

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4751063号  
(P4751063)

(45) 発行日 平成23年8月17日 (2011.8.17)

(24) 登録日 平成23年5月27日 (2011.5.27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 C S P F

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

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 409/04 (2006.01)

C O 7 D 409/04

請求項の数 28 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-505343 (P2004-505343)  
 (86) (22) 出願日 平成15年5月8日 (2003.5.8)  
 (65) 公表番号 特表2005-534635 (P2005-534635A)  
 (43) 公表日 平成17年11月17日 (2005.11.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/004862  
 (87) 国際公開番号 W02003/097610  
 (87) 国際公開日 平成15年11月27日 (2003.11.27)  
 審査請求日 平成18年4月18日 (2006.4.18)  
 (31) 優先権主張番号 60/381,092  
 (32) 優先日 平成14年5月17日 (2002.5.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506305540  
 ファイザー イタリア ソシエタ ア レ  
 スポンサビリタ リミタータ  
 イタリア国、00188 ローマ、ピア・  
 バルボンディオネ 113  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 マルティナ、カティア  
 イタリア国、トリノ、アイー10066  
 トーレ・ベルリクル、ピア・ジョリッティ  
 5/4

最終頁に続く

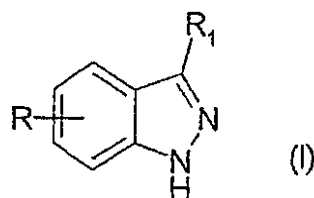
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤として活性のアミノインダゾール誘導体、それらの調製方法、及びそれらを含む薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、或いは、それらの異性体、互変異性体、担体、及び薬学的に許容される塩：

【化1】



ここにおいて、

R は、インダゾール環の位置5又は6にあり、フッ素、臭素又はヨウ素原子、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、又はS、O及びNから選択される0から3の異種原子を有するアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R<sub>1</sub> は、- N = C H - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> , - N H C O R ' , - N H C O N R ' R ' ' , - N H S O<sub>2</sub> R ' 又は - N H C O O R ' から選択される任意に置換された基であり；

R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は、それぞれ独立して、水素、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり；

R ' 及び R ' ' は、それぞれ独立して、水素、又は、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>

-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル又はシクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール又はアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ここでアリールは上記で定義されたものである、或いは、5又は6員のヘテロシクリル又はヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される任意に置換された基であり；或いは、それらが結合する窒素原子とまとめられる場合、R'及びR''は、任意にS、O又はNから選択されるさらなる異種原子を含む、任意に置換された4～7員の複素環の形体である（ただし、R<sub>1</sub>が-NHCO R'であり、そしてRが非置換フェニルである場合は、R'は非置換の直鎖C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基ではないものとする）。

【請求項2】

Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-NHCO R'基であり、ここでR'は請求項1で定義されたものである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

10

【請求項3】

Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-NHCONR'R''基であり、ここでR'又はR''の一つは、水素原子であり、R'又はR''の残り一つは請求項1で定義されたものである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-NHCONR'R''基であり、ここでR'及びR''は共に、水素以外の請求項1で定義されたものである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-NHSO<sub>2</sub>R'基であり、ここでR'は請求項1で定義されたものである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

20

【請求項6】

Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-NHCOOR'基であり、ここでR'は請求項1で定義されたものである、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

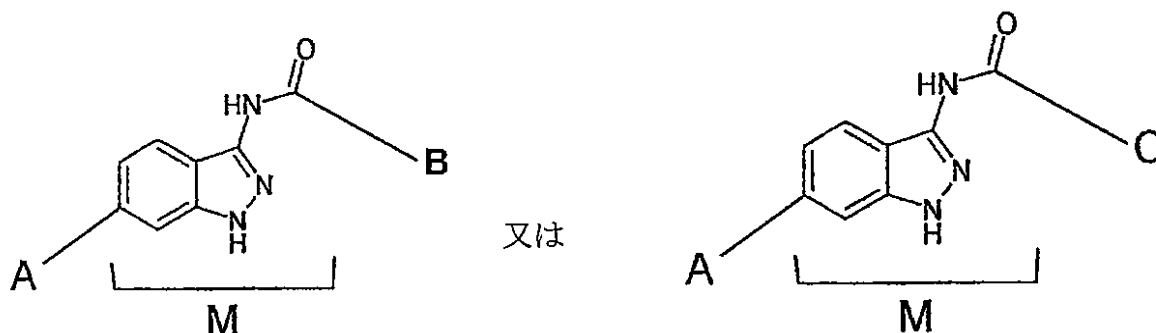
Rは任意に置換されたアリール基であり、R<sub>1</sub>は-N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、ここでR<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は共にメチル基である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

任意に薬学的に許容される塩の形体である、下記式

【化2】







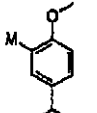
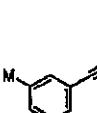
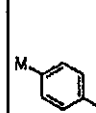






























30



40

[式中、Aは下記表VIIに記載されたA1～A39から選択される基であり、Bは下記表VIIIに記載されたB1～B44から選択される基であり、Cは下記表IXに記載されたC1～C36から選択される基である]で表わされる化合物であって、下記表X及びXIに収載されたものから選択される請求項1で定義された式(I)の化合物。

【表 1】  
(表VII)

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	A1		A14		A27
	A2		A15		A28
	A3		A16		A29
	A4		A17		A30
	A5		A18		A31
	A6		A19		A32
	A7		A20		A33
	A8		A21		A34
	A9		A22		A35
	A10		A23		A36
	A11		A24		A37
	A12		A25		A38
	A13		A26		A39

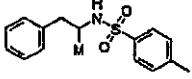
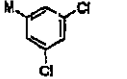
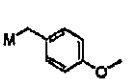

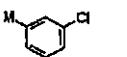


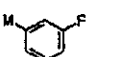

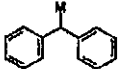


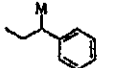
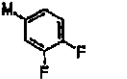

