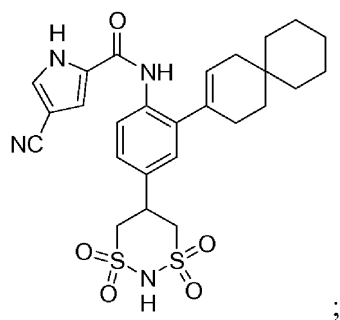
20



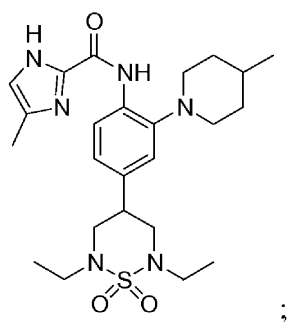
30



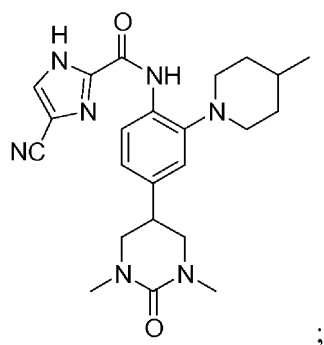
【化 1 9】



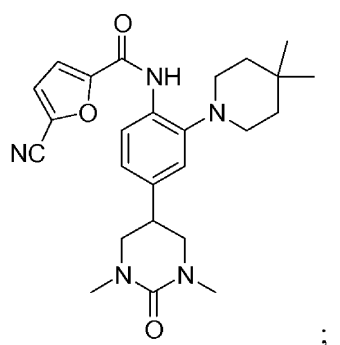
10



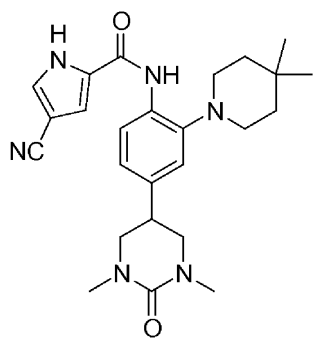
20



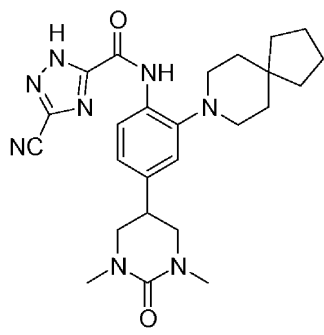
30



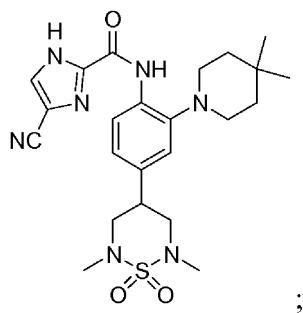
【化 20】



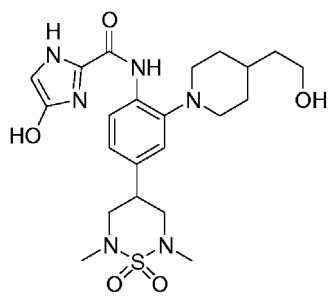
10



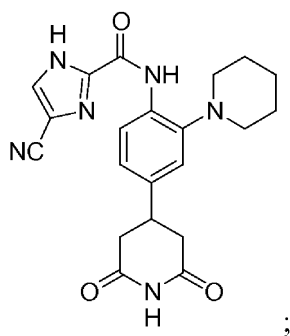
20



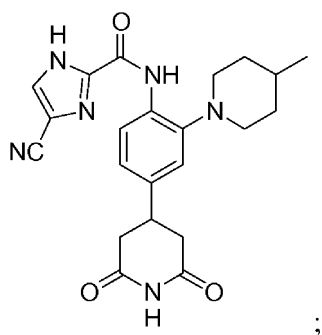
30



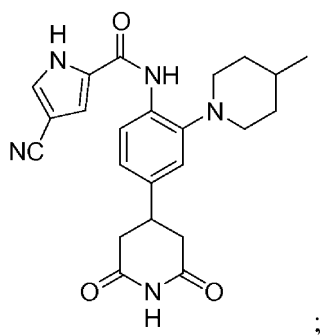
【化 2 1】



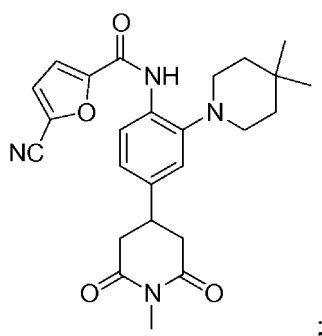
10



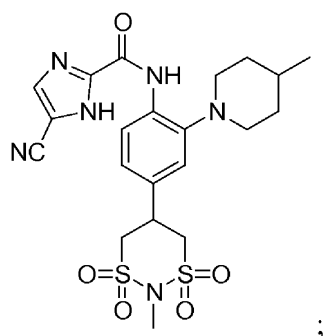
20



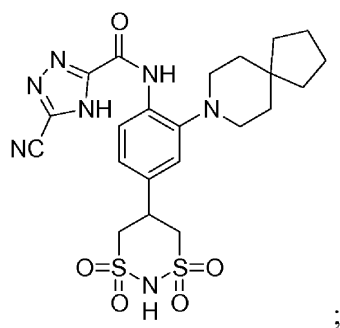
30



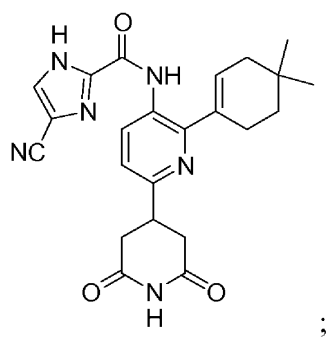
【化 2 2】



10

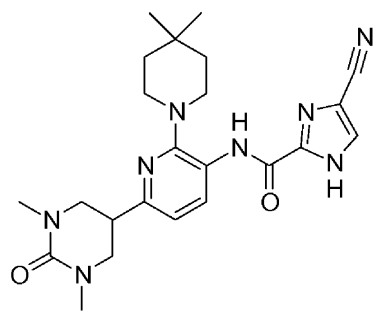


20



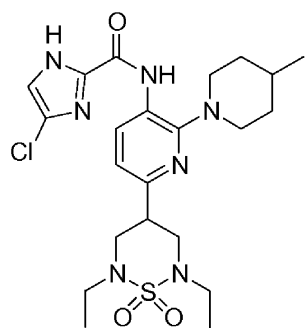
30

【化 2 3】



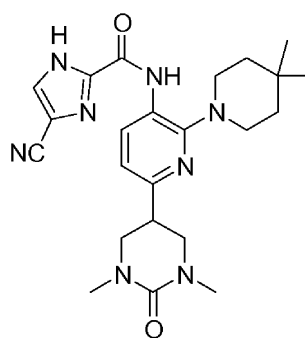
;

10



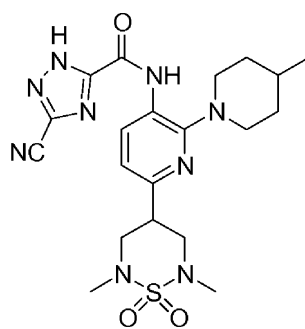
;

20



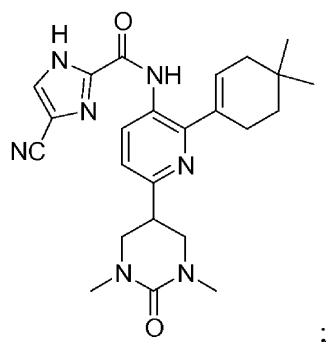
;

30

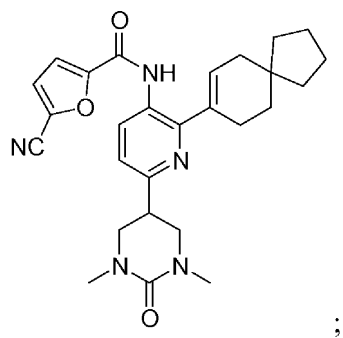


;

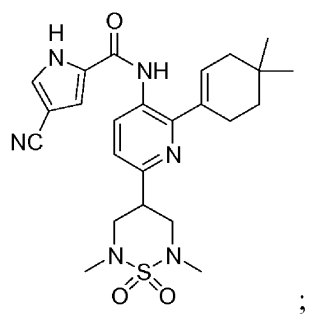
【化 2 4】



10

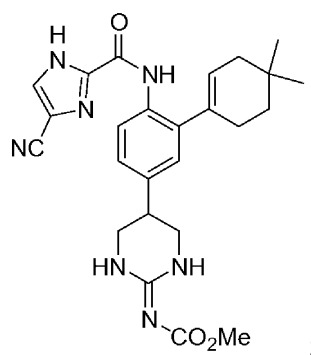
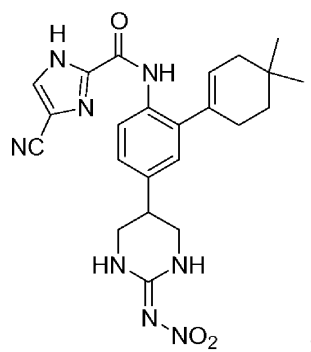
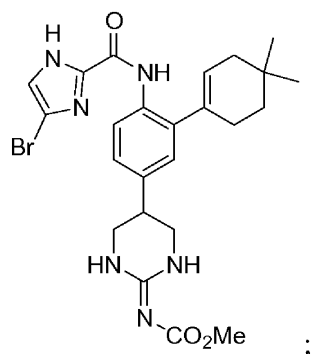


20



30

【化 2 5】



並びにこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩、から成る群より選択される化合物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物および製薬学的に許容される担体を含有して成る製薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の少なくとも 1 種の化合物を有効成分として含んでなる哺乳動物における炎症を治療するための製薬学的製剤。

【請求項 10】

請求項 1 記載の少なくとも 1 種の化合物を有効成分として含んでなる哺乳動物における全身性エリテマトーデス、関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、乾癬、シェーグレン症候群、多発性硬化症およびブドウ膜炎から成る群より選択される自己免疫病を治療するための製薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2006 年 4 月 20 日付けで出願した米国仮出願連続番号 60 / 793 , 697 および 2007 年 1 月 5 日付けで出願した米国仮出願連続番号 60 / 883 , 539 (これらの両方の内容は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる) による

10

20

30

40

50

優先権を主張するものである。

【 0 0 0 2 】

本発明は、蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤として機能する新規な化合物に関する。より詳細には、本発明は c - f m s キナーゼの阻害剤として機能する新規な化合物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

蛋白質キナーゼは、アデノシンの 5' - 三リン酸塩 (A T P) から末端のリン酸塩が蛋白質のチロシン、セリンおよびトレオニン残基が有するヒドロキシ基に移る転移に触媒作用を及ぼすことによってシグナル伝達経路の鍵となる成分として働く酵素である。結果として、蛋白質キナーゼの阻害剤および基質は蛋白質キナーゼ活性化の生理学的因果関係の評価するための価値有るツールである。哺乳動物における正常または変異蛋白質キナーゼの過剰発現または不適切な発現が癌および糖尿病を包含するいろいろな病気の発症に重要な役割を果たしていることが立証されている。

10

【 0 0 0 4 】

蛋白質キナーゼは下記の 2 種類に分類分け可能である：チロシン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ (蛋白質チロシンキナーゼ) およびセリンおよび / またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ (蛋白質セリン / トレオニンキナーゼ)。蛋白質チロシンキナーゼは細胞の増殖および分化の刺激から細胞増殖の阻止に及ぶ範囲の多様な機能を果たす。それらは受容体蛋白質チロシンキナーゼまたは細胞内蛋白質チロシンキナーゼのいずれかとして分類分け可能である。受容体蛋白質チロシンキナーゼは 2 0 種類のサブファミリーに分配され、それらは細胞外リガンド結合領域および細胞内触媒作用領域を有することに加えて固有のチロシンキナーゼ活性を有する。

20

【 0 0 0 5 】

上皮細胞増殖因子 (“ E G F ”) ファミリーの受容体チロシンキナーゼ (これには H E R - 1、H E R - 2 / n e u および H E R - 3 受容体が含まれる) は、細胞外結合領域、膜領域および細胞内細胞質触媒作用領域を含有する。受容体の結合によって多数の細胞内チロシンキナーゼ依存リン酸化プロセスが開始し、その結果として最終的に腫瘍遺伝子転写がもたらされる。乳癌、結腸直腸癌および前立腺癌が前記ファミリーの受容体に関係している。

【 0 0 0 6 】

インスリン受容体 (“ I R ”) とインスリン様増殖因子 I 受容体 (“ I G F - 1 R ”) は構造および機能的に関係しているが、異なる生物学的効果を及ぼす。I G F - 1 R の過剰発現は乳癌に関係している。

30

【 0 0 0 7 】

血小板由来増殖因子 (“ P D G F ”) 受容体は増殖、移動および生存を包含する細胞反応を媒介し、それには P D G F R、幹細胞因子受容体 (c - k i t) および c - f m s が含まれる。このような受容体はアテローム性動脈硬化症、線維症および増殖性硝子体網膜症の如き病気に関係している。

【 0 0 0 8 】

線維芽細胞増殖因子 (“ F G R ”) 受容体は、血管の形成、手足の成長およびいろいろな種類の細胞の増殖および分化に関与する 4 種類の受容体で構成されている。

40

【 0 0 0 9 】

卵巣癌を包含するいろいろな腫瘍が内皮細胞の効力のあるマイトジェンである血管内皮増殖因子 (“ V E G F ”) を多量に産生する。V E G F の公知受容体は V E G F R - 1 (F l t - 1)、V E G F R - 2 (K D R)、V E G F R - 3 (F l t - 4) と表示される。関連した群の受容体である t i e - 1 および t i e - 2 キナーゼが血管内皮および造血細胞内で同定された。V E G F 受容体は脈管形成および血管新生に関係している。

【 0 0 1 0 】

細胞内蛋白質チロシンキナーゼはまた非受容体型蛋白質チロシンキナーゼとしても知られる。そのようなキナーゼが 2 4 種類以上同定されかつ 1 1 種類のサブファミリーに分類

50

分けされた。セリン/トレオニン蛋白質キナーゼは、細胞蛋白質チロシンキナーゼと同様に、主に細胞内に存在する。

【 0 0 1 1 】

糖尿病、血管新生、乾癬、再狭窄、眼病、統合失調症、関節リウマチ、心臓血管疾患および癌が蛋白質チロシンキナーゼの活性が異常であることに関連して発症する疾患の例である。このように、効力のある選択的低分子蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤の必要性が存在する。特許文献 1、2、3、4、5、6 および 7 がそのような阻害剤を合成しようとして最近行われた試みを示すものである。

【特許文献 1】米国特許第 6,383,790 号

【特許文献 2】米国特許第 6,346,625 号

【特許文献 3】米国特許第 6,235,746 号

【特許文献 4】米国特許第 6,100,254 号

【特許文献 5】PCT 国際出願 WO 01/47897

【特許文献 6】PCT 国際出願 WO 00/27820

【特許文献 7】PCT 国際出願 WO 02/068406

【発明の開示】

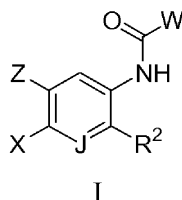
【 0 0 1 2 】

発明の要約

本発明は、c-fms キナーゼの効力のある阻害剤を提供することでそのような現在必要とされている効力のある選択的蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤の必要性を取り扱うものである。本発明は式 I :

【 0 0 1 3 】

【化 1】



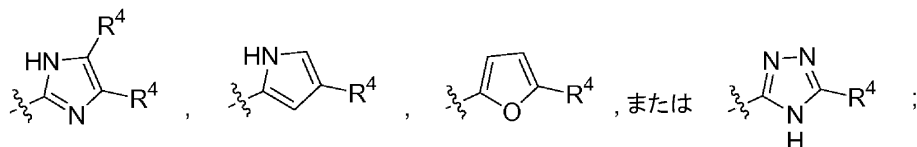
【 0 0 1 4 】

[式中、

Wは、

【 0 0 1 5 】

【化 2】



【 0 0 1 6 】

であり；かつ

R^4 は H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-C_{(1-3)}$ アルキル、 $-CO_2R^5$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C \equiv CR^8$ または CN であり；かつ

R^5 は H または $-C_{(1-3)}$ アルキル であり；

R^6 は H または $-C_{(1-3)}$ アルキル であり；

R^7 は H または $-C_{(1-3)}$ アルキル であり；そして

R^8 は H、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり；

R^2 は、シクロアルキル (シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルを包含)、スピロ置換シクロアルケニル (スピロ [2.5] オクト-5-エニル、スピロ [3.5] ノノ-6

10

20

30

40

50

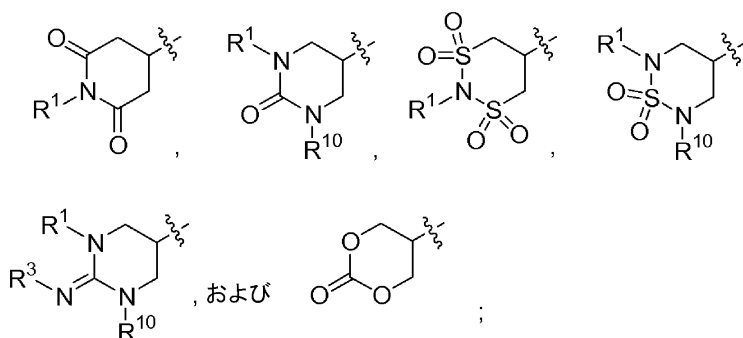
- エニル、スピロ〔 4 . 5 〕デコ - 7 - エニルおよびスピロ〔 5 . 5 〕ウンデコ - 2 - エニルを包含)、ヘテロシクリル(ピペリジニルを包含)、スピロ置換ピペリジニル(3 - アザ - スピロ〔 5 . 5 〕ウンデカニルおよび 8 - アザ - スピロ〔 4 . 5 〕デカニルを包含)、チオフェニル、ジヒドロスルホノピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記: クロロ、フルオロ、ヒドロキシ $C_{(1-3)}$ アルキルおよび $C_{(1-4)}$ アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されていてもよく(前記置換シクロアルキルには 4, 4 - ジメチルシクロヘキセニル、4, 4 - ジエチルシクロヘキセニル、4 - メチルシクロヘキセニル、4 - エチルシクロヘキセニル、4 - n - プロピルシクロヘキセニル、4 - イソ - プロピルシクロヘキセニルおよび 4 - t - ブチルシクロヘキセニルが含まれ; 前記置換ピペリジニルには 4 - メチルピペリジニル、4 - エチルピペリジニル、4 - (1' - ヒドロキシエト - 2' - イル)ピペリジニルおよび 4, 4 - ジメチルピペリジニルが含まれる);

10

X は、下記:

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



20

【 0 0 1 8 】

から成る群より選択され; かつ

R^1 および R^{10} は、独立して、H、-CH₃、または場合により Me、Et、OH、NH₂、NHMe、NMe₂、NHEt、NEt₂、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、CONH₂ または COOH の中の 1 または 2 個で置換されていてもよい - C₂ から C₅ アルキルであり、かつ前記 C₂ から C₅ アルキル基にいずれかのヘテロ原子が 2 個結合している時にはそれらの間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する如くであり、そして R^3 は、-SO₂Me、SO₂Et、-CO₂R⁹、-NO₂ または -CN であり; かつ R^9 は H または $C_{(1-3)}$ アルキルであり;

30

Z は、H、F、Cl、Br、C₁ - C₃ アルキルまたは -CH₂OH であり; そして

J は、CH または N である]

で表される新規な化合物またはこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に許容される塩に向けたものである。

【 0 0 1 9 】

本明細書および本出願の全体に渡って用語 “Me”、“Et”、“Pr” および “Bu” はそれぞれメチル、エチル、プロピルおよびブチルを指す。

40

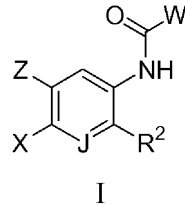
【 0 0 2 0 】

発明の詳細な説明

本発明は式 I:

【 0 0 2 1 】

【化 4】



【 0 0 2 2 】

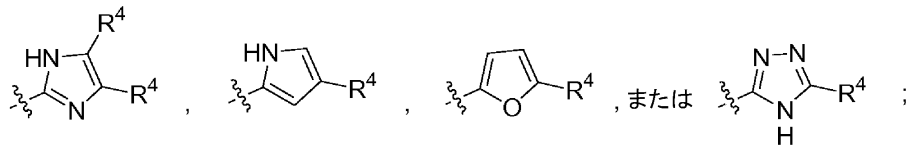
[式中、

10

Wは、

【 0 0 2 3 】

【化 5】



【 0 0 2 4 】

であり、かつ

20

R^4 は H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $-C(1-3)$ アルキル、 $-CO_2R^5$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C(1-3)R^8$ または CN であり；かつ

R^5 は H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^6 は H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^7 は H または $-C(1-3)$ アルキル であり；そして

R^8 は H、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり；

R^2 は、シクロアルキル（シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルを包含）、スピロ置換シクロアルケニル（スピロ〔2.5〕オクト-5-エン、スピロ〔3.5〕ノノ-6-エン、スピロ〔4.5〕デコ-7-エンおよびスピロ〔5.5〕ウンデコ-2-エンを包含）、ヘテロシクリル（ピペリジニルを包含）、スピロ置換ピペリジニル（3-アザ-スピロ〔5.5〕ウンデカンおよび8-アザ-スピロ〔4.5〕デカンを包含）、チオフェニル、ジヒドロスルホノピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ $C(1-3)$ アルキルおよび $C(1-4)$ アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよく（前記置換シクロアルキルには4,4-ジメチルシクロヘキセニル、4,4-ジエチルシクロヘキセニル、4-メチルシクロヘキセニル、4-エチルシクロヘキセニル、4-n-プロピルシクロヘキセニル、4-イソ-プロピルシクロヘキセニルおよび4-t-ブチルシクロヘキセニルが含まれ；前記置換ピペリジニルには4-メチルピペリジニル、4-エチルピペリジニル、4-(1'-ヒドロキシエト-2'-イル)ピペリジニルおよび4,4-ジメチルピペリジニルが含まれる）；

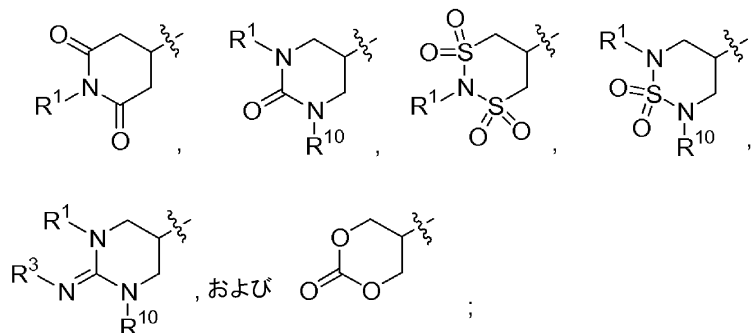
30

Xは、

40

【 0 0 2 5 】

【化6】



10

【0026】

から成る群より選択され；かつ

R^1 および R^{10} は、独立して、H、 $-CH_3$ 、または場合によりMe、Et、OH、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 NEt_2 、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、 $CONH_2$ または $COOH$ の中の1または2個で置換されているいてもよい $-C_2$ から C_5 アルキルであり、かつ前記 C_2 から C_5 アルキル基にいずれかのヘテロ原子が2個結合している時にはそれらの間に少なくとも2個の炭素原子が存在する如くであり、そして R^3 は、 $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ または $-CN$ であり；かつ R^9 はHまたは $C_{(1-3)}$ アルキルであり；

20

Zは、H、F、Cl、Br、 C_1-C_3 アルキルまたは $-CH_2OH$ であり；そして Jは、CHまたはNである]

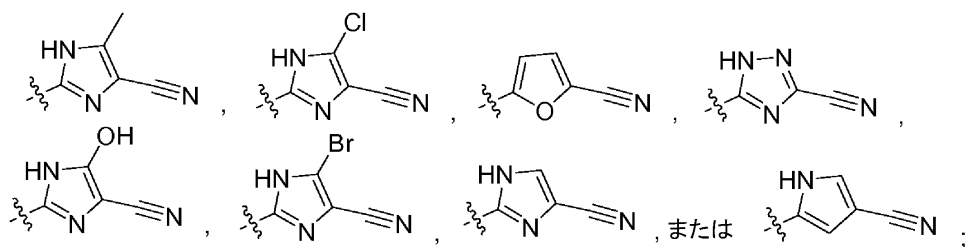
で表される新規な化合物またはこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に許容される塩に向けたものである。

【0027】

本発明の好適な態様は、
Wが

【0028】

【化7】



30

【0029】

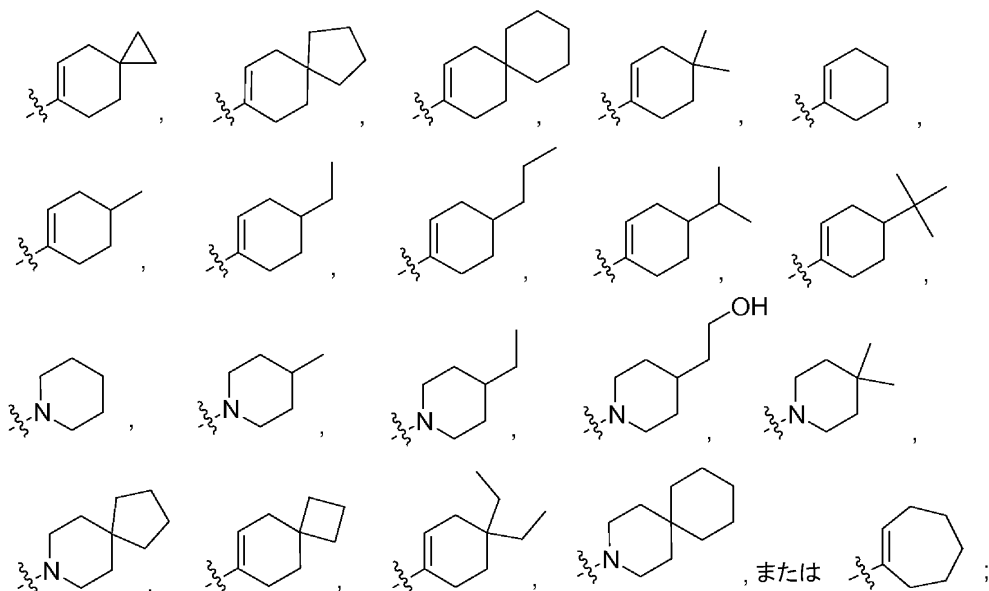
であり、

R^2 が

40

【0030】

【化 8】



10

【 0 0 3 1 】

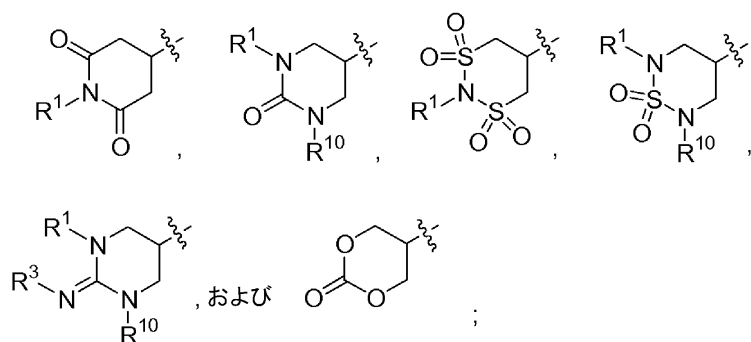
であり、

X が

20

【 0 0 3 2 】

【化 9】



30

【 0 0 3 3 】

から成る群より選択され、かつ

R^1 および R^{10} が独立して H、 $-CH_3$ 、または場合により Me、Et、OH、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 NEt_2 、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、 $CONH_2$ または $COOH$ の中の 1 または 2 個で置換されていてよい $-C_2$ から C_5 アルキルであり、かつ前記 C_2 から C_5 アルキル基にいずれかのヘテロ原子が 2 個結合している時にはそれらの間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する如くであり、そして

R^3 が $-SO_2Me$ 、 SO_2Et 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NO_2$ または $-CN$ であり；かつ

40

R^9 が H または $C_{(1-3)}$ アルキルであり；

Z が H、F、Cl、Br、 C_1-C_3 アルキルまたは $-CH_2OH$ であり；そして

J が CH または N である；

化合物ばかりでなくこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

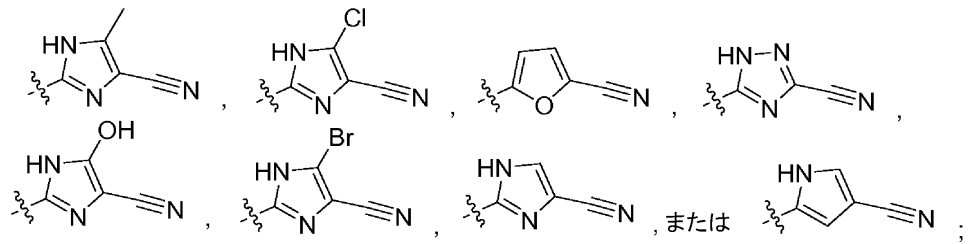
【 0 0 3 4 】

本発明の別の態様は、

W が

【 0 0 3 5 】

【化 1 0】



【 0 0 3 6】

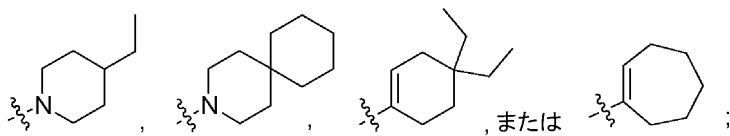
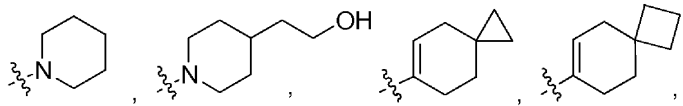
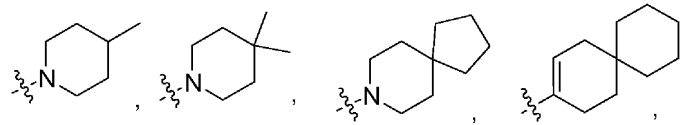
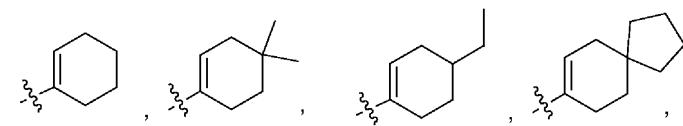
10