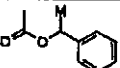
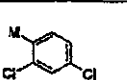


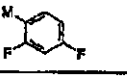
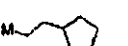
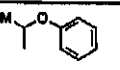

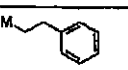
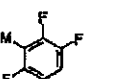
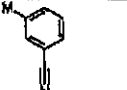

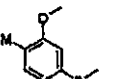

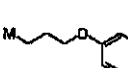
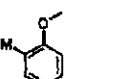


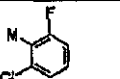

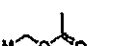
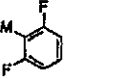
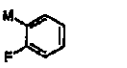
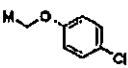
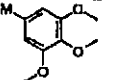

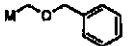
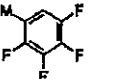

10

20

30

40

【表 2】  
(表VIII)

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	B1		B16		B31
	B2		B17		B32
	B3		B18		B33
	B4		B19		B34
	B5		B20		B35
	B6		B21		B36
	B7		B22		B37
	B8		B23		B38
	B9		B24		B39
	B10		B25		B40
	B11		B26		B41
	B12		B27		B42
	B13		B28		B43
	B14		B29		B44
	B15		B30		

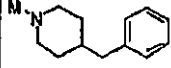
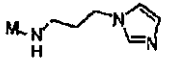
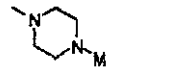

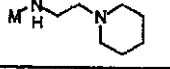
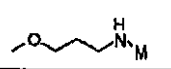


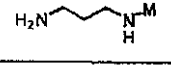
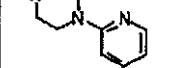
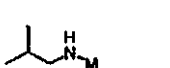
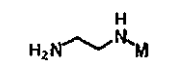
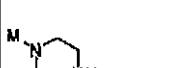
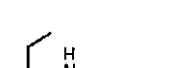
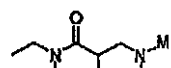

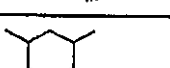
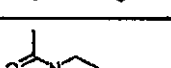
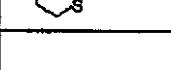

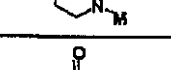
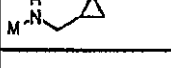
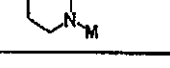

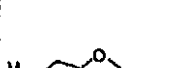
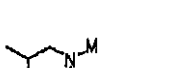
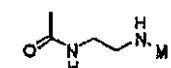
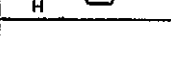
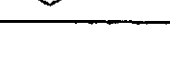
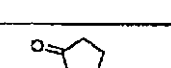
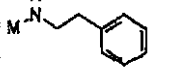
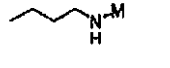




10

20

30

40

【表 3】  
(表IX)

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	C1		C13		C25
	C2		C14		C26
	C3		C15		C27
	C4		C16		C28
	C5		C17		C29
	C6		C18		C30
	C7		C19		C31
	C8		C20		C32
	C9		C21		C33
	C10		C22		C34
	C11		C23		C35
	C12		C24		C36

10

20

30

40

【表 4】

(表X)

No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
1	A15-M-B19	37	A31-M-B23	73	A18-M-B44	109	A18-M-B15	145	A31-M-B6
2	A15-M-B3	38	A29-M-B37	74	A18-M-B29	110	A18-M-B12	146	A29-M-B42
3	A15-M-B8	39	A29-M-B36	75	A18-M-B11	111	A18-M-B43	147	A29-M-B6
4	A15-M-B25	40	A29-M-B19	76	A18-M-B18	112	A18-M-B22	148	A36-M-B37
5	A15-M-B23	41	A29-M-B3	77	A18-M-B14	113	A11-M-B15	149	A36-M-B19
6	A32-M-B37	42	A29-M-B8	78	A18-M-B16	114	A31-M-B43	150	A36-M-B8
7	A32-M-B36	43	A29-M-B25	79	A18-M-B10	115	A31-M-B22	151	A36-M-B25
8	A32-M-B8	44	A29-M-B23	80	A18-M-B9	116	A29-M-B15	152	A36-M-B23
9	A24-M-B37	45	A15-M-B32	81	A11-M-B44	117	A29-M-B43	153	A6-M-B37
10	A24-M-B31	46	A15-M-B4	82	A11-M-B18	118	A29-M-B22	154	A6-M-B25
11	A24-M-B36	47	A15-M-B44	83	A11-M-B14	119	A15-M-B38	155	A6-M-B41
12	A24-M-B19	48	A15-M-B29	84	A31-M-B4	120	A15-M-B24	156	A6-M-B23
13	A24-M-B3	49	A15-M-B33	85	A31-M-B44	121	A15-M-B28	157	A17-M-B37
14	A24-M-B8	50	A15-M-B11	86	A31-M-B33	122	A15-M-B13	158	A17-M-B19
15	A24-M-B25	51	A15-M-B18	87	A31-M-B11	123	A15-M-B42	159	A17-M-B8
16	A24-M-B23	52	A15-M-B17	88	A31-M-B14	124	A15-M-B6	160	A17-M-B25
17	A12-M-B36	53	A15-M-B14	89	A31-M-B16	125	A24-M-B38	161	A17-M-B23
18	A12-M-B19	54	A15-M-B16	90	A31-M-B10	126	A24-M-B28	162	A23-M-B37
19	A12-M-B3	55	A15-M-B10	91	A31-M-B9	127	A24-M-B13	163	A23-M-B8
20	A12-M-B8	56	A15-M-B9	92	A29-M-B44	128	A24-M-B42	164	A23-M-B25
21	A12-M-B41	57	A32-M-B32	93	A29-M-B29	129	A24-M-B6	165	A23-M-B23
22	A18-M-B36	58	A32-M-B4	94	A29-M-B11	130	A12-M-B39	166	A1-M-B2
23	A18-M-B19	59	A32-M-B14	95	A29-M-B14	131	A12-M-B42	167	A1-M-B19
24	A18-M-B3	60	A24-M-B4	96	A29-M-B9	132	A12-M-B6	168	A1-M-B3
25	A18-M-B8	61	A24-M-B44	97	A15-M-B15	133	A18-M-B39	169	A1-M-B8
26	A18-M-B41	62	A24-M-B29	98	A15-M-B43	134	A18-M-B28	170	A1-M-B41
27	A18-M-B23	63	A24-M-B33	99	A15-M-B27	135	A18-M-B42	171	A1-M-B23
28	A11-M-B3	64	A24-M-B18	100	A15-M-B1	136	A18-M-B6	172	A2-M-B37
29	A11-M-B8	65	A24-M-B17	101	A15-M-B22	137	A11-M-B40	173	A2-M-B19
30	A11-M-B41	66	A24-M-B14	102	A32-M-B43	138	A11-M-B42	174	A2-M-B3
31	A31-M-B37	67	A24-M-B10	103	A32-M-B1	139	A11-M-B6	175	A2-M-B8
32	A31-M-B19	68	A24-M-B9	104	A24-M-B27	140	A31-M-B38	176	A2-M-B25
33	A31-M-B3	69	A12-M-B44	105	A24-M-B22	141	A31-M-B39	177	A2-M-B41
34	A31-M-B8	70	A12-M-B11	106	A12-M-B15	142	A31-M-B28	178	A2-M-B23
35	A31-M-B25	71	A12-M-B14	107	A12-M-B43	143	A31-M-B13	179	A16-M-B3
36	A31-M-B41	72	A12-M-B9	108	A12-M-B22	144	A31-M-B42	180	A16-M-B23

10

20

30

40

【表 5】

(表X—続き)

No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
181	A36-M-B32	217	A23-M-B11	253	A6-M-B24	289	A16-M-B6	325	A34-M-B19
182	A36-M-B4	218	A23-M-B18	254	A6-M-B28	290	A36-M-B15	326	A34-M-B3
183	A36-M-B44	219	A23-M-B16	255	A6-M-B42	291	A36-M-B43	327	A34-M-B8
184	A36-M-B29	220	A23-M-B9	256	A6-M-B6	292	A36-M-B22	328	A34-M-B25
185	A36-M-B11	221	A1-M-B44	257	A17-M-B39	293	A6-M-B15	329	A34-M-B41
186	A36-M-B18	222	A1-M-B11	258	A17-M-B20	294	A6-M-B43	330	A34-M-B23
187	A36-M-B17	223	A1-M-B18	259	A17-M-B24	295	A6-M-B22	331	A7-M-B2
188	A36-M-B14	224	A1-M-B14	260	A17-M-B26	296	A17-M-B15	332	A7-M-B37
189	A36-M-B10	225	A1-M-B9	261	A17-M-B28	297	A17-M-B43	333	A7-M-B8
190	A36-M-B9	226	A2-M-B32	262	A17-M-B13	298	A17-M-B22	334	A7-M-B25
191	A6-M-B4	227	A2-M-B4	263	A17-M-B21	299	A23-M-B15	335	A7-M-B23
192	A6-M-B44	228	A2-M-B44	264	A17-M-B42	300	A23-M-B22	336	A9-M-B37
193	A6-M-B29	229	A2-M-B29	265	A17-M-B6	301	A1-M-B15	337	A9-M-B31
194	A6-M-B33	230	A2-M-B33	266	A23-M-B20	302	A1-M-B43	338	A9-M-B3
195	A6-M-B11	231	A2-M-B11	267	A23-M-B26	303	A1-M-B1	339	A9-M-B8
196	A6-M-B18	232	A2-M-B18	268	A23-M-B28	304	A2-M-B15	340	A9-M-B25
197	A6-M-B17	233	A2-M-B17	269	A23-M-B13	305	A2-M-B12	341	A9-M-B23
198	A6-M-B14	234	A2-M-B14	270	A23-M-B42	306	A2-M-B43	342	A10-M-B34
199	A6-M-B16	235	A2-M-B10	271	A23-M-B6	307	A2-M-B27	343	A10-M-B2
200	A6-M-B10	236	A2-M-B9	272	A1-M-B39	308	A2-M-B22	344	A10-M-B37
201	A6-M-B9	237	A16-M-B4	273	A1-M-B20	309	A16-M-B15	345	A10-M-B19
202	A17-M-B32	238	A16-M-B44	274	A1-M-B26	310	A16-M-B22	346	A10-M-B3
203	A17-M-B44	239	A16-M-B11	275	A1-M-B28	311	A5-M-B37	347	A10-M-B8
204	A17-M-B29	240	A16-M-B18	276	A1-M-B13	312	A5-M-B19	348	A25-M-B19
205	A17-M-B33	241	A16-M-B14	277	A1-M-B42	313	A5-M-B3	349	A25-M-B3
206	A17-M-B11	242	A16-M-B10	278	A1-M-B6	314	A5-M-B8	350	A25-M-B8
207	A17-M-B18	243	A16-M-B9	279	A2-M-B20	315	A5-M-B25	351	A25-M-B41
208	A17-M-B17	244	A36-M-B38	280	A2-M-B24	316	A5-M-B23	352	A25-M-B23
209	A17-M-B14	245	A36-M-B20	281	A2-M-B28	317	A14-M-B2	353	A27-M-B34
210	A17-M-B16	246	A36-M-B24	282	A2-M-B13	318	A14-M-B37	354	A27-M-B2
211	A17-M-B10	247	A36-M-B28	283	A2-M-B42	319	A14-M-B19	355	A27-M-B37
212	A17-M-B9	248	A36-M-B21	284	A2-M-B42	320	A14-M-B3	356	A27-M-B36
213	A23-M-B4	249	A36-M-B42	285	A2-M-B6	321	A14-M-B25	357	A27-M-B19
214	A23-M-B44	250	A36-M-B6	286	A16-M-B38	322	A14-M-B41	358	A27-M-B30
215	A23-M-B29	251	A36-M-B35	287	A16-M-B28	323	A14-M-B23	359	A27-M-B3
216	A23-M-B33	252	A6-M-B20	288	A16-M-B42	324	A34-M-B37	360	A27-M-B8