であり、

 R^2 が

【 0 0 3 7】

【化 1 1】



20

30

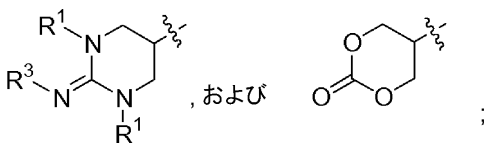
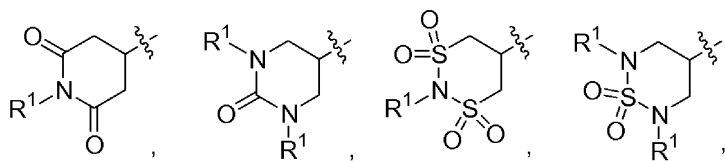
【 0 0 3 8】

であり、

X が

【 0 0 3 9】

【化 1 2】



40

【 0 0 4 0】

から成る群より選択され、かつ

R^1 が H、 $-CH_3$ 、または場合により Me、Et、OH、 NH_2 、NHMe、 NMe_2 、NHEt、 NEt_2 、ピロリジニル、ピリジル、モルホリノ、 $CONH_2$ または $COOH$ の中の 1 または 2 個で置換されていてもよい $-C_2$ から C_5 アルキルであり、かつ前記

50

C₂ から C₅ アルキル基にいずれかのヘテロ原子が 2 個結合している時にはそれらの間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する如くであり、そして

R³ が -SO₂Me、SO₂Et、-CO₂R⁹、-NO₂ または -CN であり；かつ

R⁹ が H または C₍₁₋₃₎ アルキルであり；

Z が H、C₁-C₃ アルキルまたは -CH₂OH であり；そして

J が CH または N である；

化合物およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

【0041】

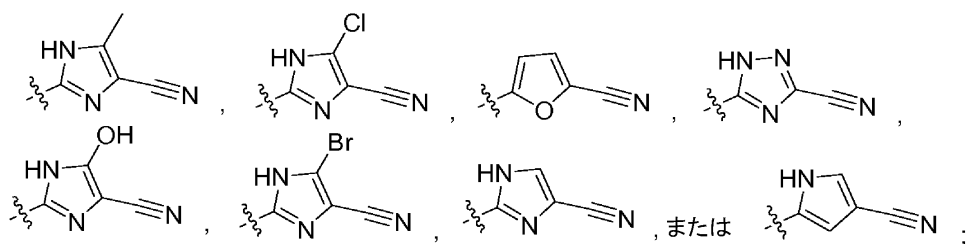
本発明の別の態様は、

10

W が

【0042】

【化13】



20

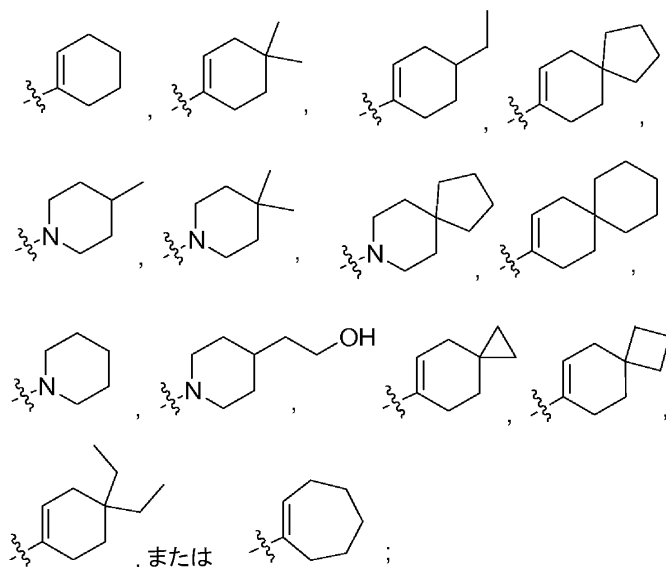
【0043】

であり、

R² が

【0044】

【化14】



30

40

【0045】

であり、

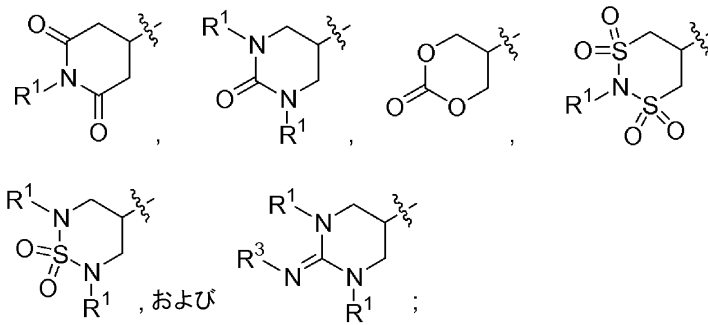
Z が H または -CH₂OH であり；

J が CH であり；

X が

【0046】

【化 15】



【0047】

から成る群より選択され、かつ

R^1 が H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_3$ であり；そして

R^3 が $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{CN}$ である；

化合物およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

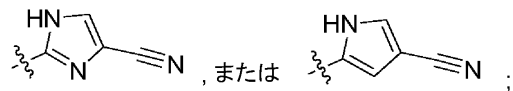
【0048】

本発明の別の態様は、

W が

【0049】

【化 16】



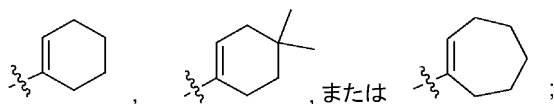
【0050】

であり、

R^2 が

【0051】

【化 17】



【0052】

であり、

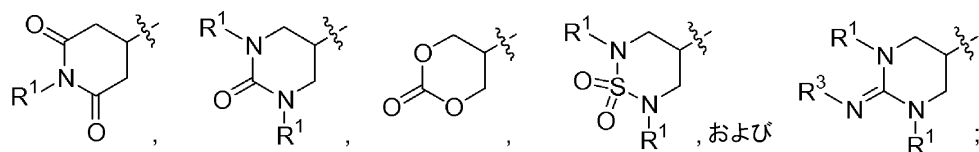
Z が H または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

J が CH であり；

X が

【0053】

【化 18】



【0054】

から成る群より選択され、かつ

R^1 が H または $-\text{CH}_3$ であり；そして

R^3 が $-SO_2CH_3$ または $-CN$ である；

化合物およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。

【0055】

本発明の1つの態様は、実施例1および3から53の化合物、これらの化合物の溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩およびこれらの任意組み合わせから成る群より選択した化合物である。

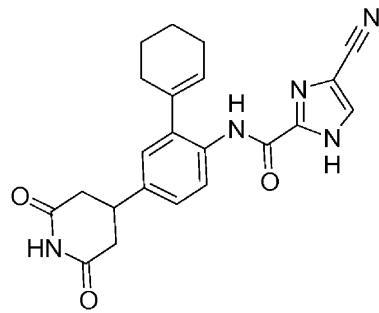
【0056】

更に別の態様は、下記：

【0057】

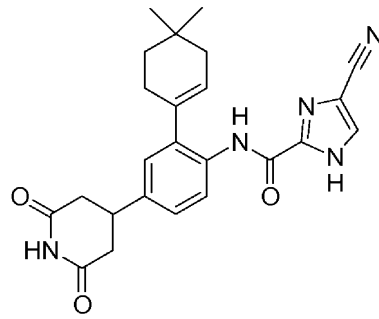
10

【化19】



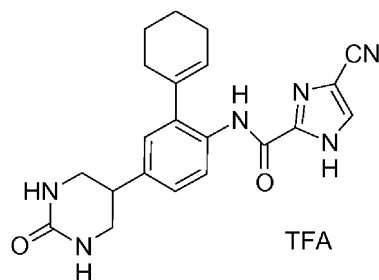
；

20



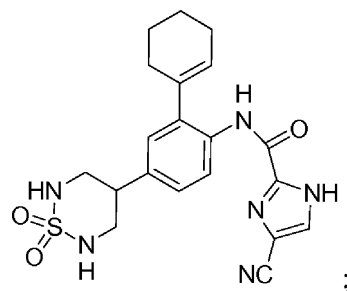
；

30



；

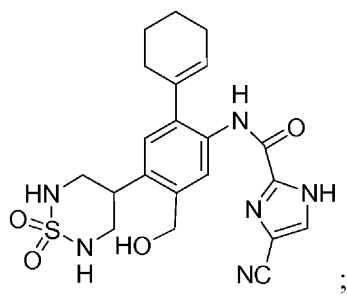
40



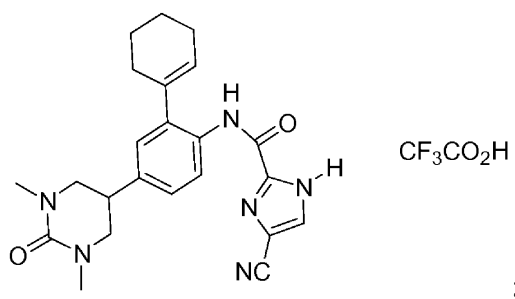
；

【0058】

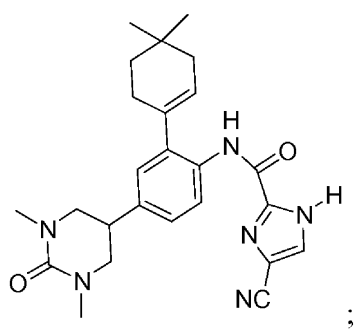
【化 20】



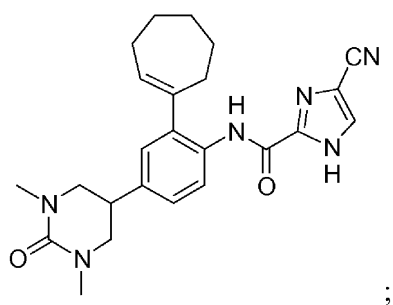
10



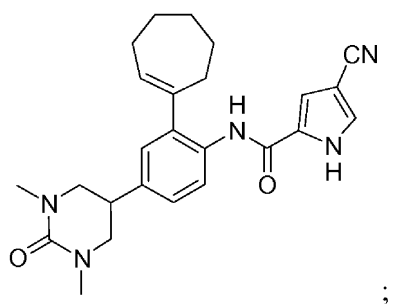
20



30

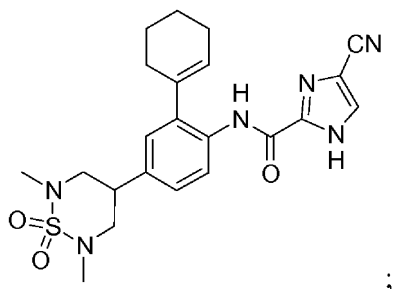


40



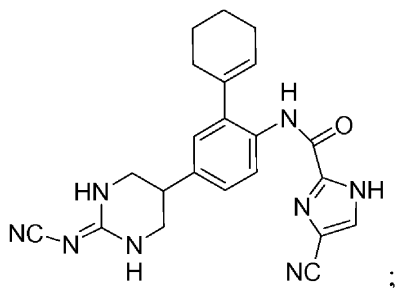
【 0 0 5 9 】

【化 2 1】



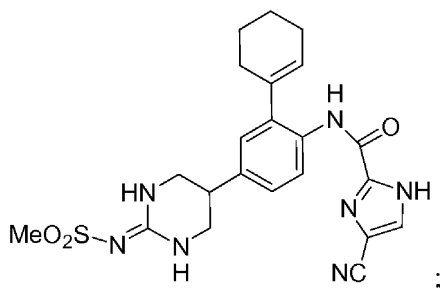
;

10



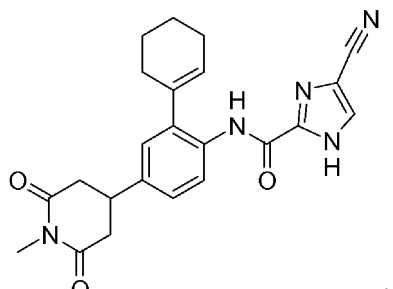
;

20



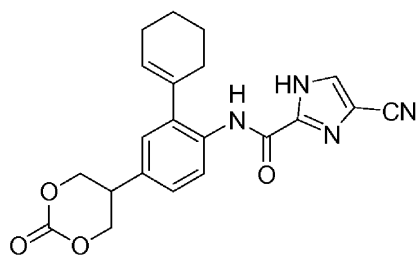
;

30



;

40



;

【0060】

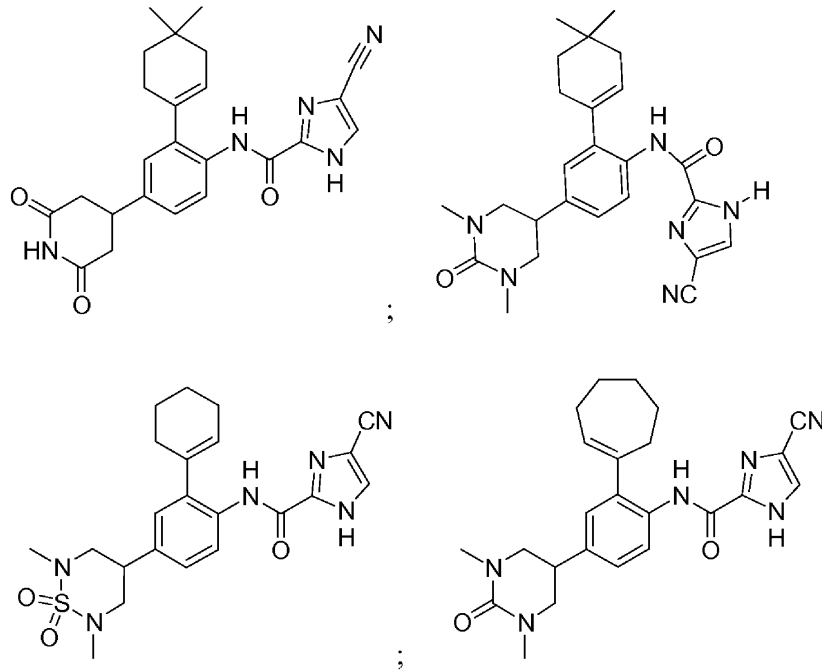
およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。この態様の化合物は実施例 1 - 15 に示す化合物である。

【0061】

更に別の態様は、下記：

【0062】

【化 2 2】



10

【0063】

20

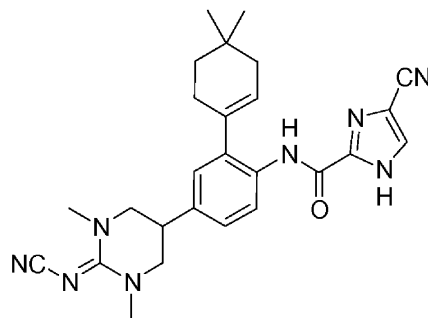
およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。この態様の化合物は実施例 3、8、9 および 11 に示す化合物である。

【0064】

別の態様は、化合物

【0065】

【化 2 3】



30

【0066】

およびこれの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に許容される塩である。この態様の化合物は実施例 54 である。

40

【0067】

本発明は、また、哺乳動物に式 I で表される少なくとも 1 種の化合物を治療的に有効な量で投与することによって蛋白質チロシンキナーゼの活性を阻害する方法にも関する。好適なチロシンキナーゼは c - f m s である。

【0068】

本発明は、式 I で表されるあらゆる化合物の鏡像異性体、ジアステレオマーおよび互変異性体形態物ばかりでなくこれらのラセミ混合物も包含すると考えている。加うるに、式 I で表される化合物の数種はプロドラッグ、即ち作用薬に比べて優れた送達能力および治療価値を有する作用薬誘導体であり得る。プロドラッグは生体内の酵素または化学プロセスによって有効薬剤に変化する。

50

【 0 0 6 9 】

定義

用語“アルキル”は、特に明記しない限り炭素原子数が12以下、好適には炭素原子数が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指し、これには、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが含まれる。

【 0 0 7 0 】

用語“ヒドロキシャルキル”は、1個の水素原子がOH基に置き換わっている炭素原子数が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指す。

10

【 0 0 7 1 】

用語“ヒドロキシャルキルアミノ”は、炭素鎖に由来する1個の水素原子がアミノ基に置き換わっておりかつ窒素が分子の残りとの結合点であるヒドロキシャルキル基を指す。

【 0 0 7 2 】

用語“シクロアルキル”は、炭素原子数が3から8の飽和もしくは部分不飽和環を指す。その環に場合によりアルキル置換基が4個以下の数で存在していてもよい。例にはシクロプロピル、1,1-ジメチルシクロブチル、1,2,3-トリメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよび4,4-ジメチルシクロヘキセニルが含まれる。

【 0 0 7 3 】

20

用語“アミノアルキル”は、アルキル鎖に沿って存在するいずれかの炭素原子に第一級もしくは第二級アミノ基が少なくとも1個結合しておりかつアルキル基が分子の残りとの結合点である基を指す。

【 0 0 7 4 】

用語“アルキルアミノ”は、アルキル置換基を1個有しかつアミノ基が分子の残りとの結合点であるアミノを指す。

【 0 0 7 5 】

用語“ジアルキルアミノ”は、アルキル置換基を2個有しかつアミノ基が分子の残りとの結合点であるアミノを指す。

【 0 0 7 6 】

30

用語“複素芳香”または“ヘテロアリール”は、環のいずれかがN、OまたはSから選択されるヘテロ原子を1から4個含有していてもよくかつ窒素および硫黄原子が許容されるいずれかの酸化状態で存在していてもよい5員から7員の単環式または8員から10員の二環式芳香環系を指す。例にはベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、チアゾリルおよびチエニルが含まれる。

【 0 0 7 7 】

用語“ヘテロ原子”は、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を指しかつその窒素および硫黄原子は許容されるいずれかの酸化状態で存在していてもよい。

40

【 0 0 7 8 】

用語“アルコキシ”は、酸素原子と結合している特に明記しない限り炭素原子数が12以下の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシが含まれる。

【 0 0 7 9 】

用語“アリール”は、炭素を環中に6から12個含有する単環式もしくは二環式芳香環系を指す。その環に場合によりアルキル置換基が存在していてもよい。例にはベンゼン、ピフェニルおよびナフタレンが含まれる。

【 0 0 8 0 】

用語“アラルキル”は、アリール置換基を含有するC₁₋₆アルキル基を指す。例には

50

ベンジル、フェニルエチルまたは 2 - ナフチルメチルが含まれる。

【 0 0 8 1 】

用語 “ スルホニル ” は、基 - S (O) ₂ R_a [ここで、R_a は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである] を指す。 “ スルホニル化剤 ” は - S (O) ₂ R_a 基を分子に付加させる作用剤である。

【 0 0 8 2 】

用語 “ スピロ置換シクロアルケニル ” は、 1 個の炭素原子を共有しかつ環の中の少なくとも一方が部分不飽和である 1 対のシクロアルキル環、例えば：

【 0 0 8 3 】

【 化 2 4 】



【 0 0 8 4 】

などを指す。

【 0 0 8 5 】

用語 “ スピロ置換ヘテロシクリル ” は、 1 個の炭素原子を共有しているヘテロシクリルとシクロアルキル環、例えば：

【 0 0 8 6 】

【 化 2 5 】



【 0 0 8 7 】

などを指す。

【 0 0 8 8 】

治療用途

前記式 I で表される化合物は蛋白質チロシンキナーゼ、例えば c - f m s などの効力のある新規な阻害剤に相当し、そのようなキナーゼの作用が原因で生じる疾患の予防および治療で用いるに有用であり得る。

【 0 0 8 9 】

本発明は、また、蛋白質チロシンキナーゼを阻害する方法も提供し、この方法は、前記蛋白質チロシンキナーゼを有効阻害量の式 I で表される化合物の中の少なくとも 1 種と接触させることを含んで成る。好適なチロシンキナーゼは c - f m s である。本発明の化合物はまた F L T 3 チロシンキナーゼ活性の阻害剤でもある。蛋白質チロシンキナーゼを阻害する 1 つの態様では、式 I で表される化合物の中の少なくとも 1 種を公知のチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせる。

【 0 0 9 0 】

本発明のいろいろな態様において、前記式 I で表される化合物で阻害する蛋白質チロシンキナーゼは細胞内、哺乳動物内または生体外に存在する。哺乳動物（ヒトを包含）の場合、式 I で表される化合物の中の少なくとも 1 種の製薬学的に許容される形態物を治療的に有効な量で投与する。

【 0 0 9 1 】

本発明は、更に、哺乳動物（ヒトを包含）における癌を治療する方法も提供し、この方法は、式 I で表される少なくとも 1 種の化合物の製薬学的に許容される組成物を治療的に有効な量で投与することによる方法である。典型的な癌には、これらに限定するものではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌およびヘアリー細胞白血病が含まれる。本発明は、また、骨髄線維症を包含する特定の癌病変を治療する方法も提供する。本発明の 1 つの態様では、式 I で表さ

10

20

30

40

50

れる少なくとも 1 種の化合物を有効量の化学療法薬と組み合わせて有効量で投与する。

【 0 0 9 2 】

本発明は、更に、これらに限定するものでないが、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸癌、胃癌およびヘアリー細胞白血病を包含する癌に起因する転移を治療および防止する方法も提供する。

【 0 0 9 3 】

本発明は、更に、骨粗しょう症、パジェット病および病的状態に骨吸収が介在する他の病気 [関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、変形性関節症、人工器官不全、溶骨性肉腫、骨髄腫および骨への腫瘍転移 (これらに限定するものでないが、乳癌、前立腺癌および結腸癌を包含する癌の場合にしばしば起こる如き) を包含] を治療する方法も提供

10

【 0 0 9 4 】

本発明は、また、痛み、特に腫瘍の転移または変形性関節症によって引き起こされる骨格痛ばかりでなく内臓、炎症および神経原性疼痛を治療する方法も提供する。

【 0 0 9 5 】

本発明は、また、哺乳動物 (ヒトを包含) における心臓血管、炎症および自己免疫性疾患を治療する方法も提供し、この方法は、式 I で表される化合物の中の少なくとも 1 種の製薬学的に許容される形態物を治療的に有効な量で投与することによる方法である。炎症性要素を伴う病気の例には、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、人工器官不全、サルコイドーシス、うっ血性閉塞性肺疾患、突発性肺線維症、喘息、膵炎、H I V 感染、乾癬、糖尿病、腫瘍関連血管新生、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、再狭窄、統合失調症またはアルツハイマー型認知症が含まれる。それらを本発明の化合物で有効に治療することができる。有効に治療可能な他の病気には、これらに限定するものでないが、アテローム性動脈硬化症および心臓肥大が含まれる。

20

【 0 0 9 6 】

また、自己免疫病、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチおよび他の形態の炎症性関節炎、乾癬、シェーグレン症候群、多発性硬化症またはブドウ膜炎なども本発明の化合物で治療可能である。

【 0 0 9 7 】

本明細書で用いる如き用語 “ 治療的に有効な量 ” は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物またはヒトに生物学的または医薬的反応 (治療すべき病気または障害の軽減、予防、治療または症状の発症もしくは進行の遅延を包含) を引き出す量を意味する。

30

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物を蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤として用いる時、これを約 0 . 5 m g から約 1 0 g 、好適には約 0 . 5 m g から約 5 g の投薬範囲内の有効量で日に 1 回または分割して投与してもよい。その投薬量は投与経路、受益者の健康、体重および年齢、治療頻度および同時治療および非関連治療の存在の如き要因の影響を受けるであろう。

【 0 0 9 9 】

また、本発明の化合物またはこれの製薬学的組成物の治療的に有効な量は所望効果に応じて多様であることも当技術分野の技術者に明らかである。従って、当技術分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、かつ最適な投薬量は使用する個々の化合物、投与様式、製剤の濃度および病気状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の被験体に関連した要因の結果として投与量を適切な治療レベルに調整する必要もあり、そのような要因には、被験体の年齢、体重、食事および投与時間が含まれる。従って、この上に示した投薬量は平均的な症例の典型である。勿論、投薬量の範囲を高くするか或は低くする方が有利である個々のケースも存在する可能性があり、それも本発明の範囲内である。

40

【 0 1 0 0 】

前記式 I で表される化合物は公知の製薬学的に許容される担体のいずれかを含有して成

50

る製薬学的組成物に構築可能である。典型的な担体には、これらに限定するものでないが、適切な溶媒、分散用媒体、被膜、抗菌剤、抗菌・カビ剤および等張剤のいずれも含まれる。本製剤の成分になり得る典型的な賦形剤には、また、充填剤、結合剤、崩壊剤および滑剤も含まれる。

【0101】

前記式 I で表される化合物の製薬学的に許容される塩には、無機もしくは有機酸もしくは塩基から生じる通常の無毒の塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。そのような酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸、ドデシル硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、しゅう酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、こはく酸塩、硫酸塩および酒石酸塩が含まれる。塩基塩にはアンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウムおよびカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩など、有機塩基との塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩など、およびアミノ酸、例えばアルギニンなどとの塩が含まれる。また、塩基性窒素含有基に第四級化を例えばアルキルハライドなどを用いて受けさせることも可能である。

10

【0102】

本発明の製薬学的組成物は、この意図した目的を達成する如何なる手段で投与されてもよい。その例には、経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、口腔または眼経路による投与が含まれる。投与を経口経路で交互または同時に実施することも可能である。非経口投与に適した製剤には、本活性化合物の水溶性形態物、例えば水溶性塩などが入っている水溶液、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロース - 水溶液、等張性炭水化物溶液およびシクロデキストリン包接錯体が含まれる。

20

【0103】

本発明は、また、製薬学的組成物の製造方法も包含し、この方法は、製薬学的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することを含んで成る。加うるに、本発明は、製薬学的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することで作られた製薬学的組成物も包含する。本明細書で用いる如き用語“組成物”は、これに指定材料を指定量で含有して成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる生成物のいずれも包含させることを意図する。

【0104】

多形体および溶媒和物

30

その上、本発明の化合物は1種以上の多形もしくは非晶形態も取り得、このように、それらを本発明の範囲に包含させることを意図する。加うるに、本化合物は溶媒和物、例えば水との溶媒和物（即ち水化物）または一般的有機溶媒との溶媒和物も形成する可能性がある。本明細書で用いる如き用語“溶媒和物”は、本発明の化合物と1種以上の溶媒分子の物理的結合を意味する。そのような物理的結合は、いろいろな度合のイオンおよび共有結合（水素結合を包含）を伴う。ある場合には、そのような溶媒和物を単離することができ、例えば1個以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれている場合などに単離可能である。用語“溶媒和物”に溶液相および単離可能溶媒和物の両方を包含させることを意図する。適切な溶媒和物の非限定例には、エタノラート、メタノラートなどが含まれる。

40

【0105】

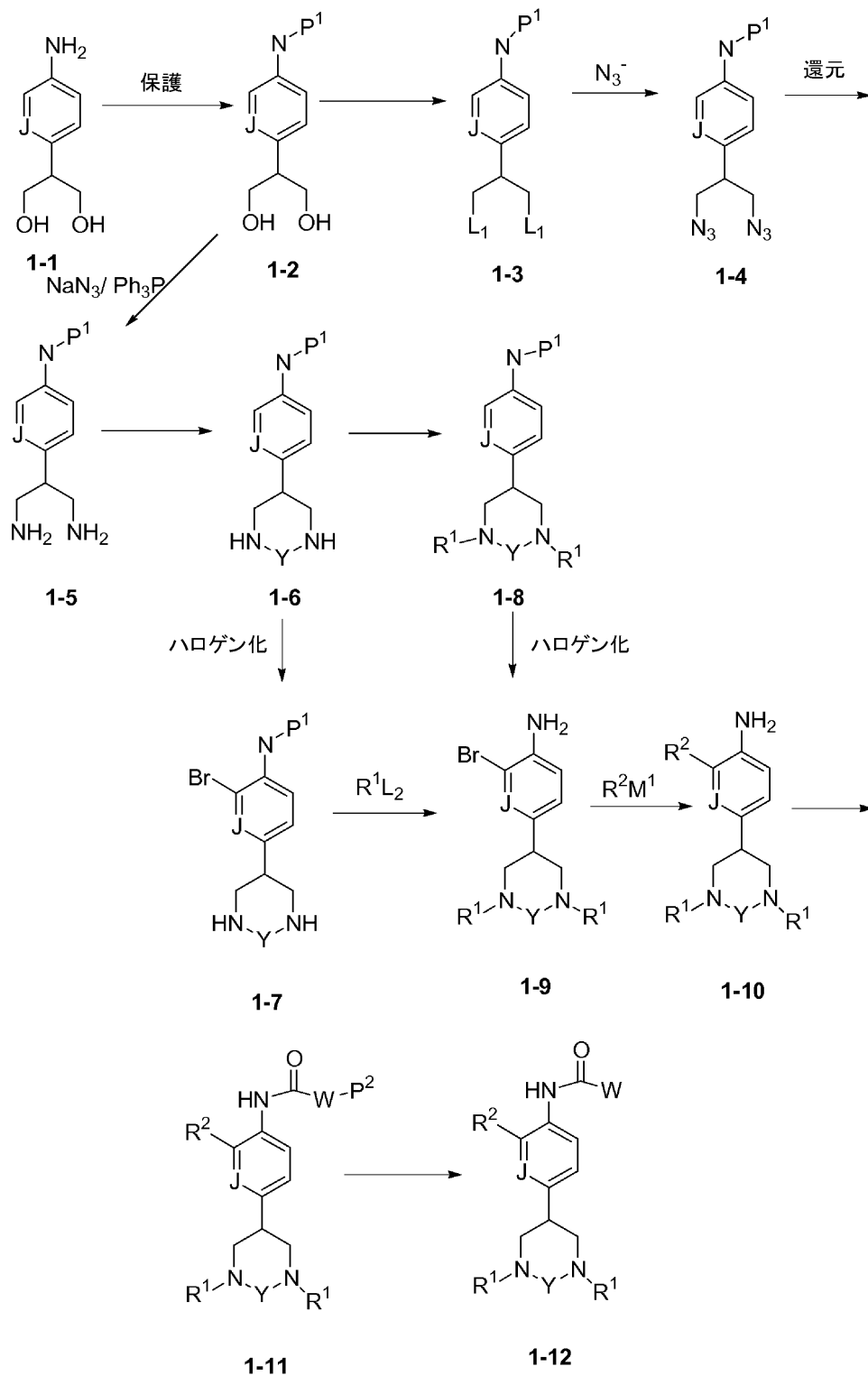
本発明はこれの範囲内に本発明の化合物の溶媒和物を包含することを意図する。従って、本発明の治療方法における用語“投与”は、本発明の化合物または具体的には開示しなかったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらの溶媒和物を用いて本明細書に記述する症候群、疾患または病気を治療、改善または予防する手段を包含する。