10

20

30

40

【表 6】

(表X—続き)

No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
361	A27-M-B25	397	A7-M-B11	433	A5-M-B22	469	A14-M-B28	505	A10-M-B6
362	A27-M-B23	398	A7-M-B18	434	A14-M-B12	470	A14-M-B13	506	A25-M-B40
363	A5-M-B32	399	A7-M-B17	435	A14-M-B43	471	A14-M-B21	507	A25-M-B20
364	A5-M-B4	400	A7-M-B14	436	A14-M-B22	472	A14-M-B42	508	A25-M-B24
365	A5-M-B44	401	A7-M-B9	437	A34-M-B15	473	A14-M-B6	509	A25-M-B26
366	A5-M-B29	402	A9-M-B32	438	A34-M-B12	474	A14-M-B35	510	A25-M-B28
367	A5-M-B33	403	A9-M-B4	439	A34-M-B43	475	A34-M-B20	511	A25-M-B13
368	A5-M-B11	404	A9-M-B29	440	A34-M-B22	476	A34-M-B24	512	A25-M-B42
369	A5-M-B18	405	A9-M-B33	441	A7-M-B12	477	A34-M-B13	513	A25-M-B6
370	A5-M-B17	406	A9-M-B18	442	A7-M-B15	478	A34-M-B13	514	A27-M-B39
371	A5-M-B14	407	A9-M-B17	443	A7-M-B43	479	A34-M-B21	515	A27-M-B20
372	A5-M-B9	408	A9-M-B14	444	A7-M-B22	480	A34-M-B42	516	A27-M-B24
373	A14-M-B32	409	A9-M-B16	445	A9-M-B15	481	A34-M-B6	517	A27-M-B28
374	A14-M-B44	410	A9-M-B9	446	A9-M-B12	482	A34-M-B35	518	A27-M-B42
375	A14-M-B29	411	A10-M-B44	447	A9-M-B43	483	A7-M-B20	519	A27-M-B6
376	A14-M-B33	412	A10-M-B29	448	A9-M-B27	484	A7-M-B24	520	A27-M-B35
377	A14-M-B11	413	A10-M-B11	449	A9-M-B22	485	A7-M-B28	521	A30-M-B2
378	A14-M-B18	414	A10-M-B18	450	A10-M-B15	486	A7-M-B13	522	A30-M-B37
379	A14-M-B17	415	A10-M-B14	451	A10-M-B12	487	A7-M-B21	523	A30-M-B36
380	A14-M-B14	416	A25-M-B29	452	A10-M-B43	488	A7-M-B42	524	A30-M-B3
381	A14-M-B9	417	A25-M-B11	453	A10-M-B22	489	A7-M-B6	525	A30-M-B8
382	A34-M-B4	418	A25-M-B14	454	A25-M-B15	490	A9-M-B38	526	A30-M-B41
383	A34-M-B44	419	A25-M-B9	455	A25-M-B43	491	A9-M-B39	527	A30-M-B23
384	A34-M-B29	420	A27-M-B32	456	A25-M-B22	492	A9-M-B20	528	A3-M-B37
385	A34-M-B33	421	A27-M-B4	457	A27-M-B15	493	A9-M-B24	529	A3-M-B19
386	A34-M-B11	422	A27-M-B44	458	A27-M-B43	494	A9-M-B26	530	A3-M-B3
387	A34-M-B18	423	A27-M-B29	459	A27-M-B22	495	A9-M-B28	531	A3-M-B8
388	A34-M-B17	424	A27-M-B33	460	A5-M-B38	496	A9-M-B13	532	A3-M-B25
389	A34-M-B14	425	A27-M-B11	461	A5-M-B20	497	A9-M-B21	533	A3-M-B41
390	A34-M-B10	426	A27-M-B17	462	A5-M-B24	498	A9-M-B42	534	A3-M-B23
391	A34-M-B9	427	A27-M-B14	463	A5-M-B28	499	A9-M-B6	535	A8-M-B37
392	A7-M-B4	428	A27-M-B16	464	A5-M-B13	500	A9-M-B35	536	A8-M-B31
393	A7-M-B32	429	A27-M-B9	465	A5-M-B42	501	A10-M-B20	537	A8-M-B36
394	A7-M-B44	430	A5-M-B15	466	A5-M-B6	502	A10-M-B28	538	A8-M-B19
395	A7-M-B29	431	A5-M-B12	467	A5-M-B35	503	A10-M-B13	539	A8-M-B3
396	A7-M-B33	432	A5-M-B43	468	A14-M-B24	504	A10-M-B21	540	A8-M-B8

10

20

30

40



【表 7】

(表X—続き)