【0106】

調製方法

【化 2 6】

スキーム1

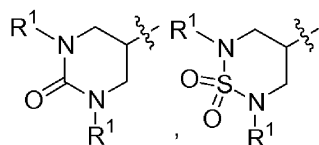


【 0 1 0 7 】

スキーム 1 に、X が

【 0 1 0 8 】

【化 27】



【0109】

(スキーム1に示すYはCOおよびSO₂である)
である式1で表される化合物の合成を記述する。

【0110】

商業的に入手可能な2-フェニル-プロパン-1,2-ジオールからJがCHであるアミノジオール1-1を生じさせる変換はJournal of Medicinal Chemistry 40(25)、4030-4052、(1997)に記述されている手順に従って実施可能である。JがNの時にも(2-ピリジル)プロパンジオール(Tetrahedron: Asymmetry 8(13)、2175-2187、(1997))を用いて出発して同様な手順を用いることができると理解する。

【0111】

アミノジオール1-1から化合物1-2を生じさせる変換を標準的な保護基化学を用いて達成する。適切なN-保護基P¹の例を“Protective Groups in Organic Synthesis,” Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc、NY、(1999)に見ることができる。好適な保護基はt-ブチルオキシカルボニル(BOC)であり、これの導入はアミノジオール1-1とジ-t-ブチルジカーボネート((BOC)₂O)をテトラヒドロフラン(THF)およびNa₂CO₃水溶液中で反応させることで実施可能である。ジオール1-2からジアミン1-5を生じさせる変換は、相当するジアジド1-4(これの調製は、中間体1-3が有する脱離基L¹をアジドアニオンに置き換えることで実施可能である)を経由しそしてジアミン1-5を生じさせる還元を公知方法、例えばPh₃Pまたは好適には接触水添などで行うことで達成可能である。適切な脱離基L¹の例は、メシレート、トシレート、トリフレートおよびハロゲン、例えばBrまたはIなどである。中間体1-3中のL¹の導入は、中間体1-2が有するジオール官能に変換を公知の文献方法を用いて受けさせることで実施可能である。好適な脱離基はメシレート(これの調製はジオール1-2とメシルクロライド(MsCl)を反応させることで実施可能である)および第三級アミン塩基、例えばDCM中のトリエチルアミン(Et₃N)などである。別法として、中間体1-2から1-5を生じさせる変換を公知の合成プロトコル、例えばPh₃P/NaN₃(Synthetic Communications 30(12)、2233、(2000))または前記プロトコルを適切に修飾した方法を用いて1段階で実施することも可能である。

【0112】

ジアミン1-5から環式尿素1-6(ここで、YはCOである)を生じさせる変換は、ジアミンをカルボニル化剤(“ホスゲン相当物”)、例えばS,S-ジメチルジチオカーボネート(DMDTC)(J. Org. Chem., 61、4175、(1996))、ビス(4-ニトロフェニル)カーボネート(Helvetica Chimica Acta 82(8)、1195、(1999))、尿素(J. Chem. Soc., Perkin Trans 2、317、(1981))、ベンジルスクシニミドカーボネート(Bull. Chem. Soc., Jpn., 71、699、(1998))、ヘキサクロロアセトン(Liebigs Annalen/Recueil、(5)、925、(1997))、トリホスゲン(Tett. Lett., 32、4185、(1991))およびカルボジイミダゾール(J. Med. Chem., 40、1707、(1997))などと適切な溶媒を用いて適切な温度で反応させるか或は遷移金属、例えばタングステン(J. Org. Chem., 67、4086、(2002))、Ni(J. Organ

10

20

30

40

50

omet. Chem., 419, 251, (1991)), Pd (Macromolecules, 26, 1784, (1993)), Ru (J. Mol. Catal. A: Chem., 122, 103, (1997)), Mn (Inorg. Chem., 4, 293, (1965,)) および J. Organomet. Chem., 134, 203, (1977)) または Co (J. Mol. Catal., 60, 41, (1990)) などの錯体を用いることで実施可能である。また、この変換に触媒作用を及ぼす目的で主族元素、例えば S (J. Org. Chem., 26, 3306 および 3309, (1961,)) および Se (Bull. Chem. Soc., Jpn., 60, 1793, (1987)) などを用いることも可能である。

【0113】

10

環式尿素 1 - 6 (Y が CO である) を合成する好適な方法は、ジアミン 1 - 5 とビス(4 - ニトロフェニル)カーボネートを 1, 2 - ジクロロエタン中で反応させる方法である。スルホニル尿素 1 - 6 (Y が SO₂ である) の製造も同様な様式であるがカルボニル化剤の代わりにスルホニル化剤、例えば塩化スルフリル (Acta. Chem. Scand., 17, 2141, (1963)) およびスルファミド (Bioorganic and Medicinal Chemistry, 13, 755, (2005)) などを用いることで実施可能である。このように、ジアミン 1 - 5 とスルファミドをピリジン中で反応させることを利用してスルホニル尿素 1 - 6 を生じさせることができる。

【0114】

スルホニル尿素および尿素 1 - 6 に N - アルキル化を公知の文献手順 (Synthetic Communications, 18(5), 487 - 494 (1988)), WO 9600708, DE 4028040) を用いて受けさせることができる。好適なアルキル化方法には、これらに限定するものでないが、アルキル化剤、例えばアルキルハライド R¹L² (L² がハロゲンである) およびスルフェート (R¹OSO₂OR¹) などと適切な相移動触媒、例えばテトラブチルアンモニウム塩などの存在下の溶媒、例えばトルエンおよびジオキサンなど中で熱をかけて反応させることで Y が CO または SO₂ でありそして R¹ がアルキルである中間体 1 - 8 を生じさせる方法が含まれる。

20

【0115】

中間体 1 - 8 (ここで、Y は CO、SO₂ である) が有する保護基 P¹ の除去を適切な条件下で実施することでアミン官能を露出させることができる。中間体 1 - 8 (ここで、Y は CO、SO₂ である) が有する BOC 基の除去では TFA を用いることができ、そしてその結果として生じたアニリンをこれの TFA 塩または遊離塩基として単離してもよい。

30

【0116】

Y が CO または SO₂ である式 1 - 10 で表される化合物は、その保護基を除去しておいたアミノ化合物にオルソ - ハロゲン化、好適には臭素化を受けさせた後にプロモアミノ中間体 1 - 9 とホウ素酸またはホウ素酸エステル (鈴木反応、R²M¹ が R²B(OH)₂ またはホウ素酸エステルの場合) または錫反応体 (スティル反応、R²M¹ が R²Sn(アルキル)₃ の場合) (論評に関しては N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95: 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508024 (1986) および A. Suzuki, Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang 編集, Wiley-VCH, Weinheim (1988) を参照) の金属触媒使用カップリング反応を行うことで得ることができる。同様に、BOC 保護中間体 1 - 6 にオルソ - ハロゲン化を受けさせることで中間体 1 - 7 を得ることができ、その後、それに脱保護を酸性条件下で受けさせることで R¹ が H でありそして Y が CO または SO₂ である中間体 1 - 9 を生じさせることができる。

40

【0117】

前記臭素化に好適な条件は、N - プロモスクシニミド (NBS) を適切な溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM) または好適にはア

50

セトニトリルなどに入れて用いる条件である。金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応は、上述した標準的方法に従って実施可能であり、好適にはパラジウム触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、塩基水溶液、例えば Na_2CO_3 水溶液などおよび適切な溶媒、例えばトルエン、エタノール、ジメトキシエタン(DME)またはDMFなどの存在下で実施可能である。

【0118】

次に、化合物1-10が有するアミノ基と複素環式酸 P^2-WCOOH (またはこれの相当する塩 $\text{P}^2-\text{WCOOM}^2$ 、ここで、 M^2 はLi、NaまたはKである)のカップリングを標準的なアミド結合形成手順(論評に関しては下記を参照:M. Bodansky および A. Bodansky、The Practice of Peptide Synthesis、Springer-Verlag、NY(1984))に従って起こさせるか或はそれを酸クロライド WCOCl または活性エステル WCO_2Rq (ここで、Rqは脱離基、例えばペンタフルオロフェニルまたはN-スクシニミド)と反応させることで生成物1-11を生じさせることができる。 P^2-WCOOH または $\text{P}^2-\text{WCOOM}^2$ とのカップリングに好適な反応条件は下記である: Wがフラン(任意の保護基 P^2 を存在させない)の場合に塩化オクザリルをジクロロメタン(DCM)中で触媒としてのDMFと一緒に用いることで酸クロライド WCOCl を生じさせた後にカップリングをトリアルキルアミン、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)などの存在下で起こさせる条件; Wがピロールの場合に塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)および塩酸1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチル(HOBt)を用いる条件; そしてWがイミダゾールまたはトリアゾールの場合の好適な条件はヘキサフルオロリン酸プロモトリピロリジノホスホニウム(PyBrOP)およびDIEAを溶媒、例えばDCMまたはDMFなど中で用いる条件である。

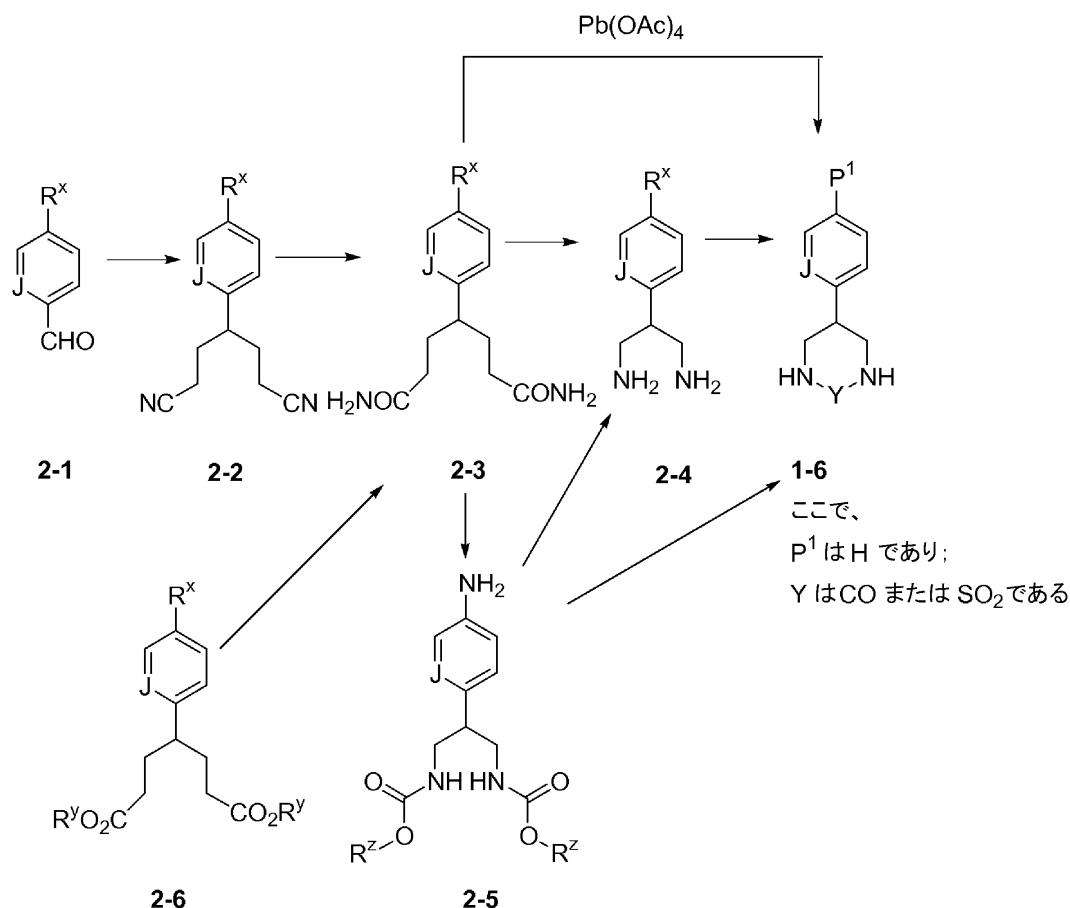
【0119】

化合物1-11中のWが上述した如き任意の保護基 P^2 を含有する場合、その除去をその時点で実施してもよい。例えば、Wが場合により窒素が2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)で保護されていてもよいイミダゾールの場合、そのSEM基の除去を酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸TFAまたはフッ化物源、例えばフッ化t-ブチルアンモニウム(TBAF)などを用いて行うことで所望の最終的生成物1-12(YがCO、 SO_2 である)を得ることができる。この脱保護に好適な反応条件は、その基質にTBAFを用いた処理をエチレンジアミンの存在有り無しで適切な溶媒、例えばDMFなど中で受けさせて最終的な生成物1-12を生じさせる条件である。

【0120】

【化 28】

スキーム2



【0121】

YがCOまたはSO₂である式1-6で表される中間体を生じさせるに適した代替合成経路をスキーム2に示す。この合成経路における鍵となる中間体は4-置換フェニルグルタロニトリル2-2であり、これの調製は相当する4-ホルミル化合物2-1を用いて文献手順 (EP 24776) に従うことで実施可能である。この合成経路におけるR^xは適切に保護されているアミンまたはアミンに変換可能な官能基、例えばNO₂などであってもよい。R^xを出発材料に存在させてもよい。或はそれをスキーム1に記述するように適切な段階で導入することも可能であると理解する。フェニルグルタロニトリル2-2が有するニトリル官能基に加水分解を適切な文献手順 (例えば“Comprehensive Organic Transformations”, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, NY, (1999) を参照) に従って受けさせることでフェニルグルタロアミド2-3を得ることができる。加うるに、また、ジエステル中間体2-6 (R^yがアルキルである) [この調製は文献手順 (Journal of the Indian Chemical Society, 55(9), 897-901, (1978)) と同様な手順を用いて実施可能である] からフェニルグルタロアミド2-3を生じさせる変換も文献手順 (Synthesis, (11), 973-4, (1982)) に従って実施可能である。

【0122】

フェニルグルタロアミド2-3から所望の環式尿素1-6 (YがCOである) を生じさせる変換はカルバメート中間体2-5を経由して単離を行うか或は行わないでHofmann転位 (US 6022968) を用いて実施可能である。加うるに、また、Hofmann

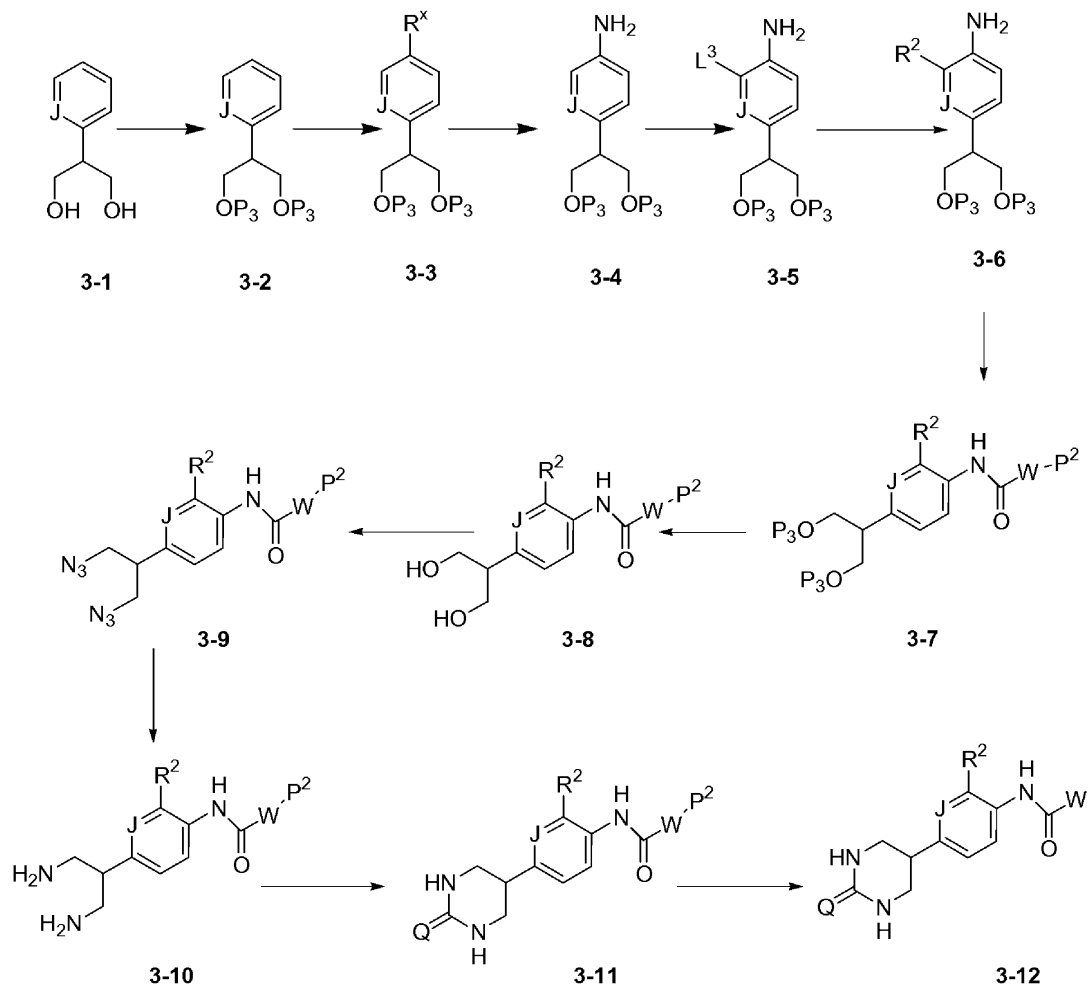
man 転位を反応体、例えば $Pb(OAc)_4$ などを用いて開始して文献手順 (WO 99 43659) を若干修飾して実施するならば環式尿素 1 - 6 (Y が CO である) を中間体 2 - 3 から直接得ることも可能であると理解する。R^x の操作を適切な段階で行うことで中間体 1 - 6 (Y が CO、SO₂ である) にアミノ官能を取り付けることができることは当技術分野の技術者に明らかであろう。加うるに、また、カルバメート 2 - 5 (R^z が t - Bu である) からジアミン 2 - 4 を生じさせる変換も酸性条件、好適には TFA を用いて実施可能である。次に、そのジアミン 2 - 4 をスキーム 1 に 1 - 6 の生成に関して記述したいろいろな方法を用いて環式尿素および環式スルホニル尿素 1 - 6 を合成する時の前駆体として用いることができる。

【 0 1 2 3 】

10

【 化 2 9 】

スキーム3



20

30

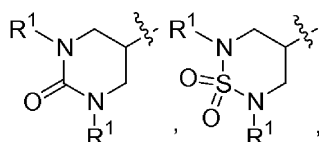
40

【 0 1 2 4 】

スキーム 3 に、X が

【 0 1 2 5 】

【 化 3 0 】



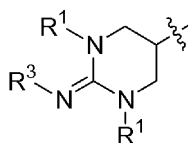
50

【0126】

である環式尿素、環式スルホニル尿素およびXが

【0127】

【化31】



【0128】

である式1で表される環式グアニジンを生じさせるに適した別の合成経路を例示する。

【0129】

このスキームにおける合成方策を例示する目的で、JがCHである基質に関して反応体および条件を定義する。この上のスキーム1で述べたように、JがNの時にも同様な合成方法を若干の修飾を伴わせて用いることができると理解する。

【0130】

この合成手順では商業的に入手可能な2-フェニル-プロパン-1,2-ジオール3-1を出発材料として用いることができ、それに保護を受けさせることで3-2を生じさせる。適切なO-保護基の例を“Protective Groups in Organic Synthesis”、Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc、NY、(1999)に見ることができる。そのジオールの好適な保護は、相当するジアセテート3-2[ここで、P³はAcである]への変換である(Tetrahedron、46(20)、7081、(1990))。

【0131】

中間体3-2からアミン3-4を生じさせる変換は2種類の方法を用いて達成可能である。1つの方法では、3-2にハロゲン化、好適には臭素化を受けさせた後にハロ中間体3-3(ここで、R^xはハロゲンである)の金属触媒使用アミノ化(論評に関しては下記を参照:S. L. Buchwald他、Top. Curr. Chem.、219:131-209(2001)およびJ. F. Hartwig、“Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis,” Wiley Interscience、NY(2002))を用いることができる。もう一方の方法では、化合物3-2にニトロ化を受けさせた後にそのニトロ中間体3-3(ここで、R^xはNO₂である)(例えば下記を参照;The Nitro Group in Organic Synthesis” Noboru Ono、John Wiley & Sons, Inc、)に還元を受けさせる。この変換に好適な方法は、中間体3-2に濃HNO₃を用いたニトロ化を受けさせることで化合物3-3(R^xがNO₂である)を得た後に接触水添を実施してニトロ基を3-4中の相当するアミノ基に変化させる方法である。

【0132】

式3-6で表される化合物は、アニリン基質3-4にオルソ-ハロゲン化、好適には臭素化を受けさせることで中間体3-5(L³がハロゲンである)を得た後に後者と適切な相手の金属触媒使用カップリング反応をこの上のスキーム1に記述したようにして行うことでR²を導入することで得ることができる。中間体3-4の臭素化に好適な条件は、NBSを適切な溶媒、例えばDMF、DCMまたはアセトニトリルなどに入れて用いる条件である。その金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応は、スキーム1に記述した如き標準的方法に従って、好適にはパラジウム(0)触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(dba)₃)などの存在下で非水性塩基、例えばK₃PO₄などおよびホスフィン配位子、例えば2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-Phos)を存在させて適切な溶媒、例え

10

20

30

40

50

ばトルエン、DMEまたはジオキサンなど中で実施可能である。

【0133】

式3-7で表される化合物の調製は、式3-6で表される化合物とカルボン酸 $P^2-WCOOH$ をこの上に記述したようにして反応させることで実施可能である。次に、中間体3-7が有する保護基 P^3 を除去することでジオール官能を露出させることができる。このような脱保護の好適な方法は、ジアセテート3-7(P^3 がAcである)に鹸化を無機塩基、例えばKOHなどを用いて適切な溶媒、例えばエチルアルコール(EtOH)など中で受けさせることを伴う。中間体3-8が有するジオール官能からジアミン3-10を生じさせる変換は、この上のスキーム1に記述したように、ジアジド3-9を経由して、接触水添の代わりにオレフィンに還元を受けさせない適切な還元方法、例えば Zn/NH_4Cl などを用いることで実施可能である。

10

【0134】

Xが環式グアニジンの場合、そのジアミンを適切なグアニジニル化剤、例えばS, S'-ジメチルシアノジチオイミドカーボネート、N-[ビス(メチルチオ)メチレン]メタンスルホンアミドおよびジメチルN-ニトロイミドジチオ-カーボネート(Australian Journal of Chemistry, 46(6)、873、(1993))、ジメチルN-ニトロイミドジチオカーボネート(WO9204329)およびメチル[ビス(メチルチオ)メチレン]カルバメート(US 3839416)などと反応させることで化合物3-11(Qが NR^3 である)を生じさせることができる。

【0135】

20

化合物3-11中のWがこの上に記述した如き任意の保護基 P^2 を含有する場合、その除去をその時点でこの上のスキーム1に記述したようにして実施することで最終的な生成物3-12を得ることができる。

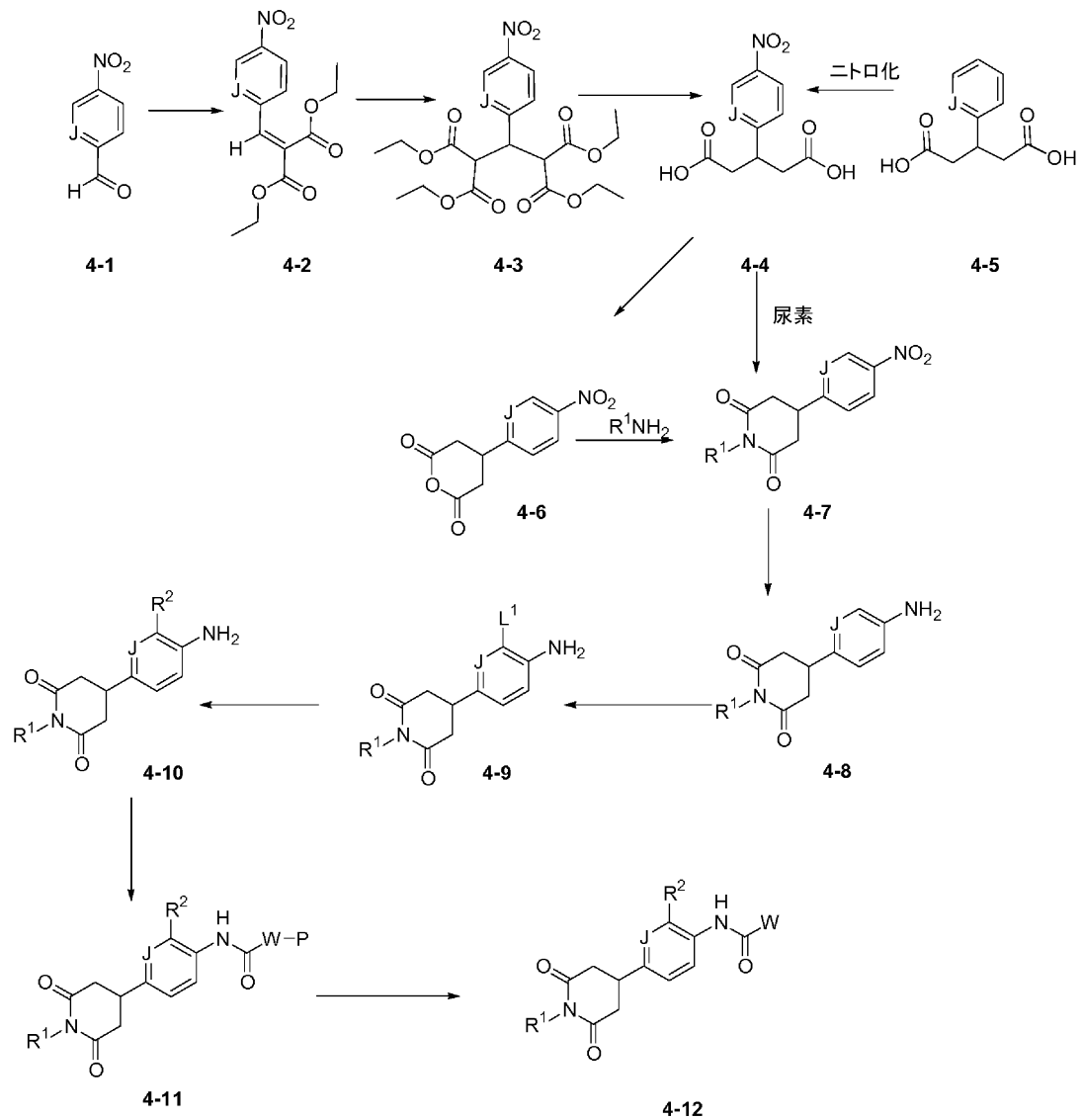
【0136】

Qが環式尿素またはスルホニル尿素の場合、また、ジアミン3-10をカルボニル化剤およびスルホニル化剤とスキーム1に記述したようにして反応させた後に再び P^2 (存在させた場合)を除去してもよい。

【0137】

【化 3 2】

スキーム4

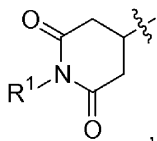


【 0 1 3 8】

X が

【 0 1 3 9】

【化 3 3】



【 0 1 4 0】

である式 1 で表される環式イミドを生じさせるに適した合成経路をスキーム 4 に示す。この合成方法を例示する目的で J が C H である基質に関して反応体および条件を定義するが、J が N の場合にも同様な合成方法を若干の修飾を伴わせて用いることができることは、当技術分野の技術者に明らかであろう。

【 0 1 4 1】

この合成経路では4-ニトロフェニルグルタル酸4-4を鍵となる中間体として用いることができる。この材料の調製は、フェニルグルタル酸4-5に直接的ニトロ化を受けさせることで実施可能である。この変換に好適な条件は、フェニルグルタル酸4-5に濃HNO₃を用いた処理を受けさせる条件である(WO9923063)。別法として、前記基質の調製は、フェニルグルタル酸の合成に関して文献(Journal of Medicinal Chemistry、47(8)、1900、(2004))に記述されている調製方法を用いて、4-ニトロベンズアルデヒド4-1を用いて出発して中間体4-2および4-3を経由することで実施可能である。イミド環構造の構築は、ニトロフェニルグルタル酸4-4を相当する無水物4-6に変化させた後に開環をアミンR¹NH₂を用いて起こさせそして次に結果として生じたアミド酸中間体の閉環を起こさせて4-7を生じさせることで達成可能である。また、4-ニトロフェニルグルタル酸4-4と尿素を結合させることでイミド4-7(R¹がHである)に直接変化させることも可能である(Chemistry - A European Journal、7(20)、4512、(2001))。ある場合には、R¹が最終的生成物に望まれる基である。この反応で用いるアミンR¹NH₂が保護基、例えばp-メトキシベンジル(PMB)などを含有する場合、そのp-メトキシベンジル基を公知の文献方法(脱保護方法の例に関しては下記を参照:Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、John Wiley and Sons、Inc.、NY(1991))で除去することで置換されていないイミド4-7(R¹がHである)を得ることができる。この変換に好適な方法は、中間体4-7(R¹がp-メトキシベンジルである)に硝酸アンモニウムセリウム(IV)(CAN)を用いた処理を受けさせる方法である(Bull. Chem. Soc. Jpn. 58、1413、(1985))。

10

20

【0142】

中間体4-7が有するニトロ基に変換を受けさせてアミノ化合物4-8を得る変換は、この上のスキーム2に記述した如き公知の文献方法を用いて達成可能である。この変換に好適な方法は接触水添である。R²置換基の導入は、中間体4-8にオルソ-ハロゲン化を受けさせた後に結果としてもたらされた生成物4-9(ここで、L¹はハロゲン、好適にはBrである)の金属触媒使用カップリング反応をこの上に記述したようにして起こさせて4-10を生じさせることを通して実施可能である。

【0143】

30

化合物4-11の調製は、化合物4-10とカルボン酸P²-WCOOHをこの上のスキーム1に記述したようにして反応させることで実施可能である。化合物4-11中のWがこの上に記述した如き任意の保護基P²を含有する場合、その除去をスキーム1に記述したようにして実施することで最終的な生成物4-12を得ることができる。

【0144】

スキーム5



X が

【化 3 5】



である式 1 で表される化合物を生じさせるに適した合成経路をスキーム 5 に示す。この合成方法を例示する目的で J が H である基質に関して反応体および条件を定義するが、J が N の場合にも同様な合成方法を若干の修飾を伴わせて用いることができることは、当技術分野の技術者に明らかであろう。