No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
541	A8-M-B25	577	A21-M-B3	613	A33-M-B9	649	A3-M-B22	685	A3-M-B35
542	A8-M-B41	578	A21-M-B8	614	A20-M-B32	650	A8-M-B15	686	A8-M-B38
543	A8-M-B23	579	A21-M-B25	615	A20-M-B4	651	A8-M-B43	687	A8-M-B20
544	A33-M-B37	580	A21-M-B41	616	A20-M-B44	652	A8-M-B27	688	A8-M-B24
545	A33-M-B36	581	A21-M-B23	617	A20-M-B29	653	A8-M-B22	689	A8-M-B28
546	A33-M-B3	582	A30-M-B29	618	A20-M-B17	654	A33-M-B15	690	A8-M-B13
547	A33-M-B8	583	A30-M-B33	619	A20-M-B14	655	A33-M-B43	691	A8-M-B21
548	A33-M-B25	584	A30-M-B14	620	A20-M-B16	656	A33-M-B22	692	A8-M-B42
549	A20-M-B34	585	A30-M-B10	621	A20-M-B9	657	A20-M-B15	693	A8-M-B6
550	A20-M-B2	586	A30-M-B9	622	A4-M-B32	658	A20-M-B12	694	A8-M-B35
551	A20-M-B37	587	A3-M-B32	623	A4-M-B4	659	A20-M-B43	695	A33-M-B20
552	A20-M-B36	588	A3-M-B4	624	A4-M-B29	660	A20-M-B27	696	A33-M-B24
553	A20-M-B19	589	A3-M-B29	625	A4-M-B33	661	A20-M-B1	697	A33-M-B28
554	A20-M-B3	590	A3-M-B33	626	A4-M-B14	662	A20-M-B22	698	A33-M-B13
555	A20-M-B8	591	A3-M-B11	627	A4-M-B9	663	A4-M-B15	699	A33-M-B42
556	A20-M-B25	592	A3-M-B17	628	A13-M-B44	664	A4-M-B12	700	A33-M-B6
557	A20-M-B41	593	A3-M-B14	629	A13-M-B29	665	A4-M-B22	701	A20-M-B38
558	A20-M-B23	594	A3-M-B16	630	A13-M-B11	666	A13-M-B15	702	A20-M-B39
559	A4-M-B2	595	A3-M-B10	631	A13-M-B17	667	A13-M-B43	703	A20-M-B20
560	A4-M-B37	596	A3-M-B9	632	A13-M-B14	668	A13-M-B22	704	A20-M-B24
561	A4-M-B31	597	A8-M-B32	633	A13-M-B9	669	A21-M-B15	705	A20-M-B26
562	A4-M-B36	598	A8-M-B4	634	A21-M-B32	670	A21-M-B43	706	A20-M-B28
563	A4-M-B19	599	A8-M-B44	635	A21-M-B4	671	A21-M-B22	707	A20-M-B13
564	A4-M-B3	600	A8-M-B33	636	A21-M-B44	672	A30-M-B13	708	A20-M-B42
565	A4-M-B8	601	A8-M-B11	637	A21-M-B29	673	A30-M-B42	709	A20-M-B6
566	A4-M-B25	602	A8-M-B17	638	A21-M-B33	674	A30-M-B6	710	A20-M-B35
567	A4-M-B41	603	A8-M-B14	639	A21-M-B11	675	A3-M-B38	711	A4-M-B38
568	A4-M-B23	604	A8-M-B16	640	A21-M-B17	676	A3-M-B39	712	A4-M-B39
569	A13-M-B2	605	A8-M-B10	641	A21-M-B14	677	A3-M-B20	713	A4-M-B26
570	A13-M-B37	606	A8-M-B9	642	A21-M-B10	678	A3-M-B24	714	A4-M-B28
571	A13-M-B8	607	A33-M-B4	643	A21-M-B9	679	A3-M-B26	715	A4-M-B13
572	A13-M-B41	608	A33-M-B44	644	A30-M-B15	680	A3-M-B28	716	A4-M-B21
573	A13-M-B23	609	A33-M-B29	645	A30-M-B22	681	A3-M-B13	717	A4-M-B42
574	A21-M-B2	610	A33-M-B33	646	A3-M-B15	682	A3-M-B21	718	A4-M-B6
575	A21-M-B37	611	A33-M-B14	647	A3-M-B43	683	A3-M-B42	719	A13-M-B13
576	A21-M-B19	612	A33-M-B10	648	A3-M-B27	684	A3-M-B6	720	A13-M-B6

10

20

30

40

【表 8】

(表X—続き)

No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
721	A21-M-B38	757	A28-M-B30	797	A35-M-B8	833	A26-M-B32	870	A38-M-B4
722	A21-M-B20	758	A28-M-B3	798	A35-M-B25	834	A26-M-B4	871	A38-M-B44
723	A21-M-B24	759	A28-M-B8	799	A35-M-B41	835	A26-M-B44	872	A38-M-B29
724	A21-M-B28	760	A28-M-B25	800	A22-M-B34	836	A26-M-B29		
725	A21-M-B13	761	A28-M-B41	801	A22-M-B2	837	A26-M-B33		
726	A21-M-B42	762	A26-M-B34	802	A22-M-B37	838	A19-M-B23		
727	A21-M-B6	763	A26-M-B2	803	A22-M-B36	839	A19-M-B32		
728	A21-M-B35	764	A26-M-B37	804	A22-M-B19	840	A19-M-B4		
729	A38-M-B15	765	A26-M-B31	805	A22-M-B30	841	A19-M-B5		
730	A38-M-B22	766	A26-M-B36	806	A22-M-B3	842	A19-M-B44		
731	A37-M-B15	767	A26-M-B19	807	A22-M-B8	843	A19-M-B29		
732	A37-M-B43	768	A26-M-B30	808	A22-M-B25	844	A19-M-B33		
733	A37-M-B27	769	A26-M-B3	809	A22-M-B41	845	A19-M-B7		
734	A37-M-B22	770	A26-M-B8	810	A37-M-B2	846	A39-M-B23		
735	A22-M-B15	771	A26-M-B25	811	A37-M-B37	847	A39-M-B32		
736	A22-M-B43	772	A26-M-B41	812	A37-M-B36	848	A39-M-B4		
737	A22-M-B27	773	A19-M-B34	813	A37-M-B19	849	A39-M-B44		
738	A22-M-B22	774	A19-M-B2	814	A37-M-B30	850	A39-M-B29		
739	A35-M-B15	775	A19-M-B37	815	A37-M-B3	851	A39-M-B33		
740	A35-M-B43	776	A19-M-B36	816	A37-M-B8	852	A35-M-B23		
741	A35-M-B27	777	A19-M-B19	817	A37-M-B25	853	A35-M-B4		
742	A35-M-B22	778	A19-M-B30	818	A37-M-B41	854	A35-M-B44		
743	A39-M-B22	779	A19-M-B3	819	A38-M-B2	855	A35-M-B29		
744	A19-M-B15	780	A19-M-B8	820	A38-M-B37	857	A22-M-B23		
745	A19-M-B43	781	A19-M-B25	821	A38-M-B36	858	A22-M-B4		
746	A19-M-B27	782	A19-M-B41	822	A38-M-B19	859	A22-M-B44		
747	A19-M-B1	783	A39-M-B2	823	A38-M-B3	860	A22-M-B29		
748	A19-M-B22	784	A39-M-B37	824	A38-M-B8	861	A22-M-B33		
749	A26-M-B15	785	A39-M-B36	825	A38-M-B25	862	A37-M-B23		
750	A26-M-B43	786	A39-M-B19	826	A38-M-B41	863	A37-M-B32		
751	A26-M-B22	787	A39-M-B30	827	A28-M-B23	864	A37-M-B4		
752	A28-M-B22	788	A39-M-B3	828	A28-M-B32	865	A37-M-B44		
753	A28-M-B2	789	A39-M-B8	829	A28-M-B4	866	A37-M-B29		
754	A28-M-B37	790	A39-M-B25	830	A28-M-B29	867	A37-M-B33		
755	A28-M-B36	792	A35-M-B37	831	A28-M-B33	868	A38-M-B23		
756	A28-M-B19	794	A35-M-B19	832	A26-M-B23	869	A38-M-B32		

10

20

30

40

【表 9】

(表XI)

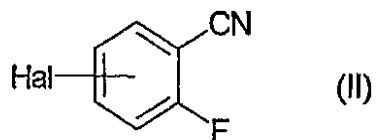
No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物	No.	化合物
1	A28-M-C3	37	A22-M-C13	73	A32-M-C24	109	A22-M-C25	145	A32-M-C19
2	A28-M-C21	38	A22-M-C5	74	A28-M-C19	110	A22-M-C33	146	A32-M-C33
3	A28-M-C15	39	A22-M-C12	75	A28-M-C25	111	A22-M-C27	147	A32-M-C27
4	A28-M-C13	40	A22-M-C22	76	A28-M-C33	112	A22-M-C28	148	A32-M-C28
5	A28-M-C8	41	A22-M-C16	77	A28-M-C27	113	A22-M-C35	149	A32-M-C35
6	A28-M-C9	42	A22-M-C7	78	A28-M-C28	114	A22-M-C36	150	A32-M-C36
7	A28-M-C12	43	A22-M-C24	79	A28-M-C35	115	A22-M-C11	151	A32-M-C11
8	A28-M-C22	44	A37-M-C21	80	A28-M-C36	116	A22-M-C14	152	A32-M-C14
9	A28-M-C16	45	A37-M-C15	81	A28-M-C11	117	A22-M-C2	153	A32-M-C32
10	A28-M-C7	46	A37-M-C13	82	A28-M-C14	118	A22-M-C32	154	A28-M-C26
11	A28-M-C24	47	A37-M-C5	83	A28-M-C2	119	A22-M-C30	155	A28-M-C20
12	A19-M-C3	48	A37-M-C8	84	A28-M-C32	120	A37-M-C19	156	A28-M-C4
13	A19-M-C21	49	A37-M-C9	85	A28-M-C30	121	A37-M-C25	157	A28-M-C1
14	A19-M-C15	50	A37-M-C12	86	A19-M-C19	122	A37-M-C33	158	A28-M-C23
15	A19-M-C13	51	A37-M-C22	87	A19-M-C25	123	A37-M-C27	159	A28-M-C31
16	A19-M-C5	52	A37-M-C16	88	A19-M-C33	124	A37-M-C28	160	A28-M-C10
17	A19-M-C8	53	A37-M-C7	89	A19-M-C35	125	A37-M-C35	161	A28-M-C34
18	A19-M-C9	54	A37-M-C24	90	A19-M-C36	126	A37-M-C36	162	A28-M-C6
19	A19-M-C12	55	A15-M-C3	91	A19-M-C11	127	A37-M-C11	163	A19-M-C26
20	A19-M-C16	56	A15-M-C21	92	A19-M-C14	128	A37-M-C14	164	A19-M-C20
21	A19-M-C7	57	A15-M-C15	93	A19-M-C2	129	A37-M-C2	165	A19-M-C17
22	A19-M-C24	58	A15-M-C13	94	A19-M-C32	130	A37-M-C32	166	A19-M-C4
23	A39-M-C3	59	A15-M-C5	95	A19-M-C30	131	A37-M-C30	167	A19-M-C1
24	A39-M-C15	60	A15-M-C9	96	A39-M-C19	132	A38-M-C28	168	A19-M-C29
25	A39-M-C13	61	A15-M-C22	97	A39-M-C25	133	A15-M-C19	169	A19-M-C18
26	A39-M-C5	62	A15-M-C16	98	A39-M-C33	134	A15-M-C25	170	A19-M-C23
27	A39-M-C8	63	A15-M-C24	99	A39-M-C27	135	A15-M-C33	171	A19-M-C31
28	A39-M-C9	64	A32-M-C3	100	A39-M-C28	136	A15-M-C27	172	A19-M-C10
29	A39-M-C12	65	A32-M-C21	101	A39-M-C35	137	A15-M-C28	173	A19-M-C34
30	A39-M-C22	66	A32-M-C15	102	A39-M-C36	138	A15-M-C35	174	A19-M-C6
31	A39-M-C16	67	A32-M-C13	103	A39-M-C11	139	A15-M-C36	175	A39-M-C26
32	A39-M-C7	68	A32-M-C8	104	A39-M-C14	140	A15-M-C11	176	A39-M-C20
33	A39-M-C24	69	A32-M-C9	105	A39-M-C2	141	A15-M-C14		
34	A22-M-C3	70	A32-M-C12	106	A39-M-C32	142	A15-M-C2		
35	A22-M-C21	71	A32-M-C22	107	A39-M-C30	143	A15-M-C32		
36	A22-M-C15	72	A32-M-C7	108	A22-M-C19	144	A15-M-C30		