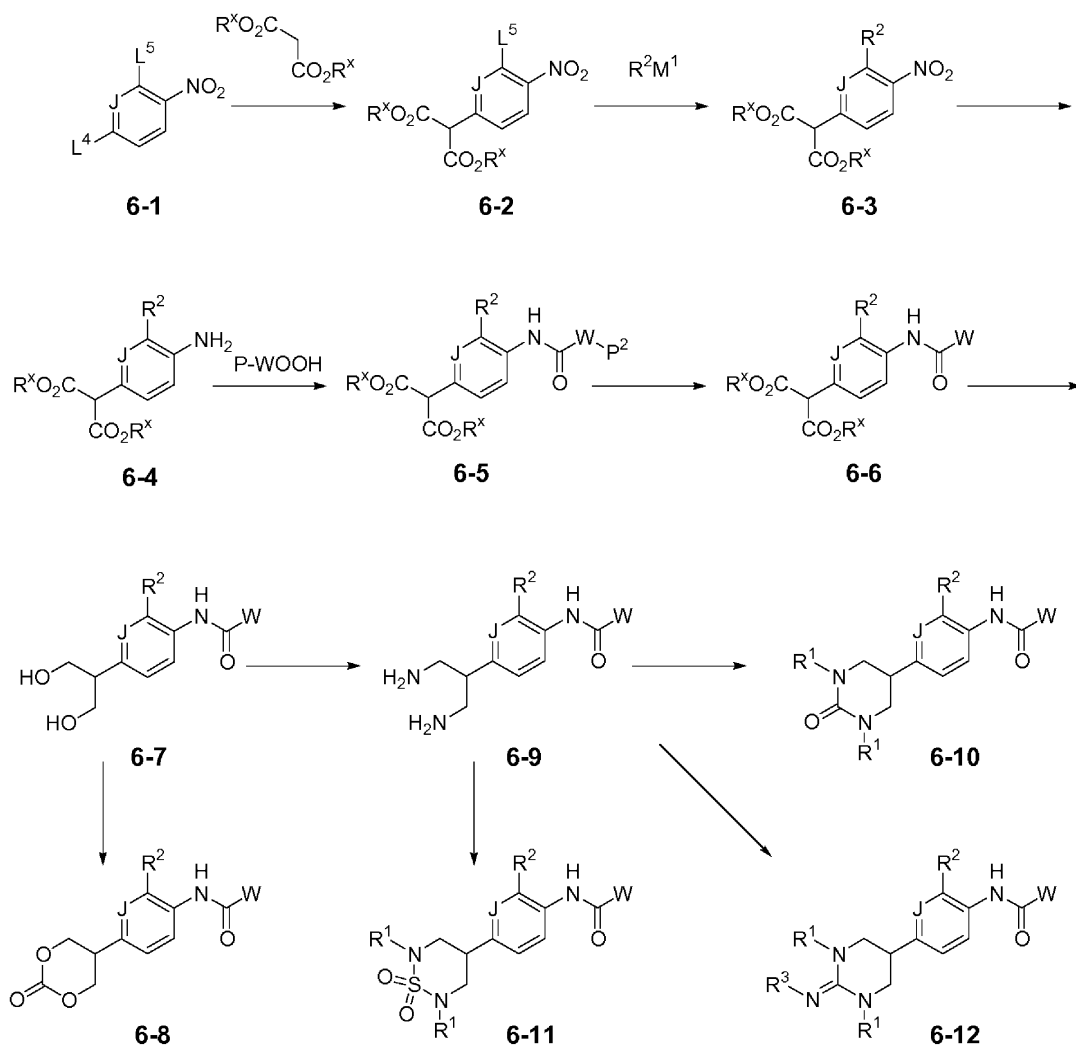
50

この合成（JがCHである）では、2-フェニル-1-プロペン-1,3-ジスルホン酸5-1（J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9, (1944)）を出発材料として用いることができる。この材料に接触水添を受けさせることで5-2を得た後、それにニトロ化をスキーム4に記述したようにして受けさせることで中間体5-3を得ることができる。中間体5-3から無水物5-4を生じさせる変換は文献手順（Chem. Ber. 91, 1512-15, (1958)）に従って実施可能である。環式スルホンイミド5-5は、中間体5-4を用いて、無水物4-6から環式イミド4-7を生じさせる変換に関してスキーム4に記述した合成方法を用いることで得ることができる。ある場合には、中間体であるスルホンアミドスルホン酸を環化させる時に文献（Ann., 657, 86-94 (1962)）に記述されている方法、好適には POCl_3 を用いる必要があり得る。中間体5-5が有するニトロ基に還元を受けさせてアミノ基を生じさせることで中間体5-6を得ることができ、それをスキーム4に記述したように中間体4-8から4-12を生じさせる変換に関して記述した化学を用いる次の4段階全体に渡って持たせたままにすることができる。

【0149】

【化36】

スキーム6

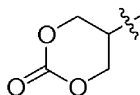


【0150】

スキーム6に、Xが

【0151】

【化 3 7】

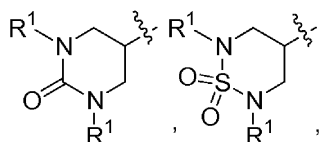


【0 1 5 2】

である式 1 で表される環式カーボネートを生じさせるに適した合成経路および X が

【0 1 5 3】

【化 3 8】



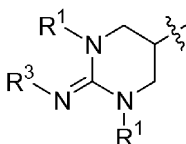
10

【0 1 5 4】

(R^1 が H である) である式 1 で表される環式尿素および環式スルホニル尿素のそれぞれおよび X が

【0 1 5 5】

【化 3 9】



20

【0 1 5 6】

(R^1 が H である) 式 1 で表される環式グアニジンを生じさせるに適した代替経路を例示する。

【0 1 5 7】

出発材料 6 - 1 は、脱離基 L^4 がクロロまたは好適にはフルオロでありそして L^5 がブromoまたはヨードであるジハロニトロ化合物である。化合物 6 - 1 とマロン酸ジアルキル、例えばマロン酸ジエチル (R^x が Et である) または好適にはマロン酸ジメチル (R^x が Me である) を極性非プロトン溶媒、例えば N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキサイド (DMSO) または好適には N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) など中で塩基、例えば KH、LiH、KOtBu または好適には NaH などを存在させて反応させることで化合物 6 - 2 を生じさせることができる。

30

【0 1 5 8】

次に、化合物 6 - 2 が有する 2 番目のハライド L^5 にホウ素酸またはホウ素酸エステル [鈴木反応、 $R^2 M^1$ が $R^2 B(OH)_2$ 、例えばシクロヘキサン - 1 - エニルホウ素酸など、または $R^2 B(OR)_2$ (ここで、 $(OR)_2$ はピナコラトである) のそれぞれである場合] または錫反応体 (スティル反応、 $R^2 M^1$ が $R^2 Sn(アルキル)_3$ の場合) を用いた金属触媒カップリング反応を適切なパラジウム触媒、例えば $Pd(Ph_3P)_4$ または好適にはジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ($Pd(dppf)Cl_2$) などおよび適切な塩基、例えば Cs_2CO_3 または好適には K_3PO_4 などの存在下で受けさせることで化合物 6 - 3 を生じさせることができる。そのようなカップリング反応の論評に関しては N. Miyaura、A. Suzuki、Chem. Rev.、95、2457 (1995)、J. K. Stille、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、25、508 - 24 (1986) および A. Suzuki in Metal - Catalyzed Coupling Reactions、F. Deiderich、P. Stang 編集、Wiley - VCH、Weinheim (1988) を参照。

40

50

【0159】

化合物6-3が有するニトロ基からアミノ基を生じさせる還元をオレフィンに還元を受けさせない還元剤、例えば鉄粉などを用いて NH_4Cl の存在下の溶媒、例えばエタノール水溶液など中で実施することでアミン6-4を生じさせることができる。

【0160】

次に、化合物6-4が有するアミノ基と複素環式酸 $\text{P}^2 - \text{WCOOH}$ （またはこれの相当する塩 $\text{P}^2 - \text{WCOOM}^2$ 、ここで、 M^2 は Li 、 Na または K である）のカップリングをスキーム1に記述した如きアミド結合形成手順に従って起こさせることでアミド生成物6-5（ P^2 はスキーム1で定義した如き任意の保護基である）を生じさせることができる。化合物6-5に W が存在し、 W がイミダゾールまたはトリアゾールを含有することで窒素を保護する目的で場合により任意の保護基、例えば2-（トリメチルシリル）エトキシ-メチル（SEM）などを W 上に用いた場合には、その除去をスキーム1に記述した条件、好適には酸性条件、最も好適にはトリフルオロ酢酸を用いて実施することで化合物6-6を生じさせることができる。別法として、その任意の保護基 P^2 の除去をフッ化物反応体、好適にはフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて適切な溶媒、例えばDMFまたはTHFなど中で実施することも可能である。

10

【0161】

化合物6-6が有する2個のエステル基に選択的還元を適切な還元剤、例えばホウ水素化ナトリウムなどを用いて適切な溶媒、例えばメタノールと t -ブタノールの混合物などを存在させて受けさせることで化合物6-7を生じさせることができる。

20

【0162】

ジオール6-7と適切なカルボニル化剤、例えばホスゲン、カルボニルジイミダゾール、ビス（4-ニトロフェニル）カーボネートまたは好適にはトリホスゲンなどを塩基、例えばピリジンまたはルチジンなどの存在下の有機溶媒、例えばTHFなど中で反応させることで化合物6-8を生じさせることができる。

【0163】

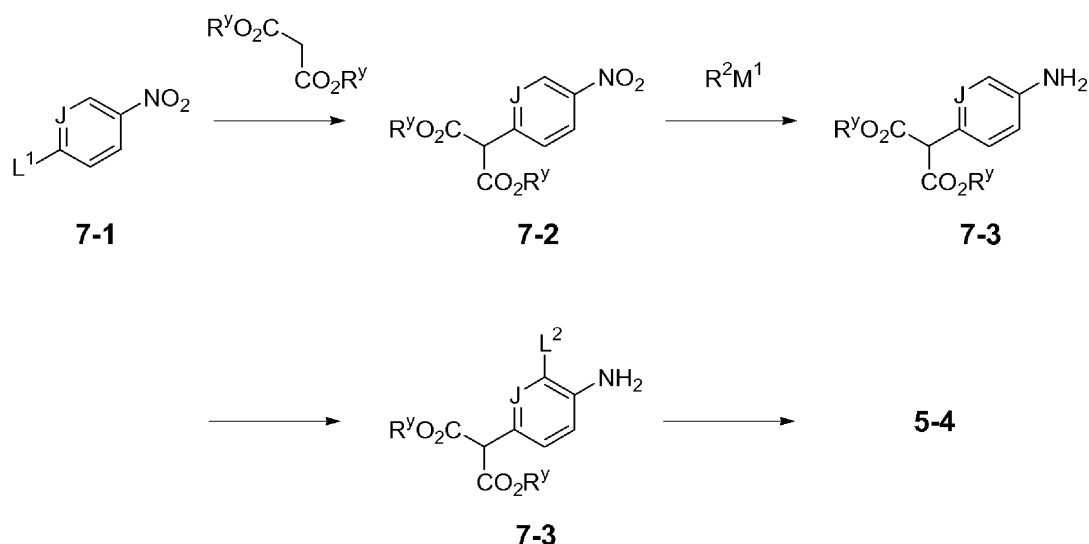
また、ジオール6-7をジオール3-8からジアミン3-10を生じさせる変換に関してスキーム3に記述した方法を用いてジアミン6-9を生じさせるための前駆体として用いることも可能である。ジアミン6-9は環式尿素6-10（ R^1 がHである）および環式スルホニル尿素6-11（ R^1 がHである）の合成をスキーム1に示した化合物1-6の合成に関して記述したようにして実施する時そして環式グアニジン6-12（ R^1 がHである）の合成をスキーム3に示した化合物3-10の合成に関して記述したようにして実施する時に用いるに有用である。

30

【0164】

【化 4 0】

スキーム7



10

【0165】

スキーム6に示した中間体6-4を生じさせる代替経路をスキーム7に例示し、これは特にJがNであるスキーム6に示した如き化合物6-8、6-10、6-11および6-12を合成する時に用いるに有用である。

20

【0166】

化合物7-1はL¹がクロロまたは好適にはフルオロである出発材料として使用可能であり、それにマロン酸エステルを用いた置換をスキーム6に記述するようにして受けさせることで化合物7-2を生じさせることができる。ニトロ化合物7-2からアミン7-3を生じさせる還元は、いろいろな標準的還元方法(M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry," Wiley, NY (1984)の中に論評されている如き)のいずれか、好適には水素を用いて適切な触媒、例えば炭素に担持されているパラジウムなどを適切な溶媒、例えばエタノールなどに入れて用いることなどで実施可能である。

30

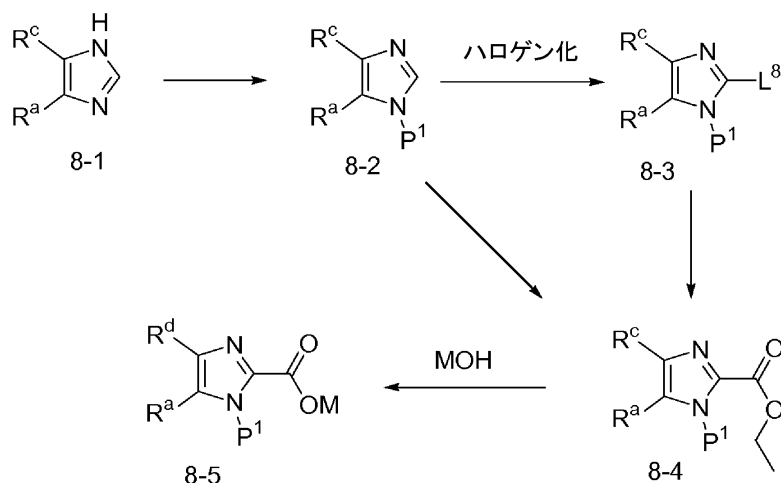
【0167】

L²を導入する目的で行うアミン7-3のハロゲン化、好適には臭素化はスキーム1に化合物1-9の調製に関して記述したようにして実施可能である。次に、ホウ素酸またはホウ素酸エステルR²M¹を用いた鈴木カップリングをスキーム6に記述したようにして実施することで中間体6-4を生じさせることができ、それからまたスキーム6に記述したようにして最終的な化合物を生じさせることができる。

【0168】

【化 4 1】

スキーム8



10

【0169】

スキーム8に、 R^a がHまたは $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして R^d がH、アルキル、 $-CN$ または $-CONH_2$ である式8-5で表される2-イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それをWがイミダゾールである式Iで表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

20

【0170】

R^a がHまたは $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして R^c がH、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-CN$ である式8-1で表されるイミダゾールは商業的に入手可能であるか、或は R^c が $-CN$ の場合には商業的に入手可能なアルデヒド(R^c が CHO である8-1)をヒドロキシルアミンと反応させた後に適切な反応体、例えばオキシ塩化燐または無水酢酸などを用いた脱水を実施することで容易に得ることができる(Synthesis、677、2003)。式8-1で表されるイミダゾールに適切な基(P^1)、例えばメトキシメチルアミン(MOM)または好適にはSEM基などによる保護を受けさせることで式8-2で表される化合物を得る(Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、Inc.、NY(1991)を参照)。

30

【0171】

R^c が $-CN$ である式8-2で表されるイミダゾールに適切な反応体、例えばN-ブロモスクシニミドまたはN-ヨードスクシニミドなどを用いたハロゲン化を溶媒、例えばDCMまたは CH_3CN など中で親電子条件下でか或は溶媒、例えば CCl_4 など中で開始剤、例えばアゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)などの存在下のラジカル条件下で受けさせることで L^8 が脱離基(好適にはプロモまたはヨード)である式8-3で表される化合物を生じさせる。式8-3で表される化合物にハロゲン-マグネシウム交換を受けさせることで有機マグネシウム種を生じさせた後、それを適切な親電子剤と反応させることで式8-4で表される化合物を生じさせる。そのハロゲン-マグネシウム交換に好適な条件は、アルキル-マグネシウム反応体、好適にはイソプロピルマグネシウムクロライドを適切な溶媒、例えばTHFなどに入れて-78から0の温度で用いる条件である。好適な親電子剤はクロロ蟻酸エチルまたはシアノ蟻酸エチルである。シアノイミダゾールにハロゲン-マグネシウム交換を受けさせる例に関してはJ. Org. Chem. 65、4618、(2000)を参照のこと。

40

【0172】

R^c が $-CN$ ではない式8-2で表されるイミダゾールの場合には、それに脱プロトン

50

を適切な塩基、例えばアルキルリチウムなどを用いて受けさせた後にそれと親電子剤をこの上で有機マグネシウム種に関して記述したようにして反応させることでそれを式 8 - 4 で表されるイミダゾールに直接変化させることができる。好適な条件は、前記イミダゾールに *n*-ブチルリチウムを用いた処理を - 78 の THF 中で受けさせた後に結果として生じた有機リチウム種の反応をクロロ蟻酸エチルで消滅させる条件である（例えば *Tetrahedron Lett.*、29、3411-3414、(1988)を参照）。

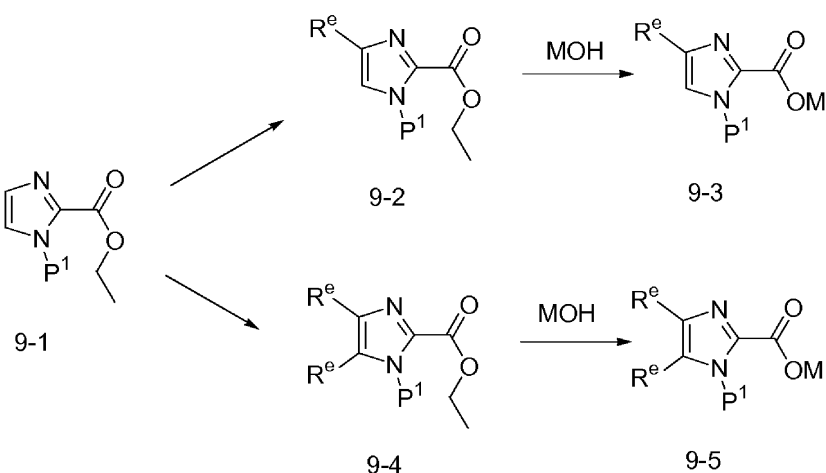
【0173】

次に、式 8 - 4 で表されるエステルに加水分解を 1 当量の金属水酸化物 (MOH) 水溶液、好適には水酸化カリウムを用いて適切な溶媒、例えばエタノールまたはメタノールなど中で受けさせることで式 8 - 5 で表されるカルボン酸 (M が H である) またはカルボン酸塩 (M が Li、Na または K である) を生じさせることができる。R^d が -CONH₂ である式 8 - 5 で表される化合物の合成では、最初に R^c が -CN である式 8 - 4 で表される化合物を適切なアルコキサイド、例えばカリウムエトキシなどで処理することでシアノ基をイミデート基に変化 (Pinner 反応) させた後にエステルとイミデート基の両方の加水分解を 2 当量の金属水酸化物水溶液を用いる起こさせることで合成を達成する。

【0174】

【化 4 2】

スキーム 9



【0175】

スキーム 9 に、R^e がクロロまたはブromoでありそして M が H、Li、K または Na である式 9 - 3 または 9 - 5 で表される 2 - イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それらを W がイミダゾールである式 I で表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

【0176】

式 9 - 1 で表される化合物の調製を最初に商業的に入手可能なイミダゾールカルボン酸エチルに保護をスキーム 8 に概略を示した方法に従って好適には SEM 基を用いて受けさせることで実施する。

【0177】

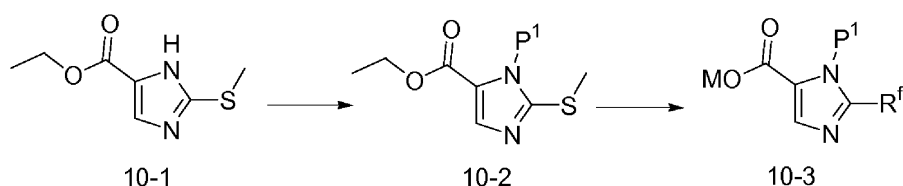
式 9 - 2 で表される化合物の調製を式 9 - 1 で表される化合物と 1 当量の適切なハロゲン化剤、例えば NBS または N - クロロスクシニミド (NCS) などを 25 の適切な溶媒、例えば CH₃CN、DCM または DMF など中で反応させることで実施する。式 9 - 4 で表される化合物の調製を式 9 - 1 で表される化合物と 2 当量の適切なハロゲン化剤、例えば NBS または NCS などを 30 から 80 の範囲の温度の適切な溶媒、例えば CH₃CN または DMF など中で反応させることで実施する。次に、式 9 - 3 および 9 - 5

で表されるイミダゾールを個々のエステルに加水分解をスキーム 8 に記述したようにして受けさせることで得る。

【 0 1 7 8 】

【 化 4 3 】

スキーム 10



10

【 0 1 7 9 】

スキーム 10 に、 R^f が $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ または $-SO_2CH_3$ であり、M が H、Li、K または Na である式 10 - 3 で表されるイミダゾールの調製方法を例示するが、それらを W がイミダゾールである式 I で表される化合物を合成する時に中間体として用いる。イミダゾール 10 - 1 (WO 1996011932) に保護をスキーム 8 に記述した方法に従って好適には SEM 保護基を用いて受けさせることで式 10 - 2 で表される化合物を生じさせる。エステルに加水分解をスキーム 8 に示した手順に従って受けさせることで R^f が $-SCH_3$ である式 10 - 3 で表される化合物を生じさせる。式 10 - 2 で表される 2 - メチルチオイミダゾールに 1 当量の適切な酸化剤を用いた酸化を受けさせた後にエステルの加水分解をスキーム 8 に示した手順に従って実施することで R^f が $-SOCH_3$ である式 10 - 3 で表される化合物を生じさせる。2 当量の適切な酸化剤を用いた酸化に続くエステルの加水分解をスキーム 8 に示した手順に従って実施することで R^f が $-SO_2CH_3$ である式 10 - 3 で表される化合物を生じさせる。この酸化に好適な反応体は DCM 中の MCPBA である。式 I で表される化合物が非環式または環式いずれかのスルフィドを含有する場合、そのスルフィドにさらなる酸化を受けさせることで相当するスルホキサイドまたはスルホンを生じさせることができる。スルホキサイドは、適切な酸化剤を用いた酸化、例えば 1 当量のメタ - クロロ過安息香酸 (MCPBA) などを用いた酸化でか或は $NaIO_4$ を用いた処理 (例えば、J. Med. Chem.、46: 4676 - 86 (2003)) を参照) で得ることができ、そしてスルホンは 2 当量の MCPBA を用いることでか或は 4 - メチルモルホリンの N - オキサイドおよび触媒量の四酸化オスミウムを用いた処理で得ることができる (例えば PCT 出願 WO 01 / 47919 を参照)。また、スルホキサイドおよびスルホンの両方の調製をチタン (IV) イソプロポキサイドの存在下で H_2O_2 をそれぞれ 1 当量および 2 当量用いることで実施することも可能である (例えば J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2、1039 - 1051 (2002)) を参照)。

20

30

【 実施例 】

【 0 1 8 0 】

以下の実施例は単に例示を目的としたものであり、決して本発明を限定することを意味するものでない。

【 0 1 8 1 】

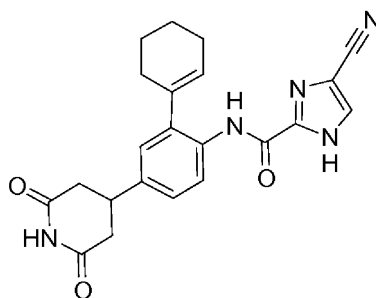
[実施例 1]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

【 0 1 8 2 】

40

【化 4 4】

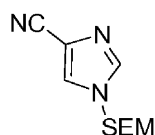


10

【0183】

a) 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

【化 4 5】



【0184】

フラスコにイミダゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 5 0 g 、 5 . 2 ミリモル) (S y n t h e s i s 、 6 7 7 、 2 0 0 3) 、 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (S E M C l) (0 . 9 5 m L 、 5 . 3 ミリモル) 、 K_2CO_3 (1 . 4 0 g 、 1 0 . 4 ミリモル) およびアセトン (5 m L) を仕込んで室温で 1 0 時間撹拌した。その混合物を酢酸エチル (E t O A c) (2 0 m L) で希釈し、水 (2 0 m L) そして食塩水 (2 0 m L) で洗浄した後、その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。粗生成物を 2 0 - g S P E カートリッジ (シリカ) から 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離させることで 0 . 8 0 g (7 0 %) の表題の化合物を無色の油として得た：質量スペクトル (C I (CH_4)) 、 m/z) 下記として計算した値： $C_{10}H_{17}N_3OSi$ 、 2 2 4 . 1 ($M+H$) 、測定値： 2 2 4 . 1 。

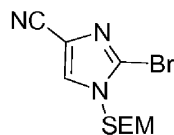
20

30

【0185】

b) 2 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

【化 4 6】



【0186】

1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 7 0 g 、 3 . 1 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を CCl_4 (1 0 m L) に入れることで生じさせた溶液に N - ブロモスクシニミド (N B S) (0 . 6 1 g 、 3 . 4 ミリモル) およびアゾビス (イソブチロニトリル) (A I B N 、 触媒量) を加えた後、その混合物を 6 0 に 4 時間加熱した。その反応物を E t O A c (3 0 m L) で希釈し、 $NaHCO_3$ (2 x 3 0 m L) そして食塩水 (3 0 m L) で洗浄し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を 2 0 - g S P E カートリッジ (シリカ) から 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離させることで 0 . 7 3 g (7 7 %) の黄色固体を得た：質量スペクトル (C I (CH_4)) 、 m/z) 下記として計算した値： $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$ 、 3 0 2 . 0 / 3 0 4 . 0 ($M+H$) 、測定

40

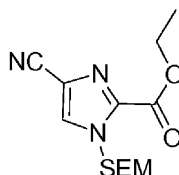
50

値：302.1 / 304.1。

【0187】

c) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化47】



10

【0188】

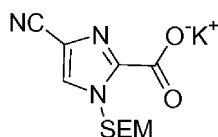
2 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0.55 g、1.8 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をテトラヒドロフラン (THF) (6 mL) に入れることで生じさせた - 40 の溶液に THF 中 2 M のイソプロピルマグネシウムクロライド (i - Pr Mg Cl) 溶液 (1 mL) を滴下した。その反応物を - 40 で 10 分間撹拌した後、- 78 に冷却し、そしてシアノ蟻酸エチル (0.30 g、3.0 ミリモル) を加えた。その反応物を室温にして 1 時間撹拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液で反応を消滅させ、EtOAc (20 mL) を用いた希釈そして食塩水 (2 x 20 mL) を用いた洗浄を実施した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を 20 - g SPE カートリッジ (シリカ) から 30 % EtOAc / ヘキサンで溶離させることで 0.40 g (74 %) の無色の油を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₃H₂₁N₃O₃Si、296.1 (M + H)、測定値：296.1。

20

【0189】

d) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩

【化48】



30

【0190】

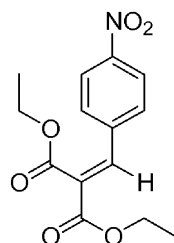
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (0.40 g、1.3 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をエタノール (3 mL) に入れることで生じさせた溶液に 6 M の KOH 溶液 (0.2 mL) を加え、その反応物を 10 分間撹拌した後、濃縮することで 0.40 g (100 %) の表題の化合物を黄色固体として得た：¹H - NMR (CD₃OD ; 400 MHz)：7.98 (s、1 H)、5.92 (s、2 H)、3.62 (m、2 H)、0.94 (m、2 H)、0.00 (s、9 H)。質量スペクトル (ESI - neg、m/z)：下記として計算した値：C₁₁H₁₆KN₃O₃Si、266.1 (M - K)、測定値：266.0。

40

【0191】

e) 2 - (4 - ニトロ - ベンジリデン) - マロン酸ジエチルエステル

【化 4 9】



【0192】

10

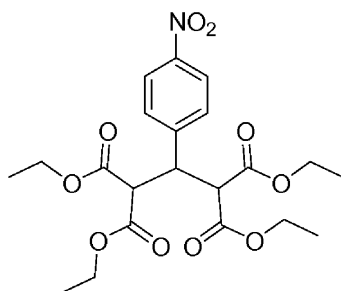
3.00 g (19.9ミリモル)の4-ニトロ-ベンズアルデヒドをトルエン(30 mL)に入れることで生じさせた溶液を3.62 mL (23.8ミリモル)のマロン酸ジエチルエステルおよび0.5 mLのピペリジンで処理した。その混合物を100 に24時間加熱し、室温(RT)に冷却し、トルエン(80 mL)で希釈し、水(1 x 100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(1 x 100 mL)そして1.0 MのHCl水溶液(1 x 100 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて25% EtOAc-ヘキサンを用いることで5.09 g (87%)の表題の化合物を得た：¹H-NMR(CDCl₃; 400 MHz): 8.25 (d、2H、J = 8.8 Hz)、7.77 (s、1H)、7.63 (d、2H、J = 8.8 Hz)、4.35 (qd、4H、J = 7.2、2.0 Hz)、1.30 (t、6H、J = 7.2 Hz)。

20

【0193】

f) 2,4-ビス-エトキシカルボニル-3-(4-ニトロ-フェニル)-ペンタン二酸ジエチルエステル

【化 5 0】



30

【0194】

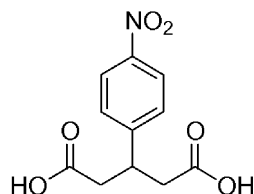
1.42 g (20.8ミリモル)の固体状NaOEtをEtOH(30 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を3.43 mL (22.6ミリモル)のマロン酸ジエチルエステルで20分間処理した。その混合物に室温で5.09 g (17.4ミリモル)の2-(4-ニトロ-ベンジリデン)-マロン酸ジエチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)の溶液を用いた処理を6時間受けさせた。AcOH(5 mL)を加えた後の混合物を5分間撹拌した。その混合物を水(50 mL)とCH₂Cl₂(125 mL)の間で分離させた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで7.32 g (93%)の表題の化合物を得た：¹H-NMR(CDCl₃; 400 MHz): 8.12 (d、2H、J = 8.8 Hz)、7.58 (d、2H、J = 8.8 Hz)、5.30 (s、1H)、4.34 - 4.28 (m、1H)、4.26 - 4.11 (m、9H)、1.32 - 1.20 (m、12H)。

40

【0195】

g) 3-(4-ニトロ-フェニル)-ペンタン二酸

【化 5 1】



【0196】

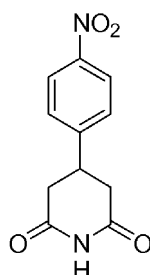
7.32 g (16.1ミリモル)の2,4-ビス-エトキシカルボニル-3-(4-ニトロ-フェニル)-ペンタン二酸ジエチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を濃HCl(15 mL)に入れることで生じさせた懸濁液を100 に22時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、その結果として生じた沈澱物を濾過で取り出し、冷水で洗浄した後、空気乾燥させることで3.58 g (88%)の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：¹H-NMR(CD₃OD; 400 MHz): 8.12 (d、2H、J = 8.8 Hz)、7.58 (d、2H、J = 8.8 Hz)、3.77 - 3.68 (m、1H)、2.87 - 2.66 (m、4H)。