## 【請求項 9】

請求項 1 で定義された、式 (I) の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

a) 式 (II) の化合物をヒドラジン水化物と反応させ、

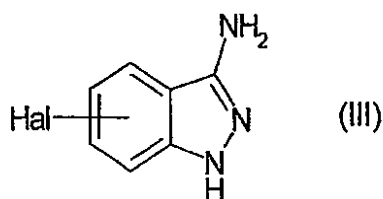
## 【化 3】



(ここで、H a l はハロゲン原子である)

式 (III) の化合物を得る

## 【化 4】

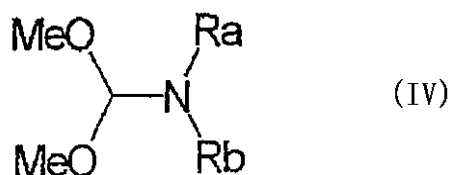


10

(ここで、ハロゲン原子はインダゾール環の位置 5 又は 6 にある) ;

b) 式 (III) の化合物を式 (IV) の適切なジメチルアセタール誘導体と反応させ

## 【化 5】

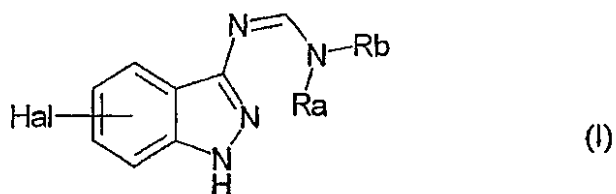


20

(ここで R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は請求項 1 で定義されたものである)

式 (I) の化合物を得る

## 【化 6】



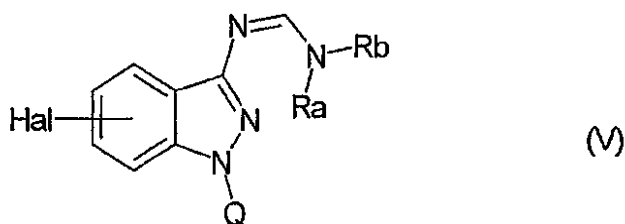
30

(ここで、R<sub>a</sub> 及び R<sub>b</sub> は上記定義のとおり) ;

及び、任意に、このように得られた式 (I) の化合物を、以下によって式 (I) の他の化合物へ転換する :

c) 式 (I) の化合物を、前記方法の工程 (b) のとおりに、適切なインダゾール窒素保護薬剤と反応させて、又は代わりに、適切な高分子樹脂上に担持させて、式 (V) の化合物を得る

## 【化 7】

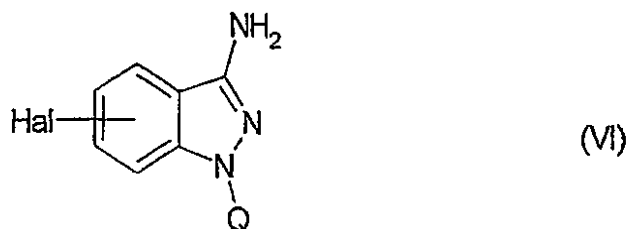


40

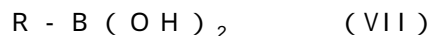
(ここで Q は、上記窒素保護基であるか、又は担持樹脂を表す) ;

d) 式 (V) の化合物を、ヒドラジン-水和物と反応させて、式 (VI) の化合物を得る

## 【化 8】



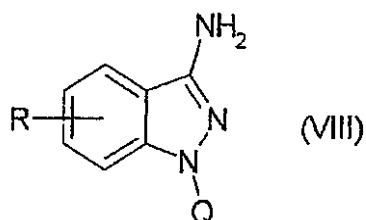
e) 式 (VI) の化合物を、式 (VII) の適切なホウ素酸誘導体と反応させ



(ここで R は、請求項 1 で定義されたものである)

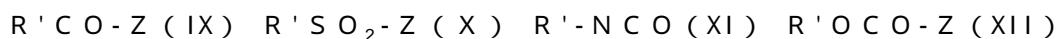
式 (VIII) の化合物を得、

## 【化 9】



そして、以下の二者択一の工程 (f.1) 又は (f.2) の何れか一つに従って、式 (VIII) の化合物を反応させる：

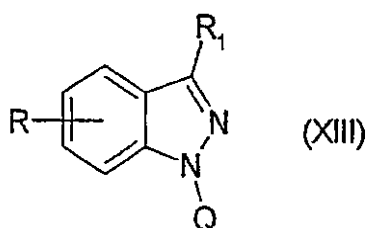
f.1) 式 (IX)、(X)、(XI) 又は (XII) の化合物の何れか一つと反応させ



(ここで R' は、請求項 1 で定義されたものであり、Z はハロゲン原子又は適切な脱離基である)

式の化合物を得る

## 【化 10】



(ここで R 及び Q は、上記定義のとおりであり、R<sub>1</sub> は -NHCO R' 基、-NH SO<sub>2</sub> R'、-NHCONHR' 又は -NHCOOR' である)；

或いは、

f.2) 式 (XIV) の適切なアミンと、

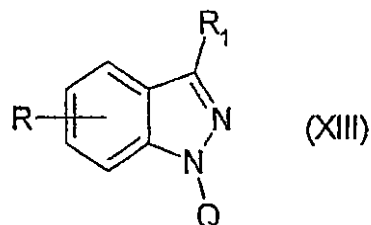


(ここで R' 及び R'' は、請求項 1 で定義されたものである)

適切なクロロギ酸アリール誘導体の存在下で反応させ、

式 (XIII) の化合物を得る

## 【化 1 1】



(ここで R 及び Q は上記定義のとおりであり、 $R_1$  は  $-NHCONR'R''$  基である) ;

g) 工程 (f.1) 又は (f.2) の何れか一つに従って得られた式 (XIII) の化合物を脱保護し、又或いは、高分子樹脂を切断し、式 (I) の所望の化合物を得る、及び、所望のときはいつでも、それを式 (I) の他の化合物へ、及び / 又は薬学的に許容されるそれらの塩へ転換する ;