10

【0197】

h) 4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン

【化 5 2】



20

【0198】

250 mg (0.987ミリモル)の3-(4-ニトロ-フェニル)-ペンタン二酸(この上に示した段階で調製したまま)および119 mg (1.98ミリモル)の尿素の混合物を150 に40分間加熱した(固体が全部溶融しかつ気体の発生が止むまで)。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(70 mL)で取り上げ、飽和NaHCO₃水溶液(2 x 40 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで52.0 mg (22%)の表題の化合物を褐色の固体として得た：¹H-NMR(CDC l₃; 400 MHz): 8.28 (d、2H、J = 8.8 Hz)、7.44 (d、2H、J = 8.8 Hz)、3.64 - 3.54 (m、1H)、3.04 - 2.96 (m、2H)、2.86 - 2.76 (m、2H)。

30

【0199】

別法として、表題の化合物を下記の様式で得ることも可能である：500 mg (1.97ミリモル)の3-(4-ニトロ-フェニル)-ペンタン二酸(この上に示した段階で調製したまま)を50 mLのジオキサンに入れることで生じさせた溶液を10 に冷却した後、229 μL (2.96ミリモル)のクロロ蟻酸メチルおよび936 μL (6.71ミリモル)のトリエチルアミンで7.2時間処理した。ジオキサン中0.5 Mのアモニア溶液(15.8 mL、7.90ミリモル)を10 で加えた後、その混合物を室温で72時間攪拌した。その混合物をセライトに通して濾過し、その濾過ケーキをEtOAcで洗浄した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を1.30 g (15.8ミリモル)の固体状NaOAcおよび無水酢酸(4 mL)で処理した後、100 に1時間加熱した。その混合物を室温に冷却した後、濃縮を元々の体積の半分になるまで実施した。その残留物をEtOAc(100 mL)で取り上げ、飽和NaHCO₃水溶液(1 x 75 mL)、食塩水(1 x 75 mL)そして水(1 x 75 mL)で洗浄した。その有機層

40

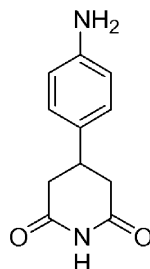
50

を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を 50 - g Varian MegaBond Elut SPE カラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50 - 60 % EtOAc - ヘキサンを用いることで 197 mg (43 %) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た (上に示したスペクトルを参照)。

【0200】

i) 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化53】



10

【0201】

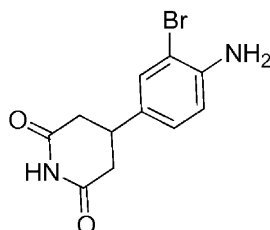
197 mg (0.841 ミリモル) の 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン (この上に示した段階で調製したまま) をメチルアルコール (MeOH) (15 mL) に入れることで生じさせた溶液に水添を 10 % Pd/C を用いて 20 psi 下室温で 5 時間受けさせた。その混合物をセライトに通して濾過し、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した後、溶媒を真空下で蒸発させることで 106 mg (62 %) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 、205.1 ($M+H$)、測定値：205.1。

20

【0202】

j) 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化54】



30

【0203】

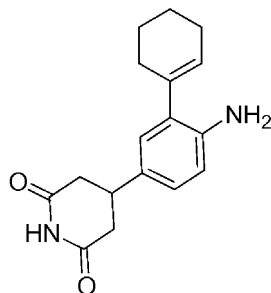
106 mg (0.519 ミリモル) の 4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、92.4 mg (0.519 ミリモル) の NBS で 35 分間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 40 mL) そして水 (1 x 40 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮することで 138 mg (94 %) の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ 、283.0 / 285.0 ($M+H$)、測定値：283.1 / 285.1。

40

【0204】

k) 4 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化55】



10

【0205】

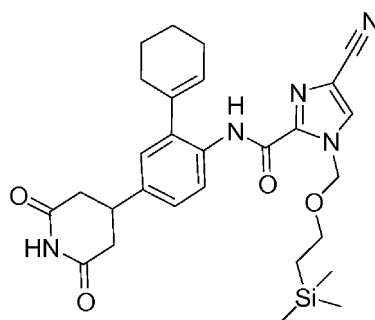
69.0 mg (0.244ミリモル)の4-(4-アミノ-3-ブromo-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)をトルエン(10 mL)とジオキサン(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を30.7 mg (0.244ミリモル)のシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸、104 mg (0.487ミリモル)の K_3PO_4 および34.2 mg (0.0975ミリモル)の2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニルで処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それをAr下に置き、5.50 mg (0.0244ミリモル)のPd(OAc)₂で処理した後、90℃に5時間加熱した。その混合物をEtOAc(30 mL)で希釈した後、水(2 x 20 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで73.5 mg (106%、いくらか溶媒を捕捉)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₇H₂₀N₂O₂、285.2 (M+H)、測定値：285.2。

20

【0206】

1) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド

【化56】



30

【0207】

73.5 mg (0.259ミリモル)の4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)をCH₂Cl₂(20 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を64.4 mg (0.388ミリモル)のPyBrOP、86.8 mg (0.284ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(この実施例の段階(d)で調製したまま)および135 μL (0.775ミリモル)のDIEAで2時間処理した。その混合物をCH₂Cl₂(50 mL)で希釈した後、飽和NaHCO₃水溶液(2 x 30 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで70.0 mg (51%)の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₈H₃₅N₅O₄Si、534.3 (M+H)、測定値：534.2。

40

【0208】

50

m) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

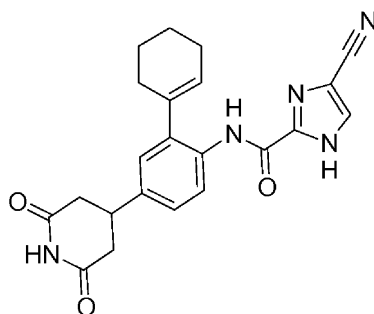
70.0 mg (0.131 ミリモル) の 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を EtOH (2 滴) および TFA (3 mL) で 1.5 時間処理した。溶媒を真空下で除去した。その残留物を逆相高性能液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) (C18) にかけて 0.1% $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 中 10 から 80% の CH_3CN に 30 分かけて至らせて精製することで 5.3 mg (8%) の表題の化合物を白色の固体として得た: ^1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.18 (d, 1 H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、8.01 (s, 1 H)、7.24 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$)、7.15 (d, 1 H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、5.85 - 5.78 (m, 1 H)、3.48 - 3.38 (m, 1 H)、2.90 - 2.71 (m, 4 H)、2.32 - 2.22 (m, 4 H)、1.90 - 1.73 (m, 4 H)。質量スペクトル (ESI , m/z) : 下記として計算した値: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ 、404.2 ($\text{M} + \text{H}$)、測定値: 404.0。

【 0 2 0 9 】

[実施例 2]

実施例 1 に示した 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミドの別の製造方法

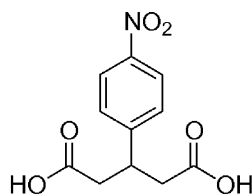
【 化 5 7 】



【 0 2 1 0 】

a) 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - ペンタン二酸

【 化 5 8 】



【 0 2 1 1 】

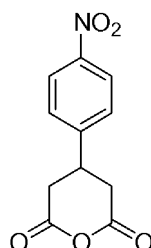
フラスコに濃 H_2SO_4 (400 mL) を仕込んで 0 に冷却した後、50.0 g (240 ミリモル) の 3 - フェニル - ペンタン二酸を 20 分かけて分割して加えそして発煙 HNO_3 (10 mL) を 20 分かけて滴下することで処理した。その混合物を室温で 3 時間攪拌し、氷 (1000 mL に相当する量) の上に注ぎ、沈澱物を濾過で取り出し、冷水で洗浄し、空気乾燥させた後、真空乾燥器内で乾燥させた。その固体を最少量の CH_3CN と一緒にして磨り潰し、濾過で取り出した後、空気乾燥させた。その濾液を濃縮し、再び最少量の CH_3CN と一緒にして磨り潰し、濾過で取り出した後、空気乾燥させることで 2 番目のバッチを得た。この 2 つのバッチを一緒にすることで 56.9 g (94%) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た: ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 400 M

H z) : 8 . 1 5 (d 、 2 H 、 J = 8 . 8 H z) 、 7 . 5 8 (d 、 2 H 、 J = 8 . 8 H z) 、 3 . 6 2 - 3 . 5 0 (m 、 1 H) 、 2 . 7 9 - 2 . 5 7 (m 、 4 H) 。

【 0 2 1 2 】

b) 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ジヒドロ - ピラン - 2 , 6 - ジオン

【 化 5 9 】



10

【 0 2 1 3 】

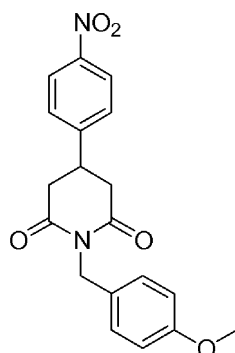
フラスコに 20 . 0 g (79 . 0 ミリモル) の 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - ペンタン二酸 (この上に示した段階で調製したまま) および 22 . 4 m L (237 ミリモル) の無水酢酸を仕込んだ。その混合物を 80 に 1 時間加熱し、室温に冷却した後、エーテルを用いた処理を生成物が沈澱し始めるまでゆっくり実施した。固体が完全に沈澱した後、その固体を濾過で取り出し、エーテルで洗浄した後、空気乾燥させることで 13 . 0 g (70 %) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：¹H - NMR (C D C l ₃ ; 400 MHz) : 8 . 2 8 (d 、 2 H 、 J = 8 . 8 H z) 、 7 . 4 1 (d 、 2 H 、 J = 8 . 8 H z) 、 3 . 6 4 - 3 . 5 3 (m 、 1 H) 、 3 . 2 2 - 3 . 1 3 (m 、 2 H) 、 2 . 9 6 - 2 . 8 5 (m 、 2 H) 。

20

【 0 2 1 4 】

c) 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 6 0 】



30

【 0 2 1 5 】

12 . 6 g (53 . 6 ミリモル) の 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ジヒドロ - ピラン - 2 , 6 - ジオン (この上に示した段階で調製したまま) を T H F (160 m L) に入れることで生じさせた室温の溶液を 9 . 04 m L (6 . 96 ミリモル) の 4 - メトキシ - ベンジルアミンで 2 時間処理した。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を 1 . 0 N H C l (200 m L) に溶解させた後、E t O A c (2 x 250 m L) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして水 (1 x 200 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を無水酢酸 (200 m L) およびトリエチルアミン (30 m L) で処理した後、85 に 1 . 5 時間加熱した。その混合物を真空下で濃縮し、1 . 0 N H C l (200 m L) で処理した後、E t O A c (3 x 200 m L) で抽出した。その有機層を一緒にして飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 x 200 m L) そして水 (1 x 200 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させた後、真空下で濃縮した。固体をヘキサンと一緒にして音波処理を用いて磨り潰し、濾過で取り出した後

40

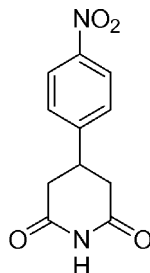
50

、空気乾燥させることで16.5g(87%)の表題の化合物を明黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{19}H_{21}N_2O$ 、325.1($M - OCH_3 + 2H$)、測定値：325.0。

【0216】

d) 4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン

【化61】



10

【0217】

22.8g(64.2ミリモル)の1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_3CN (150mL)に入れることで生じさせた懸濁液に70.4g(128ミリモル)の硝酸セリウムアンモニウム(CAN)を水中の溶液(100mL)として用いた処理を受けさせた。その混合物を室温で5時間攪拌し、水(100mL)で希釈した後、EtOAc(2 x 150mL)で抽出した。その有機層を一緒にして飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(1 x 100mL)そして水(1 x 100mL)で洗浄した。その水層を一緒にしてEtOAc(1 x 100mL)で抽出した。その有機層を一緒にして乾燥($MgSO_4$)させた後、真空下で濃縮した。固体状残留物を最小量の CH_3CN と一緒にして磨り潰し、濾過で取り出した後、空気乾燥させた。その濾液を濃縮した後、再び最小量の CH_3CN と一緒にして磨り潰し、濾過で取り出した後、2番目のバッチとして空気乾燥させた。この2バッチを一緒にすることで7.00g(47%)のオフホワイトの固体を得た： ^1H-NMR ($CDCl_3$; 400MHz)：8.26(d, 2H, $J = 8.8Hz$)、7.97(br s, 1H)、7.42(d, 2H, $J = 8.8Hz$)、3.62-3.52(m, 1H)、3.02-2.93(m, 2H)、2.84-2.74(m, 2H)。

20

30

【0218】

e) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド

表題の化合物の調製を4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例1の段階(i)-(m)に示した手順と同じ手順を用いることで実施した。スペクトルは実施例1の段階(m)に示したスペクトルと同じである。

【0219】

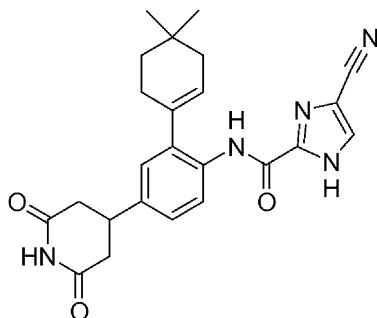
[実施例3]

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド

【0220】

40

【化 6 2】

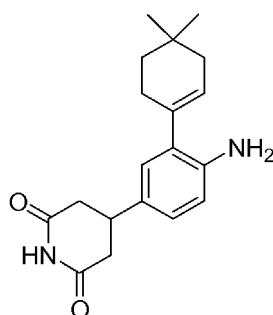


10

【0 2 2 1】

a) 4 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 6 3】



20

【0 2 2 2】

600 mg (2 . 1 2 ミリモル) の 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (実施例 1 の段階 (j) で調製したまま) をトルエン (20 mL) とジオキサン (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を 900 mg (4 . 2 4 ミリモル) の K_3PO_4 、424 mg (2 . 7 6 ミリモル) の 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸および 297 mg (0 . 8 4 8 ミリモル) の 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニルで処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを Ar 下に置き、47.6 mg (0 . 2 1 2 ミリモル) の $Pd(OAc)_2$ で処理した後、80 に 2 . 5 時間加熱した。その混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した後、水 (2 x 70 mL) で洗浄した。その水層に EtOAc (100 mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 ($MgSO_4$) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を 50 - g Varian MegaBond Elut SPE カラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 25 - 50 % EtOAc - ヘキサンを用いることで 140 mg (21 %) の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値： $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 、313.2 (M + H)、測定値：313.1。

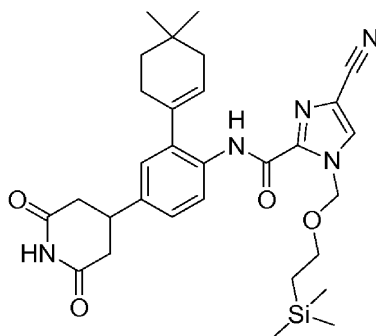
30

【0 2 2 3】

b) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

40

【化 6 4】



10

【0224】

140 mg (0.448ミリモル)の4-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を313 mg (0.672ミリモル)のPyBrOP、151 mg (0.493ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および234 μL (1.34ミリモル)のDIEAで30分間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (30 mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(1 x 30 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて10-42% EtOAc-ヘキサンを用いることで192 mg (76%)の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ 、562.3 (M+H)、測定値：562.0。

20

【0225】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド

190 mg (0.338ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液をMeOH (200 μL)およびTFA (3 mL)で1.5時間処理した。MeOH (30 mL)を加えた後の混合物に濃縮を体積が半分になるまで受けさせ、MeOH (15 mL)を加えた後、溶媒を真空下<35 で完全に除去した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて25-75% EtOAc-ヘキサンを用いることで92.9 mg (64%)の表題の化合物を白色の固体として得た： ^1H -NMR(CD_3OD ; 400 MHz)：8.22 (d、1H、 $J=8.4\text{ Hz}$)、8.02 (s、1H)、7.26 (dd、1H、 $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$)、7.18 (d、1H、 $J=2.4\text{ Hz}$)、5.79-5.75 (m、1H)、3.52-3.42 (m、1H)、2.93-2.76 (m、4H)、2.37-2.30 (m、2H)、2.12-2.07 (m、2H)、1.62 (t、2H、 $J=5.6\text{ Hz}$)、1.10 (s、6H)。質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ 、432.2 (M+H)、測定値：432.1。

30

40

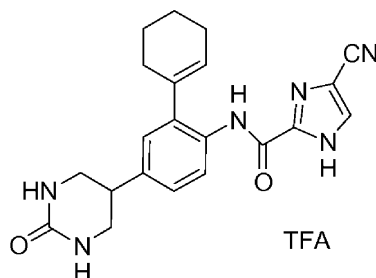
【0226】

[実施例4]

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

50

【化 6 5】

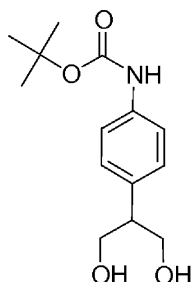


【 0 2 2 7】

10

a) [4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 6 6】



20

【 0 2 2 8】

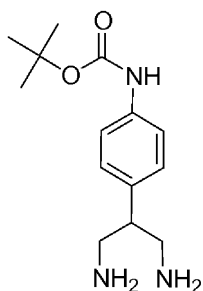
2 - (4 - アミノ - フェニル) - プロパン - 1, 3 - ジオール (1.6 g、9.6 ミリモル、J. Med. Chem.、40 (25)、4030 - 4052、(1997))、ジ - t - ブチルジカーボネート (BOC)₂O (2.30 g、10.5 ミリモル)、THF (200 mL)、水 (100 mL) および Na₂CO₃ (1.12 g、10.5 ミリモル) の混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を EtOAc (200 mL) および飽和食塩水 (200 mL) で希釈した。その有機層を分離した後、その水層に EtOAc (2 x 100 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にし、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その得た残留物をシリカ (20 - 100% EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物 (1.2 g、47%) を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₄H₂₁NO₄、290.3 (M + Na)、測定値：290.0。

30

【 0 2 2 9】

b) [4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 6 7】



40

【 0 2 3 0】

[4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (267 mg、1.00 ミリモル、この上に示した段階で調製したまま) を DCM (10 mL) と Et₃N (0.35 mL、2.5 ミリモル) に入れること

50

で生じさせた懸濁液にメタンスルホニルクロライド (M s C l) (0.15 mL、2.0 ミリモル) を 0 で滴下した。その結果として得た混合物を室温で 30 分間攪拌し、D C M (10 mL) で希釈した後、飽和 N a H C O₃ (20 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 (N a₂ S O₄) させた後、濃縮することでメタンスルホン酸 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - フェニル) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステルを得て、それを真空下で乾燥させた後、次の段階で直接用いた：質量スペクトル、(E S I、m / z)：下記として計算した値：C₁₆ H₂₅ N O₈ S₂、446.1 (M + Na)、測定値：446.0。

【0231】

粗メタンスルホン酸 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - フェニル) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル (この上で調製したまま) を D M F (10 mL) に入れることで生じさせた溶液に N a N₃ (130 mg、2.00 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を 70 に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、エーテル (10 mL) で希釈した後、水 (3 x 10 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 (N a₂ S O₄) させた後、濃縮した。その得た残留物をシリカ (10% E t O A c - ヘキサン) で精製することで [4 - (2 - アジド - 1 - アジドメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (206 mg、全体として 65%) を得た：¹H - NMR (C D₃ O D ; 400 MHz)：7.33 (d、2 H、J = 8.6 Hz)、7.07 (d、2 H、J = 8.6 Hz)、3.48 (m、4 H)、2.93 (m、1 H)、1.42 (s、9 H)。

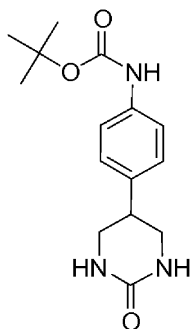
【0232】

[4 - (2 - アジド - 1 - アジドメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (240 mg、0.757 ミリモル、この上で調製したまま) に水添を 40 p s i の H₂ 下で 10% P d / C (120 mg) を用いて 1 時間受けさせた。その反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過し、濃縮した後、真空下で乾燥させることで [4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (169 mg、64%) を得た：¹H - NMR (C D₃ O D ; 400 MHz)：7.35 (d、2 H、J = 8.6 Hz)、7.12 (d、2 H、J = 8.6 Hz)、2.90 (m、2 H)、2.79 (m、2 H)、2.69 (m、1 H)、1.42 (s、9 H)。

【0233】

c) [4 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化68】



【0234】

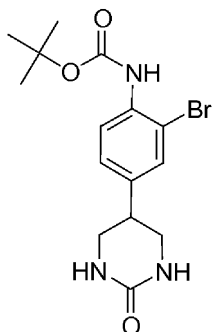
[4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、739 mg、2.78 ミリモル) およびビス 4 - ニトロフェニルカーボネート (850 mg、2.79 ミリモル) を 1, 2 - ジクロロエタン (250 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に 24 時間加熱した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その結果として得た残留物をシリカ (

50% EtOAc - ヘキサン - 5% MeOH - EtOAc) で精製することで表題の化合物 (437 mg、53%) を得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{15}H_{21}N_3O_3$ 、292.3 (M+H)、測定値：292.0。

【0235】

d) [2-ブロモ-4-(2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル

【化69】



10

【0236】

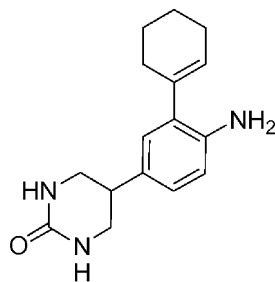
[4-(2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、29 mg、0.10ミリモル) を CH_3CN (1 mL) に入れることで生じさせた溶液に NBS (19.5 mg、0.100ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を一晩撹拌した後、濃縮を体積が半分になるまで実施した。その結果として生じた沈澱物を濾過で集めることで表題の化合物 (12 mg、32%) を得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{15}H_{20}BrN_3O_3$ 、370.0 および 372.0 (M+H)、測定値：370.1 および 372.1。

20

【0237】

e) 5-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン

【化70】



30

【0238】

[2-ブロモ-4-(2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (99 mg、0.26ミリモル、この上に示した段階で調製したまま) を TFA (1 mL) に溶解させた。その結果として得た混合物を室温で30分間撹拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物を真空下で1時間乾燥させた後、EtOH (0.5 mL) とトルエン (1 mL) に入れて溶解させた。その溶液にシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸 (20.5 mg、0.16ミリモル)、2M Na_2CO_3 (0.5 mL、1ミリモル) および $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg、0.025ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を80℃に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。そのEtOAc層を一緒にし、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ (2% MeOH - EtOAc) で精製することで表題の化合物 (31 mg) を Ph_3PO が

40

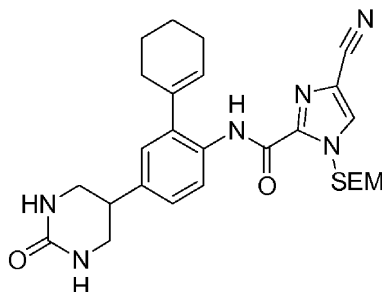
50

混入している状態で得て、それをさらなる精製無しに次の段階で用いた：質量スペクトル（ESI、 m/z ）：下記として計算した値： $C_{16}H_{21}N_3O$ 、272.1（ $M+H$ ）、測定値：272.1。

【0239】

f) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

【化71】



10

【0240】

5 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン (22 mg、この上に示した段階で調製したまま) と 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、27.2 mg、0.0890 ミリモルのカップリングを実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして起こさせることで表題の化合物 (14 mg、2 段階に渡って) をシリカ (3% MeOH - EtOAc) で精製した後に得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{27}H_{36}N_6O_3Si$ 、521.2（ $M+H$ ）、測定値：521.1。

20

【0241】

g) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、14 mg、0.026 ミリモル) を DCM (1 mL) と EtOH (30 μ L) と TFA (0.3 mL) に溶解させた。その結果として得た混合物を一晩攪拌した後、濃縮した。その得た残留物を C18 カラム使用 RP - HPLC にかけて 0.1% TFA / H_2O 中 20% から 100% CH_3CN に 20 分かけて至らせて溶離させることで表題の化合物 (1.1 mg、8%) を得た： 1H - NMR ($CD_3OD / CDCl_3$; 400 MHz)：

8.23 (d、1H、 $J = 8.0$ Hz)、7.90 (s、1H)、7.20 (dd、1H、 $J = 8.0$ 、2.2 Hz)、7.09 (d、1H、 $J = 2.2$ Hz)、5.75 (br s、1H)、3.47 (4H、m)、3.17 (m、1H)、2.22 - 2.33 (m、4H)、1.72 - 1.83 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 、391.3（ $M+H$ ）、測定値：391.2。

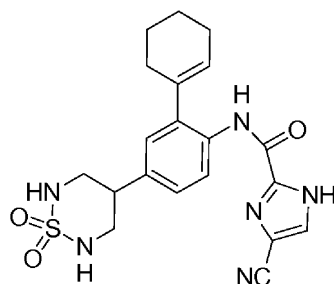
40

【0242】

[実施例 5]

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1,1 - ジオキソ - 1⁶ - [1,2,6]チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

【化 7 2】

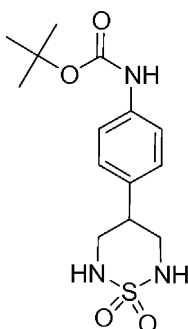


【 0 2 4 3】

10

a) [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 7 3】



20

【 0 2 4 4】

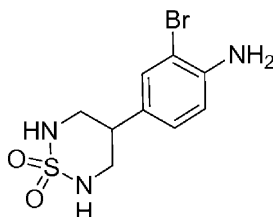
[4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (実施例 4 の段階 (b) で調製したまま、30.4 mg、0.114 ミリモル) およびスルファミド (15.4 mg、0.802 ミリモル) をピリジン (0.7 mL) に入れて還流に 4 時間加熱した。その反応混合物を真空下で濃縮した後、その残留物をシリカ (20% - 70% EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物 (24 mg、64%) を得た：¹H - NMR (DMSO - d₆ ; 400 MHz) : 9.35 (br s、1 H)、7.45 (m、2 H)、7.15 (m、2 H)、6.73 (m、2 H)、3.52 (m、2 H)、3.27 (m、2 H)、2.85 (m、1 H)、1.52 (s、9 H)。

30

【 0 2 4 5】

b) 2 - ブロモ - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニルアミン

【化 7 4】



40

【 0 2 4 6】

[4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、100 mg、0.305 ミリモル) を TFA (1 mL) に溶解させた。その結果として生じた溶液を室温で 30 分間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物 (74.3 mg) を真空下で 1 時間乾燥させた後、HOAc (2 mL) に溶解させた。その結果として得た

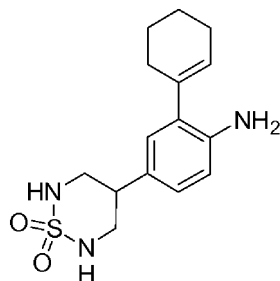
50

混合物を 0 に冷却した後、NBS (42.6 mg、0.239 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を 30 分間攪拌し、NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) で洗浄した後、濃縮した。その残留物をシリカ (20 - 100% EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物 (49 mg、52%) を得た：¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz) : 7.23 (d、1H、J = 2.0 Hz)、6.93 (dd、1H、J = 8.2、2.0 Hz)、6.78 (d、1H、J = 8.2 Hz)、3.63 (m、2H)、3.32 (m、2H)、2.82 (m、1H)。

【0247】

c) 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニルアミン

【化75】



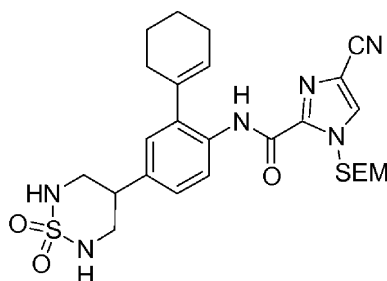
【0248】

2-ブロモ-4-(1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、46.9 mg、0.153 ミリモル) とシクロヘキサン-1-エニルホウ素酸 (24.1 mg、0.191 ミリモル) を実施例 4 の段階 (e) の鈴木カップリング手順に従って反応させた後、シリカ (20 - 100% EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物 (30.7 mg、65%) を得た：質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₁₅H₂₁N₃O₂S、308.1 (M+H)、測定値：308.1。

【0249】

d) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-アミド

【化76】



【0250】

2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、30.7 mg、0.100 ミリモル) と 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、33.6 mg、0.260 ミリモル) のカップリングを実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして起こさせることで表題の化合物 (14 mg、25%) をシリカ (20 - 50% EtOAc - ヘキサン) で精製した後に得た：質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₆H₃₆N₆O₄SSi、557.2 (M+H)、測定値：556.8。

【0251】

e) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、17.8mg、0.0320ミリモル)をDMF(35μL)とエチレンジアミン(13μL、0.18ミリモル)に入れることで生じさせた溶液に固体状フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)(25mg、0.090ミリモル)を加えた。その結果として生じた溶液を60℃で12時間撹拌した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その結果として得た残留物をシリカ(20-100% EtOAc - ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(9.3mg、68%)：¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz)：8.19(d、1H、J=8.7Hz)、8.05(s、1H)、7.18(dd、1H、J=8.7、2.2Hz)、7.08(d、1H、J=2.2Hz)、5.81(br s、1H)、3.62(m、2H)、3.35(m、2H)、2.93(m、1H)、2.24-2.34(m、4H)、1.82-1.90(m、4H)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₀H₂₂N₆O₃S、427.1(M+H)、測定値：427.2。

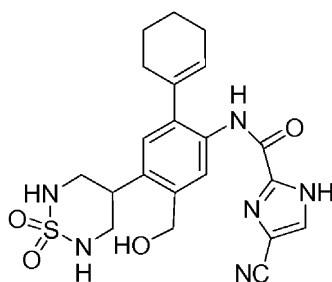
【0252】

[実施例6]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシメチル - フェニル] - アミド

【0253】

【化77】



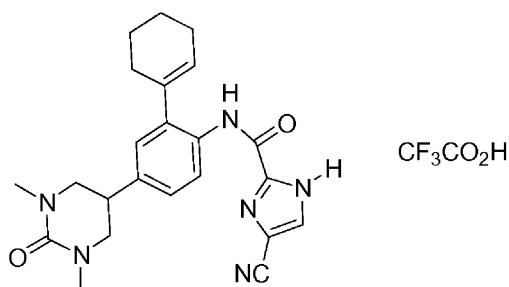
【0254】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アミド (実施例5の段階(d)で調製したまま、21mg、0.030ミリモル)をDCM(1mL)とEtOH(30μL)に入れることで生じさせた溶液にTFA(0.3mL)を加えた。その結果として得た混合物を室温で2時間撹拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ(20-50% EtOAc - ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(8.0mg、46%)：¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz)：8.10(s、1H)、8.05(s、1H)、7.11(s、1H)、5.78(br s、1H)、4.7(ABq、1H、J=16Hz)、4.48(ABq、1H、J=16Hz)、4.3(m、1H)、3.87(m、1H)、3.52(m、1H)、3.6(m、1H)、3.18(m、1H)、2.62(br s、1H)、2.22-2.34(m、4H)、1.72-1.90(m、4H)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₁H₂₄N₆O₄S、439.1(M-H₂O+H)、測定値：439.2。

【0255】

【実施例 7】

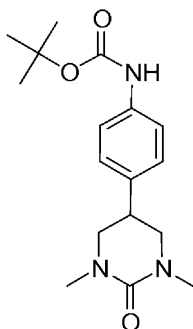
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩
【化 7 8】



10

【0256】

a) [4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル
【化 7 9】



20

【0257】

[4 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (実施例 4 の段階 (c) で調製したまま、376 mg、1.29 ミリモル)、粉末状の K_2CO_3 (744 mg、5.39 ミリモル)、 Bu_4NBr (41.9 mg、0.130 ミリモル)、1,2 - ジクロロエタン (8 mL) および Me_2SO_4 (0.5 mL) の混合物を密封型管に入れて 60 に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、無機固体を濾過で除去した。その濾過ケーキを 1 : 1 のジオキサン / DCM (3 x 20 mL) で洗浄した。その有機層を一緒にした後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ (20 - 100 % EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (259 mg、63 %) : 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{17}H_{25}N_3O_3$ 、320.2 (M + H)、測定値 : 320.0。

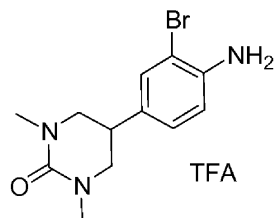
30

40

【0258】

b) 5 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オンのトリフルオロ酢酸塩

【化 8 0】



【 0 2 5 9】

[4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、 1 0 6 m g、 0 . 3 3 3 ミリモル) を T F A (2 m L) に溶解させた。その結果として得た混合物を室温で 3 0 分間撹拌した後、濃縮した。その得た残留物を真空下で 3 0 分間乾燥させた後、 D C M (5 m L) に再溶解させた。その結果として生じた溶液を 0 に冷却した後、 N B S (6 4 m g、 0 . 3 5 ミリモル) を加えた。その反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した後、 D C M (2 0 m L) および飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 0 m L) で処理した。その有機層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、濃縮することで表題の化合物 (9 2 m g、 9 2 %) を得て、それをさらなる精製無しに次の段階で直接用いた。質量スペクトル (E S I、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₂ H ₁₆ B r N ₃ O、 2 9 8 . 0 および 3 0 0 . 0 (M + H)、測定値 : 2 9 8 . 2 および 3 0 0 . 2。

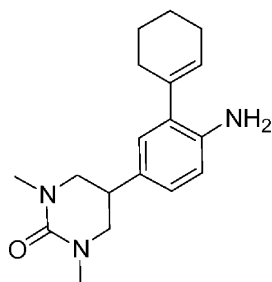
10

20

【 0 2 6 0】

c) 5 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン

【化 8 1】



30

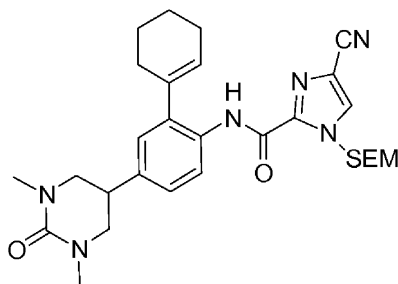
【 0 2 6 1】

5 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オンのトリフルオロ酢酸塩 (この上に示した段階で調製したまま、 9 2 m g、 0 . 3 0 ミリモル) とシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸 (4 8 . 7 m g、 0 . 3 7 5 ミリモル) を実施例 4 の段階 (e) の鈴木カップリング手順に従って反応させた後、シリカ (2 % M e O H - E t O A c) で精製することで表題の化合物を得た (3 5 m g、 3 8 %) : 質量スペクトル (E S I、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O、 3 0 0 . 2 (M + H)、測定値 : 3 0 0 . 3。

40

d) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

【 0 2 6 2】



【0263】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、41 mg、0.13ミリモル) と 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、50 mg、0.16ミリモル) のカップリングを実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして起こさせることで表題の化合物 (66 mg、87 %) をシリカ (50 - 100 % EtOAc - ヘキサン) で精製した後に得た : 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{29}H_{40}N_6O_3Si$ 、549.2 (M + H)、測定値 : 549.2。

10

【0264】

e) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

20

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、66 mg、0.12ミリモル) を DMF (2 mL) に入れることで生じさせた溶液に固体状 TBAF (109 mg、0.410ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を 60 ° で 6 時間撹拌した。DMF を真空下で除去した後、その結果として得た残留物を C18 カラム使用 RP - HPLC にかけて 0.1 % TFA / H₂O 中 20 % から 100 % の CH₃CN に 20 分かけて至らせることで溶離させて精製することで表題の化合物を得た (26 mg、52 %) : ¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 9.50 (s、1 H)、8.45 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.75 (s、1 H)、7.24 (dd、1 H、J = 8.4、2.0 Hz)、7.08 (d、1 H、J = 2.0 Hz)、5.87 (br s、1 H)、3.62 (m、2 H)、3.35 (m、3 H)、2.94 (s、6 H)、2.22 - 2.34 (m、4 H)、1.72 - 1.90 (m、4 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 、419.2 (M + H)、測定値 : 419.3。

30

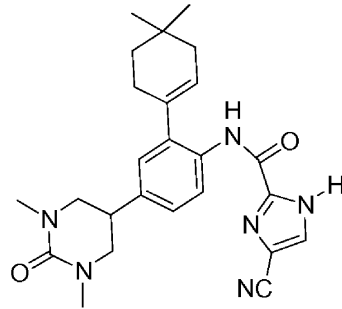
【0265】

[実施例 8]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

40

【化 8 3】

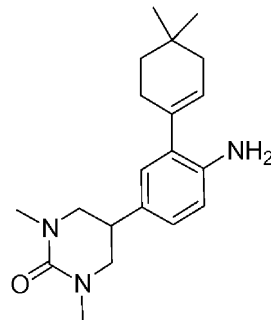


10

【 0 2 6 6】

a) 5 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン

【化 8 4】



20

【 0 2 6 7】

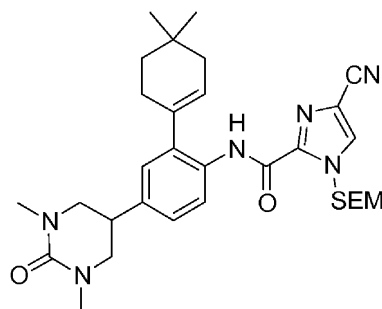
表題の化合物の調製を 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸をシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸の代わりに用いて実施例 4 の段階 (e) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した : 質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₂₉N₃O、328.2 (M + H) 、測定値 : 328.3。

30

【 0 2 6 8】

b) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

【化 8 5】



40

【 0 2 6 9】

表題の化合物の合成を 5 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして

50

実施した：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{31}H_{44}N_6O_3Si$ 、577.3 (M+H)、測定値：577.2。

【0270】

c) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

表題の化合物の合成を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 7 の段階 (e) に記述したようにして実施した。 1H - NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) :

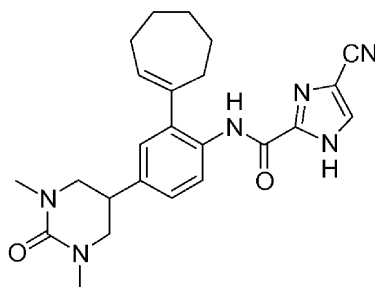
9.55 (s , 1 H) , 8.43 (d , 1 H , $J = 8.4$ Hz) , 7.73 (s , 1 H) , 7.24 (dd , 1 H , $J = 8.4$, 2.1 Hz) , 7.06 (s , 1 H) , 5.82 (br s , 1 H) , 3.60 (m , 2 H) , 3.33 (m , 3 H) , 3.13 (s , 6 H) , 2.28 - 2.35 (m , 2 H) , 2.08 - 2.17 (m , 2 H) , 1.62 (m , 2 H) , 1.16 (s , 6 H) ; 質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値： $C_{25}H_{30}N_6O_2$ 、447.2 (M+H)、測定値：447.3。

【0271】

[実施例 9]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘプト - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

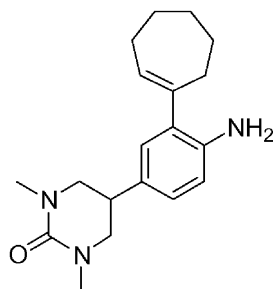
【化 86】



【0272】

a) 5 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘプト - 1 - エニル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン

【化 87】



【0273】

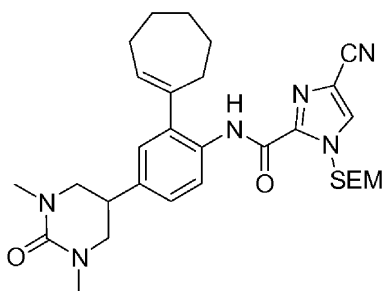
5 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オンのトリフルオロ酢酸塩 (実施例 7 の段階 (b) で調製したまま、105 mg、0.352 ミリモル)、シクロヘプテン - 1 - イルホウ素酸 (74 mg、0.52 ミリモル)、 K_3PO_4 (224 mg、1.05 ミリモル)、トリス (ジベンジリデンア

セトン)ジパラジウム(0)($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)(32mg、0.034ミリモル)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos)(57.5mg、0.350ミリモル)をトルエン(0.7mL)に入れることで生じさせた溶液をAr下で100に1時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、濾過した。その濾過ケーキをDCM(2 x 10mL)で洗浄した。その有機層を一緒にし、乾燥(Na_2SO_4)させた後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ(20-100% EtOAc-ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(95mg、86%)：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ 、314.2(M+H)、測定値：314.3。

【0274】

b) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘプト-1-エニル-4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド

【化88】



【0275】

5-(4-アミノ-3-シクロヘプト-1-エニル-フェニル)-1,3-ジメチル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン(この上に示した段階で調製したまま、47.5mg、0.151ミリモル)と4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま、27.2mg、0.0890ミリモル)のカップリングを実施例1の段階(1)に記述したようにして起こさせることで表題の化合物(82mg、96%)をシリカ(20-100% EtOAc-ヘキサン)で精製した後に得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$ 、563.3(M+H)、測定値：563.1。

【0276】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘプト-1-エニル-4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘプト-1-エニル-4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま、86mg、0.15ミリモル)をDMF(2mL)に入れることで生じさせた溶液に固体状TBAF(213mg、0.816ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を60で6時間撹拌した。DMFを真空下で除去した後、その結果として得た残留物をC18カラム使用RP-HPLCにかけて0.1% TFA/ H_2O 中20から100%の CH_3CN に20分かけて至らせることで溶離させて精製することで表題の化合物を得た(39mg、47%)： ^1H -NMR(CD_3OD ; 400MHz)：

8.15(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$)、8.02(s, 1H)、7.22(dd, 1H, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$)、7.13(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$)、5.98(t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$)、3.53-3.38(m, 5H)、2.96(m, 6H)、2.54(m, 2H)、2.42(m, 2H)、1.92(m, 2H)、1.65-1

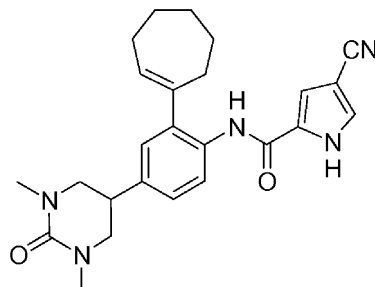
・ 83 (m、4H) . 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 、433.2 (M+H)、測定値 : 433.2。

【0277】

[実施例10]

4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘプト - 1 - エニル - 4 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

【化89】



10

【0278】

5 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘプト - 1 - エニル - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン (実施例 9 の段階 (a) で調製したまま、21mg、0.067ミリモル)、4 - シアノピロールカルボン酸 (Canadian J. Chem. 59 : 2673 (1981)) . (24.6mg、0.180ミリモル)、EDCI (19.4mg、0.101ミリモル)、HOBT (9.2mg、0.068ミリモル)、DIEA (35 μ L、0.20ミリモル) を DCM (0.5mL) に入れることで生じさせた混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物を C18 カラム使用 RP - HPLC にかけて 0.1% TFA / H_2O 中 20% から 100% の CH_3CN に 20 分かけて至らせることで溶離させて精製することで表題の化合物を得た (4.2mg、14%) : 1H - NMR (CD_3OD ; 400MHz) : 7.58 (d、1H、J = 1.5Hz)、7.44 (d、1H、J = 8.2Hz)、7.15 - 7.24 (m、3H)、5.93 (t、1H、J = 6.5Hz)、3.38 - 3.61 (m、5H)、2.96 (m、6H)、2.48 (m、2H)、2.28 (m、2H)、1.82 (m、2H)、1.45 - 1.23 (m、4H) ; 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{25}H_{29}N_5O_2$ 、432.2 (M+H)、測定値 : 432.2。

20

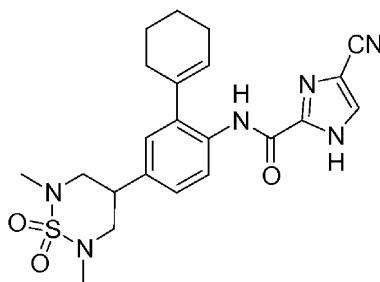
30

【0279】

[実施例11]

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 , 6 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

【化90】

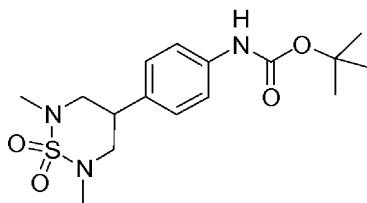


40

【0280】

50

a) [4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル
【化91】



10

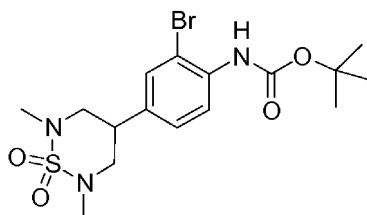
【0281】

[4-(1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル(実施例5の段階(a)で調製したまま、327mg、1.00ミリモル)、粉末状K₂CO₃(1.88g、10.0ミリモル)およびMeI(0.64mL、15ミリモル)をDMF(10mL)に入れることで生じさせた混合物を密封型管に入れて50℃に12時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、無機固体を濾過で除去した。その濾過ケーキを1:1のジオキサン/DCM(3x20mL)で洗浄した。その有機層を一緒にした後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ(20-100% EtOAc-ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(233mg、65.6%)：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₆H₂₅N₃O₄S、356.1(M+H)、測定値：356.1。

20

【0282】

b) [2-ブロモ-4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル
【化92】



30

【0283】

表題の化合物の調製を[4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例5の段階(b)に記述した手順に従うことで実施した：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₁H₁₆BrN₃O₂S、334.0および336.0(M+H)、測定値：334.0および336.0。

【0284】

c) 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1⁶-[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニルアミン

40

CN1CC(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)CC4(C)N(C)CC(S(=O)(=O)N4C)C1CN1CC(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4C(=O)Nc5nc(C#N)c(C6=CC=CC=C6)n5S7C8=CC=CC=C8C=C8S7(=O)(=O)N1C

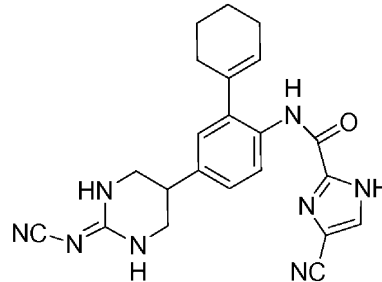
50

: 455.2。

【0288】

[実施例12]

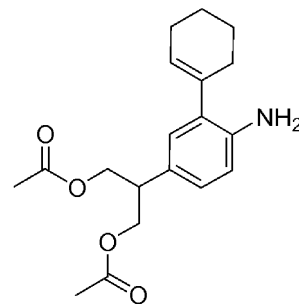
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド
【化95】



10

【0289】

a) 酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル
【化96】



20

【0290】

酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピルエステル (Tetrahedron, 46 (20), 7081, (1990), 1.2 g, 5.0 ミリモル) を DCM (50 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に NBS (903 mg, 5.07 モル) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 2 時間攪拌した後、それに通常の処理を受けさせることで酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル) - プロピルエステル (1.4 g, 89 %) を得て、それを次の段階で直接用いた。

30

【0291】

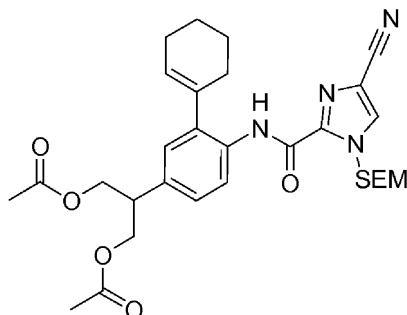
表題の化合物の調製を酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル) - プロピルエステル (この上で調製したまま) およびシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素を用いて実施例 9 の段階 (a) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した：質量スペクトル、(ESI, m/z)：下記として計算した値：C₁₉H₂₅NO₄、332.1 (M+H)、測定値：332.1。

40

【0292】

b) 酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル

【化 97】



10

【0293】

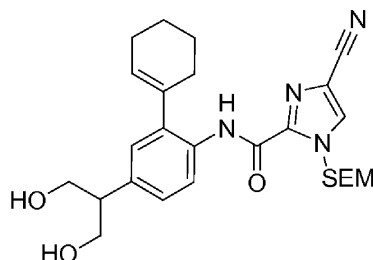
酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル (この上に示した段階で調製したまま) と 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) のカップリングを実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして起こさせることで表題の化合物を得た : 質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{30}H_{40}N_4O_6Si$ 、581.2 ($M+H$) 、測定値 : 581.0。

【0294】

c) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - アミド

20

【化 98】



30

【0295】

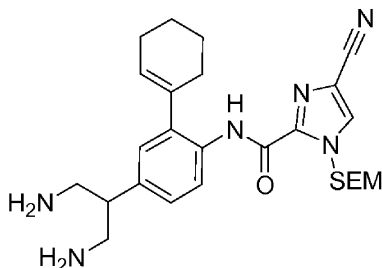
酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル (この上に示した段階で調製したまま、580 mg、1.00 ミリモル) を $i\text{-PrOH}$ (15 mL) に入れることで生じさせた溶液に 2 N $NaOH$ (1 mL、2 ミリモル) を加えた。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、DCM (200 mL) および水 (200 mL) を加えた。その有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。その残留物をシリカ (40% $EtOAc$ - ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (312 mg、63%) : 質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{26}H_{36}N_4O_4Si$ 、497.2 ($M+H$) 、測定値 : 497.0。

40

【0296】

d) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

【化 9 9】



【0297】

10

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) から相当するジアジドである 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - アジド - 1 - アジドメチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミドを生じさせる変換をこの上の実施例 4 の段階 (b) に記述したようにして実施した後、それをさらなる精製無しに次の段階で直接用いた。

【0298】

20

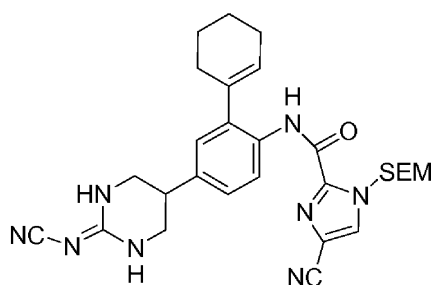
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - アジド - 1 - アジドメチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド (この上で調製したまま、546 mg、1.00 ミリモル) を THF (1 mL) と水 (2 mL) と MeOH (10 mL) に溶解させた。その溶液を冷却しながらこれに NH_4Cl (534 mg、25.0 ミリモル) および Zn 粉末 (653 mg、10.0 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 30 分間攪拌した後、セライトの薄い詰め物に通して濾過した。その濾過ケーキを MeOH (2 x 10 mL) で洗浄した。その濾液を濃縮し、5 % i - PrOH / DCM に溶解させた後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮することで表題の化合物を得た (207 mg、42 %) : 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}$ 、495.3 (M + H)、測定値 : 495.2。

30

【0299】

e) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

【化 100】



40

【0300】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、15 mg、0.030 ミリモル) を DCM (10 mL) に入れることで生じさせた溶液にジメチル N - シアノジチオイミノカーボネート (4.2 mg、0.28 ミリモル) を加えた。その結果

50

として生じた溶液を還流に4時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ(20-100% EtOAc-ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(11mg、62%)：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{28}H_{36}N_8O_2Si$ 、545.3(M+H)、測定値：545.1。

【0301】

f) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-シアノイミノ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド

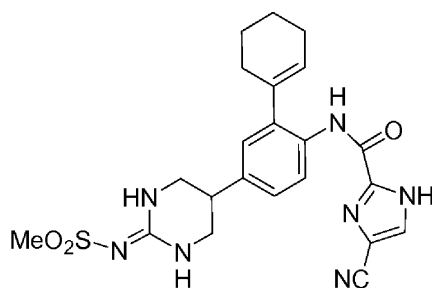
4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-シアノイミノ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)に実施例9の段階(c)に記述した如きSEM保護基除去を受けさせることで表題の化合物を得た： 1H -NMR($CD_3OD/CDCl_3$; 400MHz)：8.25(d、1H、 $J=8.4Hz$)、7.73(s、1H)、7.24(dd、1H、 $J=8.4$ 、2.1Hz)、7.08(d、1H、 $J=2.1Hz$)、5.85(br s、1H)、3.4-3.6(m、4H)、3.1-3.2(m、1H)、2.22-2.34(m、4H)、1.77-1.90(m、4H)：質量スペクトル、(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{22}H_{27}N_8O_2$ 、415.2(M+H)、測定値：415.2。

【0302】

[実施例13]

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メタンスルホニルイミノ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド

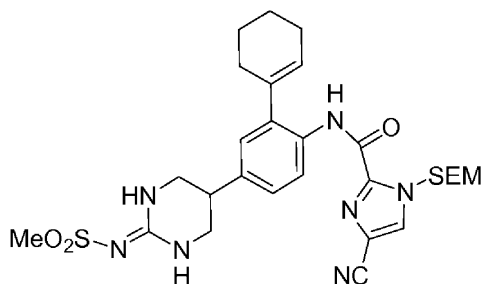
【化101】



【0303】

a) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メタンスルホニルイミノ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド

【化102】



【0304】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド (実施例 12 の段階 (d) で調製したまま、250 mg、0.506 ミリモル) および N - (ビス - メチルスルファニル - メチレン) - メタン スルホンアミド (Australian Journal of Chemistry、46 (6)、873、(1993)、100 mg、0.506 ミリモル) を 1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に 4 時間加熱した。その反応混合物に濃縮を受けさせた後、その残留物をシリカ (20 - 100 % EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (117 mg、39 %) : 質量スペクトル、(ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{28}H_{39}N_7O_4SSi$ 、598.2 (M + H)、測定値 : 598.2。

10

【 0305 】

b) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル 4 (2 - メタンスルホニルイミノ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - メタンスルホニルイミノ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) に実施例 9 の段階 (c) に記述した如き SEM 保護基除去を受けさせることで表題の化合物を得た : 1H - NMR (DMSO - d_6 ; 400 MHz) : 14.2 (br s, 1 H)、9.69 (s, 1 H)、8.25 (s, 1 H)、7.82 (d, 1 H、J = 8.4 Hz)、7.44 (s, 1 H)、7.17 (dd、1 H、J = 8.4、2.2 Hz)、7.08 (d、1 H、J = 2.2 Hz)、5.65 (br s, 1 H)、3.32 - 3.36 (m、4 H)、2.98 - 3.05 (m、1 H)、2.68 (s、3 H)、2.02 - 2.18 (m、4 H)、1.45 - 1.68 (m、4 H) : 質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{22}H_{25}N_7O_3S$ 、468.2 (M + H)、測定値 : 468.3。

20

【 0306 】

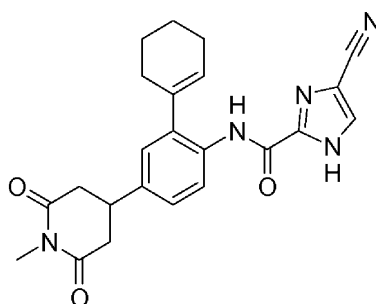
[実施例 14]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド

30

【 0307 】

【 化 103 】

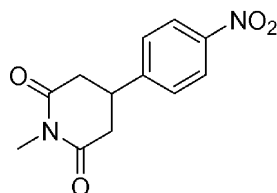


40

【 0308 】

a) 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化 1 0 4】



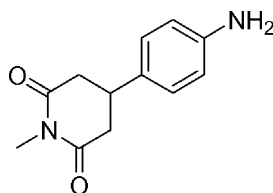
【 0 3 0 9】

399 mg (1.70 mmol) の 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ジヒドロ - ピラン - 2 , 6 - ジオン (実施例 2 の段階 (b) で調製したまま) を THF (8 mL) に入れることで生じさせた溶液に THF 中 2.0 M のメチルアミンを 1.10 mL (2.21 mmol) 用いた処理を受けさせた。その混合物を室温で 45 分間攪拌し、真空下で濃縮し、1 N の HCl 水溶液 (10 mL) で取り上げた後、EtOAc (2 x 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を無水酢酸 (7 mL) で取り上げ、トリエチルアミン (1 mL) で処理した後、80 °C に 1 時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。その残留物を EtOAc (20 mL) で取り上げ、逐次的に 1 N の HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液そして水で洗浄した (各々 1 x 10 mL) 。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて 25 - 50 % EtOAc - ヘキサンを用いることで 348 mg (83 %) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 8.25 (d、2 H、J = 8.8 Hz)、7.40 (d、2 H、J = 8.8 Hz)、3.56 - 3.45 (m、1 H)、3.21 (s、3 H)、3.10 - 3.01 (m、2 H)、2.88 - 2.77 (m、2 H)。

【 0 3 1 0】

b) 4 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 0 5】



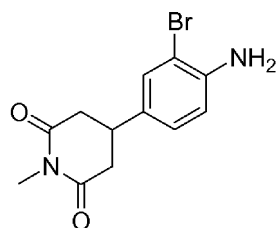
【 0 3 1 1】

348 mg (1.40 mmol) の 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (この上に示した段階で調製したまま) を MeOH (10 mL) に入れることで生じさせた懸濁液に水添を 10 % Pd / C を用いて 20 psi 下室温で 1 時間受けさせた。その混合物をセライトに通して濾過し、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した後、溶媒を真空下で蒸発させることで 289 mg (94 %) の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：質量スペクトル (ESI、m / z) : 下記として計算した値：C₁₂H₁₄N₂O₂、219.1 (M + H)、測定値：219.1。

【 0 3 1 2】

c) 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 0 6】



【 0 3 1 3】

289 mg (1.32ミリモル)の4-(4-アミノ-フェニル)-1-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (15 mL)に入れることで生じさせた溶液に224 mg (1.29ミリモル)の固体状NBSを20分間かけて分割して加えることによる処理を受けさせた。その混合物を CH_2Cl_2 (30 mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(2 x 30 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて25-50% EtOAc-ヘキサンを用いることで265 mg (67%)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ 、297.0 / 299.0 (M+H)、測定値：297.0 / 299.0。

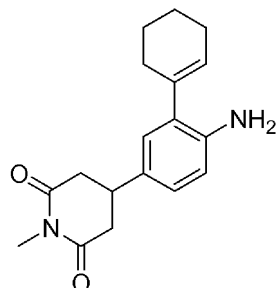
10

【 0 3 1 4】

d) 4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-1-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン

20

【化 1 0 7】



30

【 0 3 1 5】

265 mg (0.892ミリモル)の4-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)をトルエン(15 mL)とジオキサン(15 mL)に入れることで生じさせた懸濁液を379 mg (1.78ミリモル)の K_3PO_4 、146 mg (1.16ミリモル)のシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸および125 mg (0.357ミリモル)の2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-ビフェニルで処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それをAr下に置き、20.0 mg (0.00892ミリモル)の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ で処理した後、80℃に2.5時間加熱した。その混合物をEtOAc(70 mL)で希釈した後、水(2 x 50 mL)で洗浄した。その有機層を一緒にして乾燥(MgSO_4)させ後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて25-50% EtOAc-ヘキサンを用いることで266 mg (100%)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 、299.2 (M+H)、測定値：299.1。

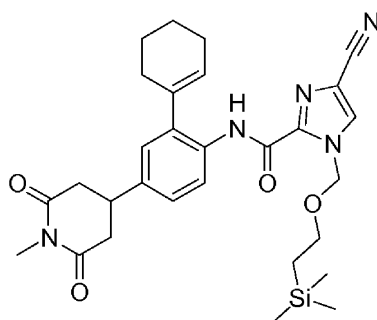
40

【 0 3 1 6】

e) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メチル-2,6-ジオ

50

キソ - ピペリジン - 4 - イル) - フェニル] - アミド
【化 108】



10

【0317】

266 mg (0.891ミリモル)の4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-1-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を623 mg (1.34ミリモル)のPyBroP、300 mg (0.981ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および466 μL (2.67ミリモル)のDIEAで16時間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (30 mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(1 x 30 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させ後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて25% EtOAc-ヘキサンを用いることで130 mg (27%)の表題の化合物をオフホワイトの固体として得た：質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ 、548.3 (M+H)、測定値：547.9。

20

【0318】

f) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド 130 mg (0.237ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液をMeOH (200 μL)およびTFA (3 mL)で1.25時間処理した。MeOH (30 mL)を加えた後の混合物を濃縮して体積を半分にし、MeOH (20 mL)を加えた後、溶媒を真空下<35 で完全に除去した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて25-50% EtOAc-ヘキサンを用いそしてRP-HPLC (C18)にかけて0.1% TFA/ H_2O 中10から80%の CH_3CN に30分かけて至らせることで8.0 mg (8%)の表題の化合物を白色の固体として得た： ^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz)：8.19 (d、1H、 $J=8.4\text{ Hz}$)、8.03 (s、1H)、7.24 (dd、1H、 $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$)、7.16 (d、1H、 $J=2.4\text{ Hz}$)、5.87-5.82 (m、1H)、3.47-3.37 (m、1H)、3.16 (s、3H)、2.96-2.91 (m、4H)、2.33-2.25 (m、4H)、1.92-1.77 (m、4H)。質量スペクトル(ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ 、418.2 (M+H)、測定値：418.1。

30

40

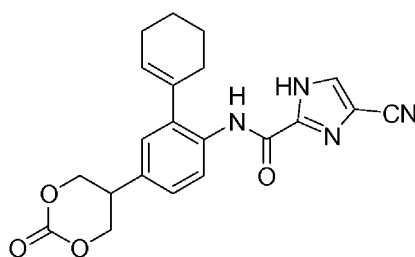
【0319】

[実施例15]

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4

50

- (2 - オキソ - [1 , 3] ジオキサン - 5 - イル) - フェニル] - アミド
【化 1 0 9】

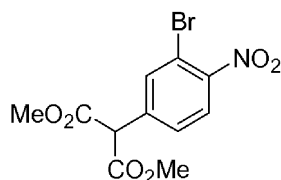


10

【 0 3 2 0 】

a) 2 - (3 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル

【化 1 1 0】



【 0 3 2 1 】

20

NaH (3 6 4 m g 、 9 . 0 8 ミリモル) を 1 0 m L の D M F に 入 れ る こ と で 生 じ さ せ た 0 の 懸 濁 液 に マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル エ ス テ ル (5 1 9 μ L 、 4 . 5 4 ミリモル) を 加 え た 。 そ の 結 果 と し て 得 た 混 合 物 を 室 温 に 温 め て A r 下 で 0 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 そ の 混 合 物 に 2 - ブ ロ モ - 4 - フ ル オ ロ - 1 - ニ ト ロ - ベ ン ゼ ン (5 0 0 m g 、 2 . 2 7 ミリモル) を 加 え た 後 、 そ の 反 応 物 を A r 下 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 次 に 、 そ の 混 合 物 を 2 m L の 飽 和 N H ₄ C l 水 溶 液 に 続 い て 1 0 m L の H ₂ O で 処 理 し た 後 、 D C M (3 x 1 0 m L) を 用 い た 抽 出 を 実 施 し た 。 そ の 抽 出 液 を 一 緒 に し て 水 (1 0 m L) そ し て 食 塩 水 (5 m L) で 洗 浄 し た 後 、 乾 燥 (N a ₂ S O ₄) さ せ た 。 溶 媒 を 真 空 下 で 除 去 し た 後 、 そ の 残 留 物 を シ リ カ ゲ ル 使 用 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (1 : 4 ヘ キ サ ン - D C M) に か け る こ と で 6 0 4 m g (8 0 %) の 黄 色 - 緑 色 の 油 を 得 た が 、 そ れ は 高 純 度 の 表 題 の 化 合 物 を ジ - エ ス テ ル (A) と そ れ の エ ノ ール 互 変 異 性 体 (B) の 混 合 物 と し て 含 有 し て い た :

¹ H - N M R (C D ₃ O D ; 4 0 0 M H z) : A : 8 . 4 8 (d 、 1 H 、 J = 2 . 5 H z) 、 8 . 2 1 (d d 、 1 H 、 J = 8 . 8 、 2 . 5 H z) 、 7 . 8 5 (d 、 1 H 、 J = 8 . 8 H z) 、 5 . 3 4 (s 、 1 H) 、 3 . 8 1 (s 、 6 H) . B : 7 . 8 5 (d 、 1 H 、 J = 8 . 4 H z) 、 7 . 8 2 (d 、 1 H 、 J = 1 . 9 H z) 、 7 . 5 4 (d d 、 1 H 、 J = 8 . 4 、 1 . 9 H z) 、 4 . 6 8 (s 、 1 H) 、 3 . 8 0 (s 、 6 H) 。

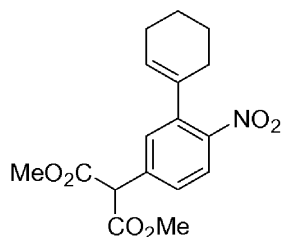
30

【 0 3 2 2 】

b) 2 - (3 - シ ク ロ ヘ キ ソ - 1 - エ ニ ル - 4 - ニ ト ロ - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル

【化 1 1 1】

40



【 0 3 2 3 】

2 - (3 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル (この 上 に 示 し た 段 階 で 調 製 し た ま ま 、 3 0 0 m g 、 0 . 9 0 3 ミリモル) 、 シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 - エ

50

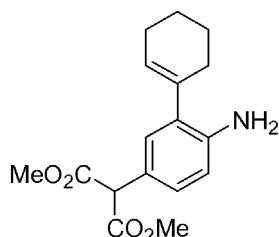
ニルホウ素酸 (125 mg、0.994 ミリモル) およびジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) とジクロロメタンの付加体 (Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂) (66.0 mg、0.0903 ミリモル) を 5 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に K₃PO₄ (765 mg、3.61 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を Ar 下 60 ° で 9 時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 50 mL の EtOAc で処理した後、H₂O (3 × 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 10 % EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで 210 mg (70 %) の表題の化合物を黄色の油として得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₇H₁₉NO₆、334.1 (M+H)、測定値：334.0。

10

【0324】

c) 2 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル

【化112】



20

【0325】

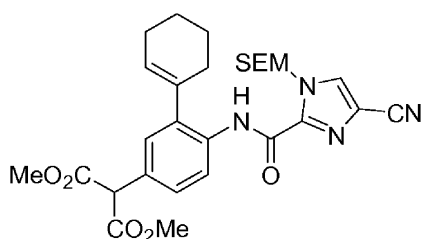
2 - (3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ニトロ - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、200 mg、0.600 ミリモル)、鉄粉 (168 mg、3.00 ミリモル) および NH₄Cl (321 mg、6.00 ミリモル) を 6 mL のエタノールに入れることで生じさせた混合物を 80 ° で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 30 mL の H₂O で処理した後、EtOAc (3 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (30 % EtOAc - ヘキサン) で精製することで 129 mg (71 %) の表題の化合物を淡い黄色の油として得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₇H₂₁NO₄、304.2 (M+H)、測定値：304.1。

30

【0326】

d) 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル

【化113】



40

【0327】

2 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、100 mg、0.330 ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 -

50

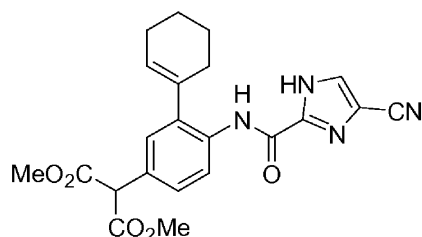
カルボン酸カリウム（実施例 1 の段階（d）で調製したまま、106 mg、0.346 ミリモル）およびヘキサフルオロリン酸プロトリピロリジノホスホニウム（PyBroP）（154 mg、0.330 ミリモル）を 3 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に N, N - ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.172 mL、0.990 ミリモル）を加えた。室温で 16 時間撹拌した後の混合物を 50 mL の EtOAc で処理し、H₂O（2 × 15 mL）そして食塩水（15 mL）で洗浄した後、乾燥（Na₂SO₄）させた。有機溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（5 - 10 % EtOAc - ヘキサン）で精製することで 118 mg（85 %）の表題の化合物を無色の油として得た：質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₈H₃₆N₄O₆Si、553.2（M+H）、測定値：552.6

10

【0328】

e) 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - マロン酸ジメチルエステル

【化 114】



20

【0329】

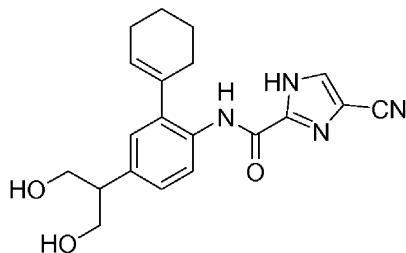
2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル（この上に示した段階で調製したまま、145 mg、0.262 ミリモル）を 1.0 mL の DCM（CH₂Cl₂）に入れることで生じさせた溶液に 1.0 mL の TFA を加えた。室温で 4 時間撹拌した後の混合物を真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（20 - 30 % EtOAc - ヘキサン）で精製することで 93 mg（84 %）の表題の化合物を白色の固体として得た：質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₂H₂₂N₄O₅、423.1（M+H）、測定値：422.8。

30

【0330】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - アミド

【化 115】



40

【0331】

2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - マロン酸ジメチルエステル（この上に示した段階で調製したまま、30.0 mg、0.0710 ミリモル）および NaBH₄（13.4 mg、0.355 ミリモル）を 1 mL の t - ブチルアルコール（t - BuOH）に入れる

50

ことで生じさせた 80 の混合物に MeOH (50 μ L) を 5 分かけて加えた。その結果として得た混合物を Ar 下 80 で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 10 % のクエン酸水溶液で処理することで pH を 7 にした。次に、その混合物を 30 mL の EtOAc で処理した後、H₂O (5 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 1 - 5 % MeOH - DCM を用いて精製することで 14.1 mg (61 %) の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H - NMR (CD₃OD; 400 MHz) : 8.00 (s, 1H)、7.54 (dd, 1H、J = 8.2、2.3 Hz)、7.46 (d, 1H、J = 2.3 Hz)、7.27 (d, 1H、J = 8.2 Hz)、5.59 (m, 1H)、3.71 - 3.84 (m, 4H)、3.29 (m, 1H)、2.15 - 2.29 (m, 4H)、1.67 - 1.84 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₀H₂₂N₄O₃、367.2 (M + H)、測定値：366.8。

【0332】

g) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - オキソ - [1, 3] ジオキサン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、5.4 mg、0.015 ミリモル) およびピリジン (3.0 μ L、0.037 ミリモル) を 0.5 mL の THF に入れることで生じさせた - 78 の溶液にトリホスゲン (1.8 mg、0.0061 ミリモル) を 0.5 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて撹拌を Ar 下で 1 時間継続した。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 2 % MeOH - DCM) にかけることで 2.8 mg (48 %) の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H - NMR (CD₃OD; 400 MHz) : 8.01 (s, 1H)、7.66 (dd, 1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.59 (d, 1H、J = 2.3 Hz)、7.29 (d, 1H、J = 8.6 Hz)、5.66 (m, 1H)、4.65 (dd, 2H、J = 10.9、10.9 Hz)、4.45 (dd, 2H、J = 10.9、4.9 Hz)、3.72 (m, 1H)、2.24 (m, 4H)、1.70 - 1.88 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₁H₂₀N₄O₄、393.2 (M + H)、測定値：393.1。

【0333】

以下の実施例の製造を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例の手順に従うことで実施する：

【0334】

【表 1】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
16	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1,3-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(c); 実施例7	$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OSi-}$ t-BuMe_2 (Aldrich Chemical Co.)
17	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1,3-ジエチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(c); 実施例7	EtI ; $\text{B}(\text{OH})_2$ (Combi-Blocks, Inc.)
18	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジエチルシクロヘキソ-1-エニル)-4-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(c); 実施例7	 (WO2005063705)

【表 2】

19	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1,1-ジオキソ-1 λ^6 -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-2-(4-エチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(b); 実施例5		(WO2005063705)	10
20	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1 λ^6 -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(b); 実施例5 の段階 (a); 実施例11		(WO2005063705)	20
21	4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボン酸[2-(シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1 λ^6 [1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-フェニル]-アミド		実施例11		(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))	30

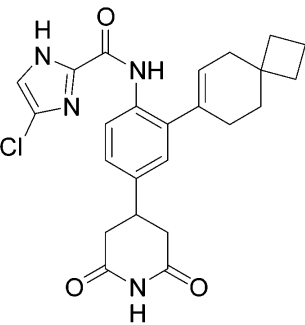
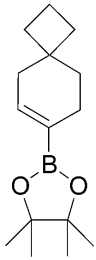
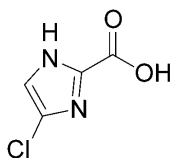
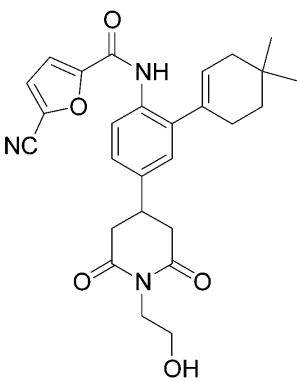
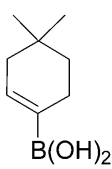
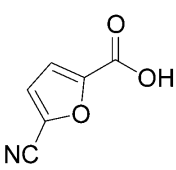
【 0 3 3 6 】

【表 3】

22	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1 λ^6 -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-2-スピロ[2.5]オクト-5-エン-6-イル-フェニル]-アミド		実施例4 の段階 (a)-(b); 実施例5 の段階 (a); 実施例11		(WO2005063705)	40
----	--	--	---	--	----------------	----

【 0 3 3 7 】

【 表 4 】

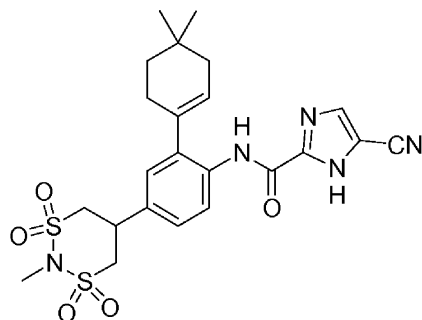
実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
23	4-クロロ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-2-スピロ[3.5]ノノ-6-エン-7-イル-フェニル]-アミド		実施例2	 (WO2005063705);  (実施例44の段階 (b))
24	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド		実施例15	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;  B(OH) ₂ (Combi-Blocks、 Inc.);  (WO2004096795 A2)

【 0 3 3 8 】

[実施例 2 5]

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキソ - 1⁶ , 3⁶ - [1 , 3 , 2] ジチアジナン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

【化 1 1 6】

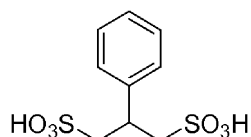


10

【 0 3 3 9 】

a) 2 - フェニル - プロパン - 1 , 3 - ジスルホン酸

【化 1 1 7】



【 0 3 4 0 】

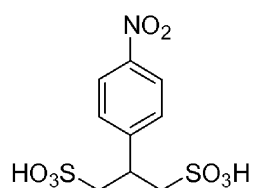
2 - フェニル - プロパン - 1 , 3 - ジスルホン酸 (J . Amer . Chem . Soc . 66、1105 - 9 (1944)) を THF - 水 (1 : 1) に入れてこれに炭素に 5 % 担持されているパラジウムを 10 重量 % 加えた後、その混合物に水添を Parr 振とう器を用いて 15 ポンドの水素圧下で反応が薄層クロマトグラフィー (TLC) で完了するまで受けさせる。その混合物を濾過 (セライト) した後、真空下で濃縮することで表題の化合物を得る。

20

【 0 3 4 1 】

b) 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 1 , 3 - ジスルホン酸

【化 1 1 8】



30

【 0 3 4 2 】

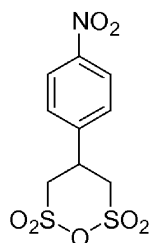
2 - フェニル - プロパン - 1 , 3 - ジスルホン酸 (この上に示した段階で調製したまま) に濃 H_2SO_4 および発煙 HNO_3 を用いた処理を実施例 2 の段階 (a) の手順に従って受けさせることで表題の化合物を得る。

【 0 3 4 3 】

c) 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 2 , 6] オキサジチアン 2 , 2 , 6 , 6 - テトラオキサイド

40

【化 1 1 9】



50

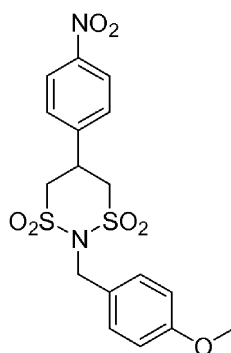
【 0 3 4 4 】

2 - (4 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 1 , 3 - ジスルホン酸 (この上に示した段階で調製したまま) に POCl_3 を用いた処理を *Chem. Berichte.*、91、1512 - 15 (1958) に記述されているようにして受けさせた後、表題の化合物を単離し、そしてさらなる精製無しに後の段階で用いる。

【 0 3 4 5 】

d) 2 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジチアジナン 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキサイド

【 化 1 2 0 】



10

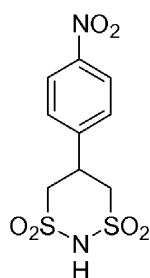
【 0 3 4 6 】

4 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 2 , 6] オキサジチアン 2 , 2 , 6 , 6 - テトラオキサイド (この上に示した段階で調製したまま) の溶液に 4 - メトキシ - ベンジルアミンを用いた処理を実施例 2 の段階 (c) の手順に従って受けさせることで表題の化合物を得る。

【 0 3 4 7 】

e) 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジチアジナン 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキサイド

【 化 1 2 1 】



30

【 0 3 4 8 】

2 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジチアジナン 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキサイド (この上に示した段階で調製したまま) に硝酸セリウムアンモニウム (*CAN*) を用いた処理を実施例 2 の段階 (d) の手順に従って受けさせることで表題の化合物を得る。

【 0 3 4 9 】

f) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキソ - 1⁶ , 3⁶ - [1 , 3 , 2] ジチアジナン - 5 - イル) - フェニル] - アミド

表題の化合物の調製を 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - [1 , 3 , 2] ジチアジナン 1 , 1 , 3 , 3 - テトラオキサイド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (i) - (m) に示した手順と同様な手順を用いることで実施する。

【 0 3 5 0 】

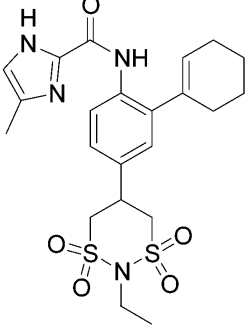
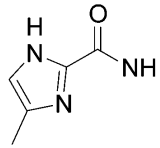
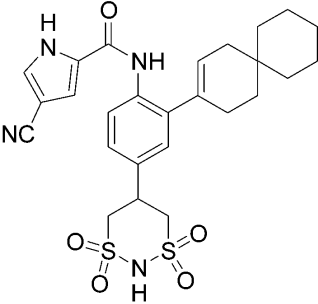
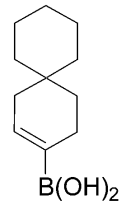
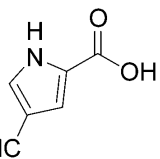
以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な

50

方法を用いることで実施する。

【 0 3 5 1 】

【 表 5 】

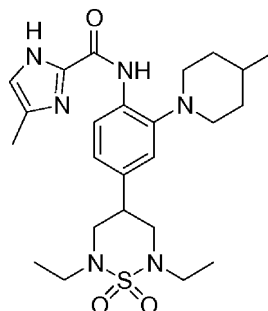
26	4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-エチル-1,1,3,3-テトラオキソ-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]ジチアジナン-5-イル)-フェニル]-アミド		前記 実施例25 の段階 (a)-(c)、 (e)-(f)	EtNH ₂ ;  (実施例28の段階 (c))	10
27	4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボン酸[2-スピロ[5.5]ウンデコ-2-エン-3-イル-4-(1,1,3,3-テトラオキソ-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]ジチアジナン-5-イル)-フェニル]-アミド		前記 実施例25	 B(OH) ₂ (WO2005063705);  (Canadian J. Chem. em. 59, 2673 (1981))	20 30

【 0 3 5 2 】

[実施例 2 8]

4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

【 化 1 2 2 】



【 0 3 5 3 】

10

20

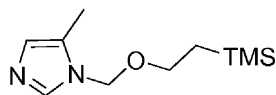
30

40

50

a) 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール

【化 1 2 3】



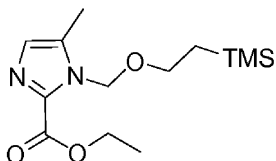
【 0 3 5 4】

4 - メチルイミダゾール (2 . 7 0 g、33 . 0 ミリモル) を 1 0 m L のアセトニトリルに入れることで生じさせた 0 の溶液にトリエチルアミン (NEt_3) (4 . 0 0 g、39 . 6 ミリモル) およびアセチルクロライド (2 . 8 0 g、36 . 3 ミリモル) を加えた。その混合物を室温にした後、濾過することで沈澱物を除去し、そしてその濾液に濃縮を受けさせることで 1 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - エタノンを得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた。1 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - エタノン (4 . 1 0 g、33 . 0 ミリモル) を 1 5 m L のアセトニトリルに入れることで生じさせた溶液に SEM - Cl (5 . 8 0 g、35 . 0 ミリモル) を加えた後、その溶液を 25 で 1 0 時間撹拌した。溶媒を蒸発させることで除去し、その残留物に 1 0 0 m L の 2 . 5 M NaOH を加え、そしてその混合物を 25 で 1 時間撹拌した。次に、その反応混合物をエーテル (3 x 1 0 0 m L) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物をシリカゲル使用クロマトグラフィーにかけて 75 % EtOAc / ヘキサンで溶離させて精製することで 4 . 3 0 g (61 %) の無色の油を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 、213 . 1 (M + H)、測定値：213 . 1。

【 0 3 5 5】

b) 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 1 2 4】



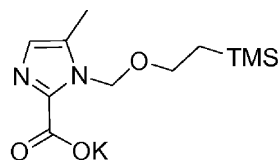
【 0 3 5 6】

5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール (この上に示した段階で調製したまま、0 . 3 2 0 g、1 . 5 0 ミリモル) を 5 m L の THF に入れることで生じさせた - 78 の溶液に n - BuLi (0 . 8 0 m L、シクロヘキサン中 2 M) を加えた後、その混合物を室温にして 3 0 分間撹拌した。その混合物を - 78 に冷却し、シアノ蟻酸エチル (0 . 1 6 0 g、1 . 6 5 ミリモル) を加えた後、その混合物を室温で 1 0 時間撹拌した。その反応物を 1 5 m L の EtOAc で希釈した後、 NaHCO_3 (2 x 1 5 m L) そして食塩水 (1 5 m L) で洗浄した。表題の化合物を 20 - g SPE から 50 % EtOAc / ヘキサンで溶離させることで 0 . 1 6 0 g (38 %) の明褐色油を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 、285 . 2 (M + H)、測定値：284 . 9。

【 0 3 5 7】

c) 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩

【化 1 2 5】



【 0 3 5 8】

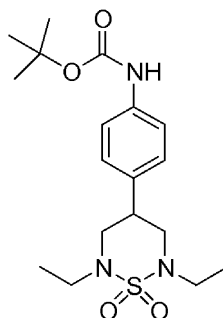
5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、0 . 0 9 0 g、0 . 3 2 ミリモル) を 2 m L のエチルアルコール (E t O H) に入れることで生じさせた室温の溶液に 0 . 1 6 m L の 2 N K O H を加えた。その混合物を 1 時間攪拌した後、濃縮し、そして真空下で乾燥させることで表題の化合物を固体として得て、それをさらなる精製無しに用いた。

10

【 0 3 5 9】

d) [4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 1 2 6】



20

【 0 3 6 0】

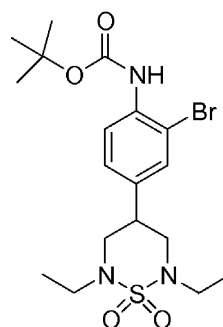
表題の化合物の調製を N - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド (実施例 5 の段階 (a) で調製したまま) および E t I を用いて実施例 1 1 の段階 (a) の手順に従うことで実施する。

30

【 0 3 6 1】

e) [2 - ブロモ - 4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 1 2 7】



40

【 0 3 6 2】

表題の化合物の調製を [4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 1 の段階 (b) の手順に従うこと

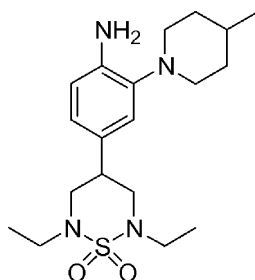
50

で実施する。

【0363】

f) 4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミン

【化128】



10

【0364】

表題の化合物の調製を [2 - ブロモ - 4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) および 4 - メチルピペリジンを用いて Buchwald (Org . Lett . 、 4 、 2885 - 8 (2002)) の文献手順に従って実施する。その得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて適切な溶媒混合物を用いることで精製する。単離後に得た中間体からの BOC 保護基の除去をその中間体を室温の TFA - DCM (1 : 2) に入れて攪拌しながら完了を TLC で監視することで実施した後、濃縮を真空下で実施する。

20

【0365】

g) 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

表題の化合物の調製を 4 - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) および 5 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (この上に示した実施例の段階 (c) で調製したまま) を用いて実施例 11 の段階 (d) - (e) の手順に従うことで実施する。

30

【0366】

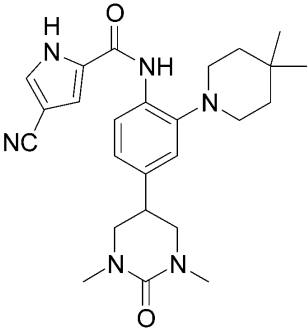
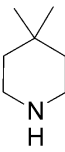
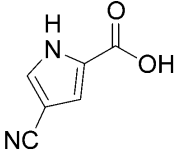
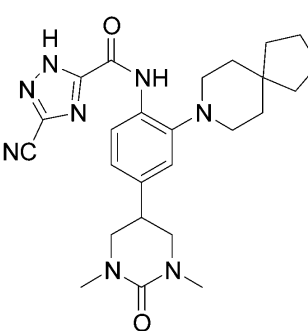
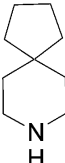
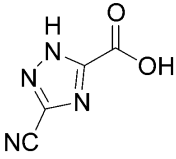
以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を追加的手順の有り無しで用いることで実施する。

【0367】

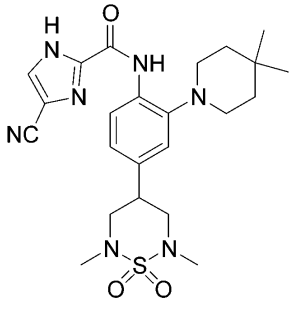
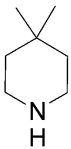
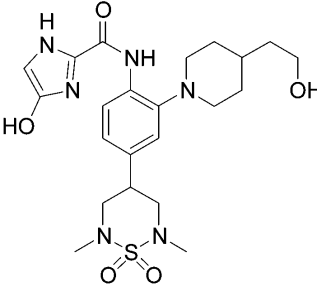
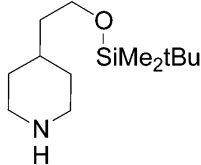
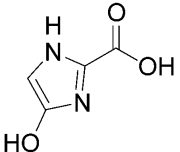
【表 6】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
29	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例7 の段階 (a); 実施例4 の段階 (b); 実施例7 の段階 (d); 実施例28 の段階 (e)-(f)	
30	5-シアノフラン-2-カルボン酸[4-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-5-イル)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例29	

【表 7】

31	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-2-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例29	 (US2003236247)  (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))	10
32	5-シアノ-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸[2-(8-アザ-スピロ[4.5]デコ-8-イル)-4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-アミド		実施例29	 (J. Med. Chem., 8, 766-76(1965));  (Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003))	20
					30

【表 8】

33	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -[1,2,6]チアジアジナ-4-イル)-2-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例28	 (US2003236247)
34	4-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -[1,2,6]チアジアジナ-4-イル)-2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イル]-フェニル]-アミド		実施例28	 (WO9811086 A1);  Berichte, 58B, 1 346-53(1925)

10

20

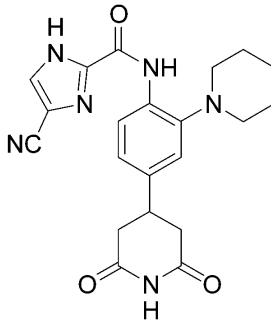
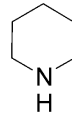
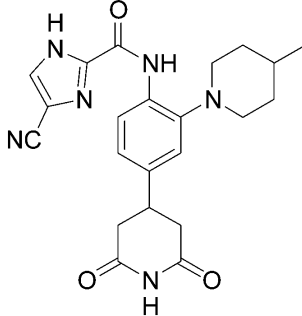
【0370】

以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を追加的手順を伴わせて用いることで実施する。

30

【0371】

【表 9】

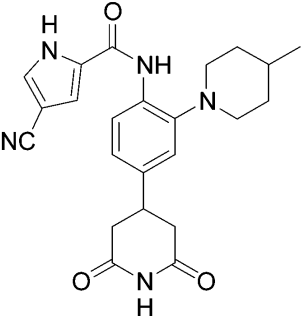
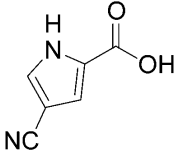
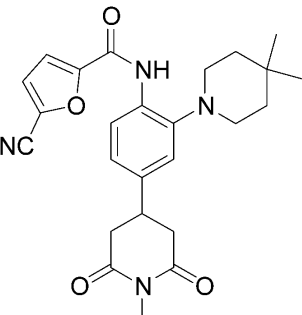
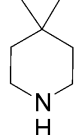
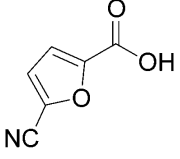
実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
35	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-2-ピペリジン-1-イル-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (a)-(j); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m)	
36	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (a)-(j); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m)	

10

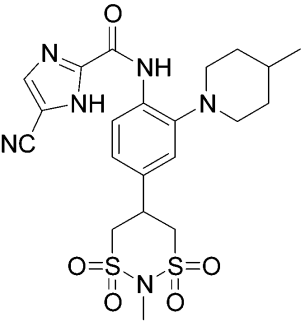
20

30

【表 10】

37	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (a)-(j); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m)	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))	10
38	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-4-(1-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド		実施例15 、(a)-(b); 実施例4 、(a)および (d); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m)	MeNH ₂ ;  (US2003236247);  (WO2004096795 A2)	20
					30

【表 1 1】

<p>39</p> <p>5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-4-(2-メチル-1,1,3,3-テトラオキソ-1λ^6,3λ^6-[1,3,2]ジチアジナソ-5-イル)-フェニル]-アミド</p>		<p>実施例25 の段階 (a)-(d); 実施例1 の段階 (i); 実施例43 の段階 (c); 実施例4 の段階 (d); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m)</p>	<p>MeNH₂</p>
---	---	--	-------------------------

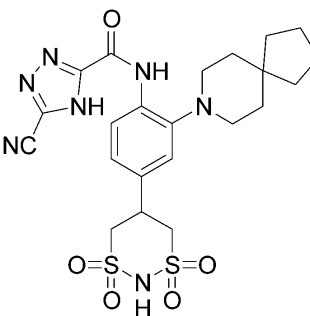
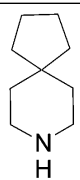
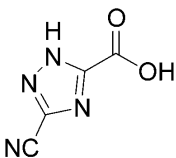
10

20

30

【 0 3 7 4 】

【表 1 2】

40	<p>5-シアノ-4H-[1,2,4]トリ アゾール-3-カルボン酸[2-(8-アザ-スピロ[4.5]デ コ-8-イル)-4-(1,1,3,3-テ トラオキソ-1λ⁶,3λ⁶-[1, 3,2]ジチアジナン-5-イル)-フェニル]-アミド</p>		<p>実施例25 の段階 (a)-(d); 実施例15 の段階 (c); 実施例43 の段階 (c); 実施例4 の段階 (a)および (d); 実施例28 の段階 (e); 実施例1 の段階 (l)-(m); 実施例2 の段階 (d)</p>	 <p>(J. Med. Chem., 8, 766-76(1965));  (Hecheng Huaxue 、11(4)、351-353 (2003))</p>
----	--	---	--	---

10

20

30

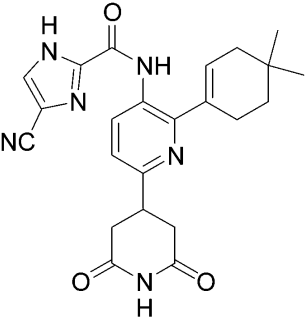
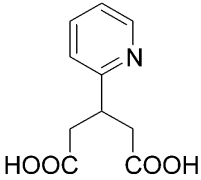
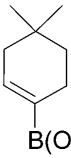
【0375】

以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を追加的手順を伴わせて用いることで実施する。

40

【0376】

【表 1 3】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
41	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-2',6'-ジオキソ-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[2,4']ビピリジニル-5-イル]-アミド		実施例2	 (WO9737979 A1);  B(OH) ₂ (Combi-Blocks、 Inc.)

10

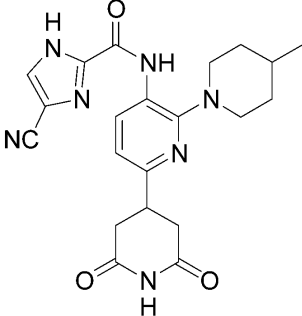
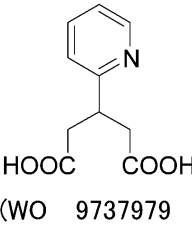
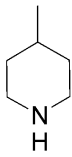
20

【 0 3 7 7 】

以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を追加的手順を伴わせて用いることで実施する。

【 0 3 7 8 】

【表 1 4】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
42	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(4-メチル-2",6"-ジオキソ-3,4,5,6,1",2",3",4",5",6"-デカヒドロ-2H-[1,2',4"]テルピリジン-3'-イル)-アミド		実施例2 の段階 (a)-(d); 実施例1 の段階(i); 実施例4 の段階 (a); 実施例43 ; 段階(h); 実施例1 の段階 (l)-(m)	 (WO 9737979 A1); 

10

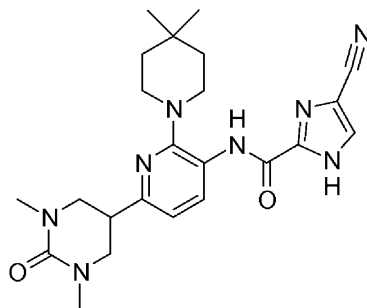
20

【0379】

[実施例 4 3]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 ' - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 3 ' - イル] - アミド

【化 1 2 9】



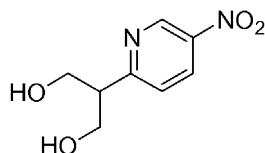
30

40

【0380】

a) 2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール

【化 1 3 0】



【 0 3 8 1】

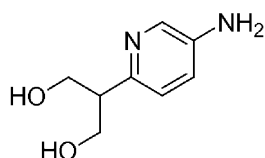
表題の化合物の調製を 2 - ピリジン - 2 - イル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (T e t r a h e d r o n : A s y m m e t r y 8 (1 3) 、 2 1 7 5 - 2 1 8 7 (1 9 9 7)) を用いて実施例 2 の段階 (a) に示した手順に従うことで実施する。

10

【 0 3 8 2】

b) 2 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール

【化 1 3 1】



【 0 3 8 3】

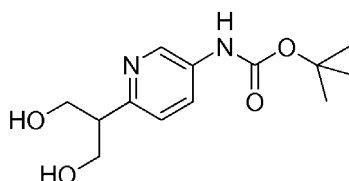
表題の化合物の調製を 2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (i) に示した手順に従うことで実施する。

20

【 0 3 8 4】

c) [6 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【化 1 3 2】



30

【 0 3 8 5】

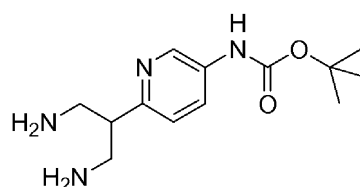
表題の化合物の調製を 2 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (この上に示した段階で調製したまま) および (B O C) ₂ O を用いて “ P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s ” 、 T h e o d o r a W . G r e e n e および P e t e r G . M . W u t s 著、J o h n W i l e y & S o n s 、 I n c . N Y 、 (1 9 9 9) に見られる標準的手順に従って実施する。

【 0 3 8 6】

d) [6 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

40

【化 1 3 3】



【 0 3 8 7】

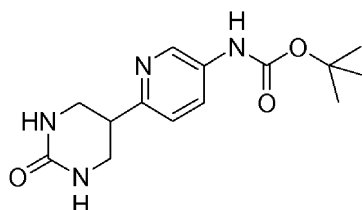
50

表題の化合物の調製を [6 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 4 の段階 (b) に示した手順に従うことで実施する。

【 0 3 8 8 】

e) [6 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【 化 1 3 4 】



10

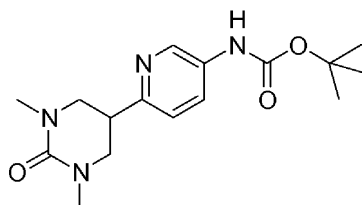
【 0 3 8 9 】

表題の化合物の調製を [6 - (2 - アミノ - 1 - アミノメチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 4 の段階 (c) に示した手順に従うことで実施する。

【 0 3 9 0 】

f) [6 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【 化 1 3 5 】



20

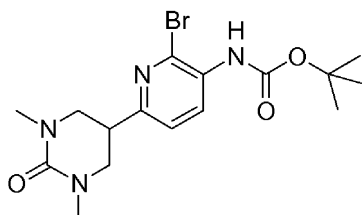
【 0 3 9 1 】

表題の化合物の調製を [6 - (2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 7 の段階 (a) に示した手順に従うことで実施する。

【 0 3 9 2 】

g) [2 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

【 化 1 3 6 】



30

40

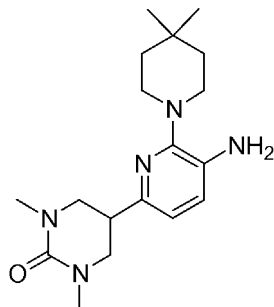
【 0 3 9 3 】

表題の化合物の調製を [6 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 4 の段階 (d) に示した手順に従うことで実施する。

【 0 3 9 4 】

50

h) 5 - (3' - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 6' - イル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン
【化 1 3 7】



10

【 0 3 9 5 】

表題の化合物の調製を [2 - ブロモ - 6 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) および 4 , 4 - ジメチルピペリジン (米国特許第 2 0 0 3 2 3 6 2 4 7 号) を用いて Buchwald (Org. Lett.、4、2 8 8 5 - 8 (2 0 0 2)) の文献手順に従うことで実施する。その得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて適切な溶媒混合物を用いることで精製する。単離後に結果として得た中間体からの BOC 保護基の除去をそれを室温の TFA - DCM (1 : 2) に入れて攪拌しながら TLC で完了を監視することで実施した後、真空下で濃縮を実施する。

20

【 0 3 9 6 】

i) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6' - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 3' - イル] - アミド

表題の化合物の調製を 5 - (3' - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 6' - イル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - オン (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (1) および (m) に示した手順に従うことで実施する。

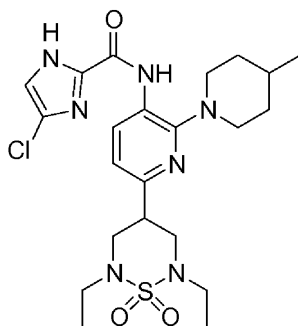
30

【 0 3 9 7 】

[実施例 4 4]

4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6' - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 - チアジアジナン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 3' - イル] - アミド

【化 1 3 8】

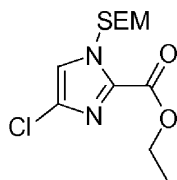


40

【 0 3 9 8 】

a) 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 1 3 9】



【 0 3 9 9】

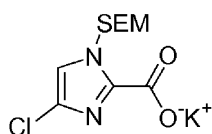
表題の化合物の調製を N - クロロスクシニミド (N C S) を N B S の代わりに用いて実施例 5 1 の段階 (b) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{12}H_{21}ClN_2O_3Si$ 、305.1 (M + H)、測定値 : 304.7。

10

【 0 4 0 0】

b) 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩

【化 1 4 0】



20

【 0 4 0 1】

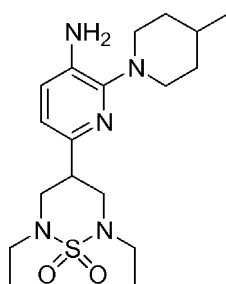
表題の化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (この上に示した段階で調製) を用いて実施例 1 の段階 (d) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{10}H_{16}ClKN_2O_3Si$ 、277.1 (M + H - K)、測定値 : 276.7。

【 0 4 0 2】

c) 6' - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピ

30

【化 1 4 1】



40

【 0 4 0 3】

表題の化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (この上に示した段階で調製) を用いて実施例 1 の段階 (a) - (h) に示した段階に従うが E t I を M e₂ S O₄ の代わりに用いることで実施する。

【 0 4 0 4】

d) 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6' - (2 , 6 - ジエチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - [1 , 2 , 6] チアジアジナン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピ

50

表題の化合物の調製を 6'- (2, 6-ジエチル-1, 1-ジオキソ-1⁶-[1, 2, 6]チアジアジナン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-3'-イルアミン(この上に示した段階で調製したまま)および4-クロロ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(この実施例の段階(b)で調製したまま)を用いて実施例1の段階(1)の手順に続いて実施例1の段階(m)の手順に従うことで実施する。

【0405】

以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を用いることで実施する。

【0406】

【表15】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
45	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6'-(1,3-ジメチル-2-オキソヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-4,4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イル]-アミド		実施例44	 (US2003236247); (実施例1の段階(d))
46	5-シアノ-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸[6'-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1 ⁶ -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イル]-アミド		実施例44	 (Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003))

【0407】

以下の化合物の調製を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例と同様な方法を修飾を伴わせて用いることで実施する。

【0408】

10

20

30

40

【表 16】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
47	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例43 の段階 (a)-(g); 実施例3 の段階 (a)および (c); 実施例1 の段階 (l)-(m)	 B(OH) ₂ (Combi-Blocks、 Inc.)
48	5-シアノフラン-2-カルボン酸[6-(1,3-ジメチル-2-オキソ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例43 の段階 (a)-(g); 実施例3 の段階 (a)および (c); 実施例1 の段階 (l)-(m)	 (WO2005063705); (WO2004096795 A2)

【表 17】

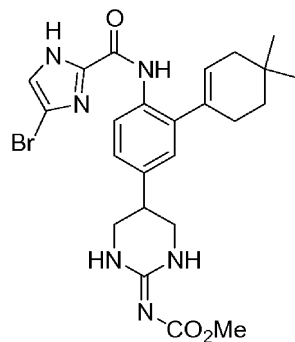
49	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例43 の段階 (a)-(d); 実施例5 の段階 (a); 実施例11 の段階 (a)-(d)	 (Combi-Blocks、 Inc.); (Canadian J. Ch em. 59、2673 (1981))
50	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -[1,2,6]チアジアジナン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例43 の段階 (a)-(d); 実施例5 の段階 (a); 実施例11 の段階 (a)-(e)	 (Combi-Blocks、 Inc.)

【0410】

[実施例 51]

{ 5 - [4 - [(4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン } - カルバミン酸メチルエステル

【化 142】



10

20

30

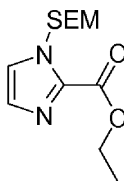
40

50

【0411】

a) 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化143】



10

【0412】

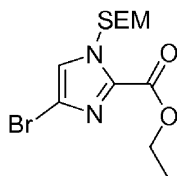
フラスコに1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.03 g、7.36ミリモル)、 K_2CO_3 (2.00 g、14.5ミリモル)、SEM - Cl (1.56 mL、8.89ミリモル) および20 mLのアセトン仕込んで室温で10時間撹拌した。その反応物をEtOAc (100 mL) で希釈し、 $NaHCO_3$ (2 x 100 mL) そして食塩水 (100 mL) で洗浄し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20 - g SPEから50% EtOAc / ヘキサンで溶離させることで1.50 g (76%) の無色の油を得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{12}H_{22}N_3O_3Si$ 、271.1 (M+H)、測定値 : 271.1。

20

【0413】

b) 4 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化144】



30

【0414】

1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (0.20 g、0.74ミリモル) (この上に示した段階で調製) を2 mLの CH_3CN に入れることで生じさせた溶液にNBS (0.13 g、0.74ミリモル) を加えた後、その混合物を60 に2時間加熱した。その混合物を濃縮した後、表題の化合物を20 - g SPEカラムにかけて20% EtOAc / ヘキサンで溶離させて精製することで0.10 g (39%) の無色の油を得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{12}H_{21}BrN_2O_3Si$ 、349.0 (M+H)、測定値 : 348.7。

【0415】

c) 4 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩

【化145】



40

【0416】

表題の化合物の調製を実施例1の段階(d)に従うことで実施した。質量スペクトル (

50

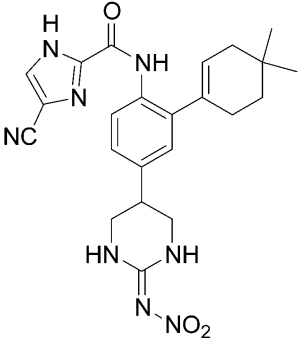
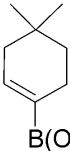
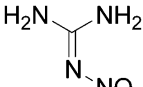
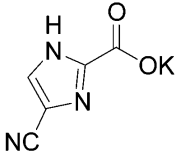
【 0 4 1 7 】

表題の化合物の調製を 4 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (この実施例の段階 (c) で調製したまま) を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩の代わりに用いかつ 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸をシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸の代わりに用いて実施例 1 2 に示した手順に従うことで実施する。

【 0 4 1 8 】

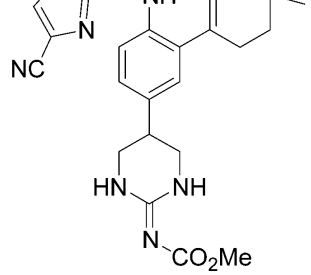

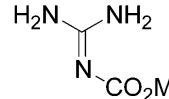
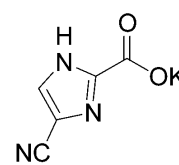
【 0 4 1 9 】

【表 18】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
52	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-ニトロイミノ-ヘキサヒドロ-ピリミジン-5-イル)-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例51	 (Combi-Blocks, Inc.);  (Aldrich Chemical Co., Inc.);  (実施例1の段階 (d))

【 0 4 2 0 】

【表 19】

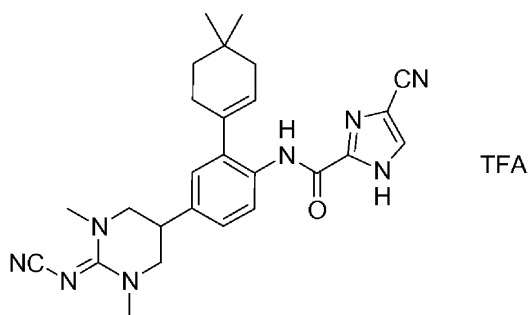
53	<p>{5-[4-[(4-シアノ-1H-イミ ダゾール-2-カルボニル) -アミノ]-3-(4,4-ジメチル -シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-テトラヒドロ- ピリミジン-2-イリデン- カルバミン酸メチルエス テル</p>		実施例51	 <p>(Combi-Blocks、 Inc.);</p>  <p>(Helv. Chim. Acta a, 35, 1005-20 (1952));</p>  <p>(実施例1の段階 (d)</p>
----	--	---	-------	---

【 0 4 2 1 】

[实施例 5 4]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - 1 , 3 - ジメチル - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

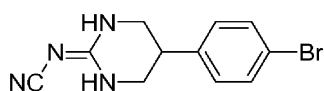
【化 1 4 6】



【 0 4 2 2 】

a) 5 - (4 - プロモ - フェニル) - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナムイド

【化 1 4 7】



【 0 4 2 3 】

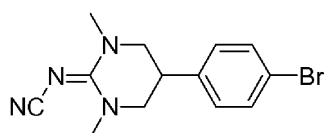
2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (4 6 2 m g 、 2 . 0 0

ミリモル、JACS、125(46)、13948)をDCM(50 mL)とEt₃N(0.7 mL、5ミリモル)に入れることで生じさせた懸濁液を0 で攪拌しながらこれにMsCl(0.3 mL、4.0ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて4時間攪拌した後、飽和NaHCO₃(50 mL)で処理した。DCM層を分離した後、その水層にDCM(2 X 20 mL)を用いた抽出を2回受けさせた。その有機層を一緒にし、乾燥(Na₂SO₄)させ後、真空下で濃縮した。その結果として生じたビスメシレートを高真空下で2時間乾燥させた後、DMF(5 mL)に再溶解させた。その混合物にNaN₃(0.52 g、8.0ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を70 に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、水(10 mL)で処理した。次に、生成物をEtOAc(3 x 10 mL)で抽出した。その有機層を一緒にし、乾燥(Na₂SO₄)させ後、真空下で濃縮した。その結果として得たジアジドを高真空下で2時間乾燥させた後、さらなる精製無しに次の段階で用いた。そのジアジド(280 mg、1ミリモル)をMeOH(5 mL)とEt₃N(1.4 mL、10ミリモル)に溶解させた後、その結果として生じた溶液をN₂下に置いた。その溶液にプロパンジチオール(1.0 mL、10ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮することで粘性のある油を得て、それを高真空下で2時間乾燥させ、エーテル(20 mL)に溶解させた後、エーテル中2 MのHCl(10 mL、20ミリモル)で処理した。その結果として生じた懸濁液に音波処理を5分間受けさせた後、攪拌を5時間実施した。生じた沈澱物を吸引濾過で集めた後、真空下で乾燥させることで二塩酸2-(4-プロモ-フェニル)-プロパン-1,3-ジアミンを得て、それをさらなる精製無しに次の段階で直接用いた。その二塩酸塩(302 mg、1ミリモル)をEt₃N(0.7 mL、5ミリモル)とジメチルN-シアノジチオイミノカーボネート(146 mg、1.00ミリモル)をEtOH(10 mL)に入れることで生じさせた溶液に加えた。その結果として得た混合物を80 に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却して更に2時間攪拌した。生じた沈澱物を吸引濾過で集めることで92 mg(33%)の表題の化合物を得た。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₁H₁₁BrN₄、279.0(M+H)、測定値：279.1。

【0424】

b) 5-(4-プロモ-フェニル)-1,3-ジメチル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イリデン-シアナミド

【化148】



【0425】

NaH(80 mg、2ミリモル)を無水DMF(10 mL)に入れることで生じさせた0 の懸濁液に5-(4-プロモ-フェニル)-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イリデン-シアナミド(279 mg、1.00ミリモル、この上に示した段階で調製したまま)をDMF(5 mL)に入れて滴下した。その結果として得た混合物を室温で30分間攪拌し、冷却して0 に戻した後、MeI(0.24 mL、4.0ミリモル)で処理した。その混合物を室温に温めて2時間攪拌し、水(10 mL)で希釈した後、DCM(3 x 20 mL)で抽出した。そのDCM層を一緒にし、乾燥(Na₂SO₄)させた後、濃縮した。その得た固体をヘキサンに入れて懸濁させ、音波処理を5分間実施した後、沈澱物を吸引濾過で集めた(173 mg、62%)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₃H₁₅BrN₄、307.0(M+H)、測定値：307.4。

【0426】

c) 5-(4-アミノ-フェニル)-1,3-ジメチル-テトラヒドロ-ピリミジン-2

10

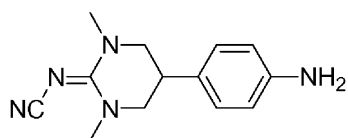
20

30

40

50

- イリデン - シアナミド
【化 1 4 9】



【 0 4 2 7 】

ネジ付きチャップが備わっている瓶にトリ - t - ブチルホスフィン (5 . 0 m g 、 0 . 0 2 5 ミリモル) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 4 . 3 m g 、 0 . 0 2 5 0 ミリモル) 、 $Zn[N(SiMe_3)_2]_2$ (1 1 6 m g 、 0 . 3 0 0 ミリモル) および $LiCl$ (1 2 . 6 m g 、 0 . 3 0 0 ミリモル) を入れてこれに Ar 下で 5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナミド (1 5 3 m g 、 0 . 5 0 0 ミリモル 、 この上に示した段階で調製したまま) を THF (1 m L) に入れて加えた。次に、その反応混合物を 6 0 で一晩攪拌し、室温に冷却した後、1 N HCl (0 . 2 m L) で処理した。次に、その反応混合物を分液漏斗に移し、 DCM (1 0 m L) で希釈した後、1 N $NaOH$ (5 m L) で洗浄した。その DCM 層を一緒にし、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮した。得た固体をシリカ (5 0 % - 1 0 0 % $EtOAc$ / ヘキサン) で精製することで 4 0 m g (3 3 %) の表題の化合物を得た。質量スペクトル (ESI 、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{13}H_{17}N_5$ 、 2 4 4 . 1 0 ($M+H$) 、測定値 : 2 4 4 . 2 。

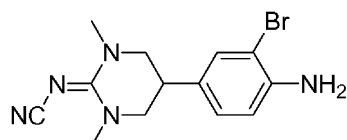
10

20

【 0 4 2 8 】

d) 5 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナミド

【化 1 5 0】



30

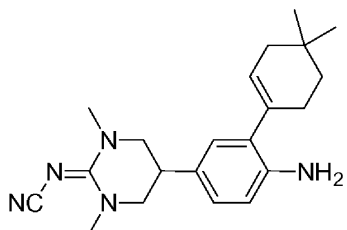
【 0 4 2 9 】

表題の化合物の調製を 5 - (4 - アミノ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナミドを出発材料として用いて実施例 1 の段階 (j) の臭素化手順に従うことで実施した : 質量スペクトル (ESI 、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{13}H_{16}BrN_5$ 、 3 2 2 . 1 ($M+H$) 、測定値 : 3 2 2 . 2 。

【 0 4 3 0 】

e) 5 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナミド

【化 1 5 1】



40

【 0 4 3 1 】

表題の化合物の調製を 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸および 5 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジ

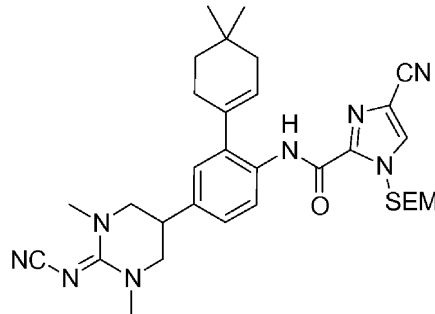
50

ン - 2 - イリデン - シアナミドを用いて実施例 3 の段階 (a) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した。質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{21}H_{29}N_5$ 、352.2 ($M+H$)、測定値 : 352.4

【 0 4 3 2 】

f) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - 1 , 3 - ジメチル - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド

【 化 1 5 2 】



10

【 0 4 3 3 】

5 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 , 3 - ジメチル - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イリデン - シアナミド (この上に示した段階で調製したまま) と 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 で調製したまま) のカップリングを実施例 1 の段階 (1) に記述したようにして実施することで表題の化合物を得た : 質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{32}H_{44}N_8O_2Si$ 、601.3 ($M+H$)、測定値 : 601.3。

20

【 0 4 3 4 】

g) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - 1 , 3 - ジメチル - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

表題の化合物の合成を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - シアノイミノ - 1 , 3 - ジメチル - ヘキサヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 7 の段階 (e) に記述したようにして実施した : 1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.22 (d、1 H、 $J=8.4$ Hz)、8.01 (s、1 H)、7.25 (dd、1 H、 $J=8.4$ 、2.1 Hz)、7.08 (d、1 H、 $J=2.1$ Hz)、5.82 (br s、1 H)、3.4 - 3.6 (m、4 H)、3.25 (s、6 H)、3.1 - 3.2 (m、1 H)、2.38 (m、2 H)、2.15 (m、2 H)、1.62 (m、2 H)、1.15 (s、6 H) ; 質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{26}H_{30}N_8O$ 、471.2 ($M+H$)、測定値 : 471.3。

40

【 0 4 3 5 】

I V . 結果

蛍光偏光競合免疫測定法

合成 C S F - 1 R₅₅₅₋₅₆₈ ペプチド (S Y E G N S Y T F I D P T Q) を用いて化合物がチロシンの C S F - 1 R 燐酸化を阻害する度合を測定する目的で蛍光偏光競合免疫測定法を用いた。この検定を黒色の 96 穴マイクロプレート (カタログ番号 42 - 000 - 0117、Molecular Devices、Sunnyvale、CA) を用いて実施した。各穴に 5 μ L の化合物 (4 % の DMSO に入れた) を入れて、これを検定用

50

緩衝液 (100 mM HEPES、pH 7.5、1 mM DTT、0.01% Tween-20) 中 3.5 nM の CSF-1R と 25 mM の $MgCl_2$ (2 μ L) および検定用緩衝液中 1540 μ M のペプチド (2 μ L) と一緒にして混合した。検定用緩衝液中 10 mM の ATP を 1 μ L 添加することでキナーゼ反応を開始させた。10 μ L の反応混合物中の最終濃度は 100 mM の HEPES (pH 7.5)、1 mM の DTT、0.01% の Tween-20、2% の DMSO、308 μ M の SYEGNSYTFIDPTQ、1 mM の ATP、5 mM の $MgCl_2$ および 0.7 nM の CSF-1R であった。正および負対照の穴を各プレートに含め、その場合には、検定用緩衝液中 4% の DMSO を当該化合物の代わりに用い、加うるに、正対照の穴には反応開始前に 50 mM の EDTA を 1.2 μ L 入れた。

10

【0436】

前記プレートにカバーを付けた後、室温で 80 分間インキュベートした。50 mM の EDTA を 1.2 μ L 添加することで反応を停止させた。次に、各穴に 10 X の抗 - ホスホチロシン抗体と 10 X の PTK グリーントレーサーと FP 希釈用緩衝液がそれぞれ 1 : 1 : 3 の混合物 (カタログ番号 P2837、Invitrogen、Carlsbad、CA) を 10 μ L 入れた。前記プレートにカバーを付け、室温で 30 分間インキュベートした後、蛍光偏光を Analyst プレートリーダー (Molecular Devices) で読み取った。装置の設定は下記であった: 485 nm の励起、530 nm の発光、505 nm のカットオフフィルター; Z 高: 穴の中央部; G ファクター: 0.93。このような条件にすると正および負対照が示した蛍光偏光値はそれぞれ約 290 および 160 であり、それらを用いて CSF-1R 反応の 100% および 0% 阻害を定義した。報告する IC_{50} 値は少なくとも 3 回行った実験の中の 3 実験の平均である。

20

【0437】

CSF-1 誘発骨髄由来マクロファージ検定

FCS (ウシ胎仔血清) を 10% と組換え型マウス CSF-1 を 50 ng/ml 補充しておいたアルファ-MEM を細菌学用皿に入れてその中でマウス骨髄を培養することを通してマクロファージを得る。6 日目にマクロファージを皿から脱離させ、洗浄した後、FCS 含有量が 10% のアルファ-MEM に入れて細胞数が 1 ml 当たり 0.1 百万個になるように再懸濁させる。細胞懸濁液を 96 穴培養プレートに穴 1 個当たり 100 μ L になるように分配する。穴に CSF-1 を 15 ng/ml とインドメタシンを 3 μ M と試験化合物の一連の希釈液を 3 X の量で入れておいた培地を 50 μ L 添加することによるさらなる補充を受けさせる。その細胞を 37 °C において 5% の CO_2 下で 30 時間培養する。最後の 6 時間の間に培養物にプロモデオキシウリジン (BrDU) の 1 : 500 希釈液を入れておいた培地を追加的に 30 μ L 用いた補充を受けさせる。この培養期間が終了した時点で培地を除去して 200 の定着用溶液を代わりに入れて室温に 30' 間置く。次に、その定着液を前記プレートから除去した後、そのプレートを空気乾燥させる。その定着させて乾燥させた細胞の中に取り込まれている BrDU を Exalpha Corporation (Watertown MA) の特異的 ELISA (Cat X1327K) を用いて量化する。穴に BrDU 反応体を入れないことで背景値を測定する。 IC_{50} 値の計算を化合物を存在させないで CSF-1 で刺激した細胞からのシグナルを基に行う。

30

40

【0438】

表 1 に、本発明の代表的化合物が示した検定結果を示す。

【0439】

【表 2 0】

表 1

実施例 番号	IC50(μ M)	mCSF誘発増殖BMDM (マウス)(μ M)
1	0.001	0.01
3	0.001	0.007
4	0.003	0.07
5	0.003	0.06
6	0.01	0.06
7	0.001	0.01
8	0.0004	0.003
9	0.001	0.005
10	N/A	0.1
11	0.002	0.002
12	0.003	0.04
13	0.002	0.1
14	0.001	0.004
15	>0.3	N/A
54	0.00042	0.039

10

20

30

【0 4 4 0】

この上の明細書に本発明の原理を例示の目的で示した実施例を伴わせて教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および/または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

【0 4 4 1】

この上の明細書に開示した出版物は全部引用することによって完全に本明細書に組み入れられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/549	(2006.01)	A 6 1 K 31/549	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 バレンタイン, シエリー・ケイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 4 6 ランスデイル・アームストロングドライブ 1 9 8 5

(72)発明者 チエン, ジンシエン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 1 エクストン・フェアウインドレーン 1 1

(72)発明者 デスジャーレイス, レネー・ルイー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 7 セイントデイビズ・コーンウォールサークル 1 1

(72)発明者 メーガラ, サナス・ケイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 1 ブースウイン・ハイランドドライブ 3 8 2 2

(72)発明者 ウオール, マーク

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 3 1 フラウアタウン・ウエストミルロード 3 6

(72)発明者 ウイルソン, ケネス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19063メディア・バリープレイス119

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0131022(US, A1)
米国特許出願公開第2005/0113566(US, A1)
米国特許出願公開第2005/0004112(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07D 401/, 403/, 405/, 417/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS(STN)