10

を具備する方法。

## 【請求項 10】

工程 (a) の前記式 (II) の化合物において、Hal は臭素原子である、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

工程 (b) の前記式 (IV) の化合物において、 $R_a$  及び  $R_b$  は共にメチル基である、請求項 9 に記載の方法。

20

## 【請求項 12】

工程 (c) において、前記式 (I) の化合物は、インダゾール窒素原子において、tert-ブトキシ-カルボニル (BOC) 基として保護される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 13】

工程 (c) において、前記式 (I) の化合物は、2-クロロ-トリチルクロリド樹脂、トリチルクロリド樹脂、p-ニトロフェニルカルボネート ワン樹脂又はブromo-(4-メトキシフェニル)メチルポリスチレンを含む適切な高分子樹脂上に担持される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 14】

工程 (f.1) の前記式 (IX)、(X) 又は (XII) の化合物において、Z は塩素原子を表す、請求項 9 に記載の方法。

30

## 【請求項 15】

工程 (f.2) において、前記クロロギ酸アリアルは、クロロギ酸4-ニトロフェニル又はクロロギ酸4-クロロフェニルから選択される、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 16】

工程 (g) において、前記式 (XIII) の化合物は、インダゾール窒素原子において脱保護され、又は、塩化水素またはトリフルオロ酢酸が存在する酸性条件下で、それが担持される樹脂から切断される、請求項 9 に記載の方法。

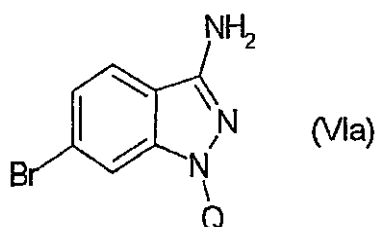
## 【請求項 17】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

40

最初に、式 (VIa) の化合物

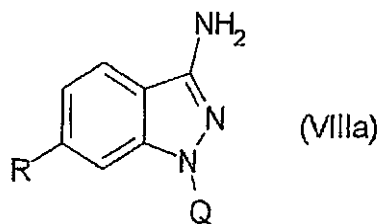
## 【化 1 2】



50

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIa)の複数の化合物を得る

【化13】



10

次いで、前記式(VIIIa)の誘導体のそれぞれを、以下の表IIで定めた式(IX)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項9の方法の工程(g)のとおりに操作することを特徴とする方法。

【表 10】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	10
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	20
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	30
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	40
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	



【表 1 1】

(表 II)

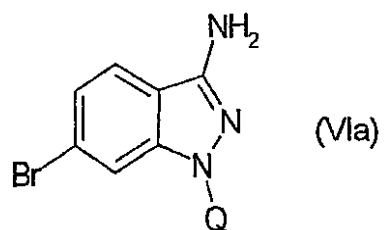
式 (IX) の誘導体	
塩化アセチル	
塩化イソブチリル	
塩化ジフェニルアセチル	
塩化 2-フェニルブチリル	
塩化 d 1-2-メチルブチリル	
塩化 2-エチルヘキサノイル	10
塩化 2-n-プロピル-n-バレロイル	
塩化 2-フェノキシプロピオニル	
塩化 2, 3, 6-トリフルオロベンゾイル	
塩化 2, 4-ジメトキシベンゾイル	
塩化 2-メトキシベンゾイル	
塩化 2-クロロ-6-フルオロベンゾイル	
塩化 3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル	
塩化 2, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゾイル	20
塩化 3, 5-ジクロロベンゾイル	
塩化 3-クロロベンゾイル	
塩化 3-フルオロベンゾイル	
塩化シクロプロパンカルボニル	
塩化 2, 4-ジフルオロベンゾイル	
塩化シクロブタンカルボニル	
塩化シクロペンタンカルボニル	
塩化 2-フロイル	
塩化プロピオニル	30
塩化 4-メトキシフェニルアセチル	
塩化 3-メトキシフェニルアセチル	
塩化シクロペンチルアセチル	
塩化フェニルアセチル	
塩化ブチリル	
塩化 3-シクロペンチルプロピオニル	
塩化メトキシアセチル	
塩化 4-クロロフェノキシアセチル	
塩化ベンジルオキシアセチル	40
塩化 O-アセチルマンデル酸	
塩化 N-(p-トルエンスルホニル)-1-フェニルアラニル	

## 【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIa) の化合物

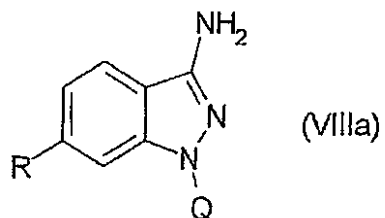
【化 1 4】



(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIa)の複数の化合物を得る

10

【化 1 5】



次いで、前記式(VIIIa)の誘導体のそれぞれを、以下の表IIIで定めた式(X)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項9の方法の工程(g)のとおりに操作することを特徴とする方法。

20

【表 12】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	10
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	20
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	30
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	40
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 13】

(表 III)

式 (X) の誘導体
塩化 3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル
塩化 2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル
塩化 3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニル
塩化 4-n-プロピルベンゼンスルホニル
塩化 2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル
塩化-3-メトキシベンゼンスルホニル
塩化メタンスルホニル
塩化 2-チオフェンスルホニル
塩化 5-クロロチオフェン-2-スルホニル
塩化 5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル

10

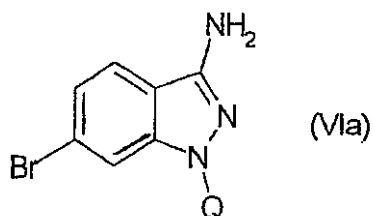
## 【請求項 19】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIa) の化合物

20

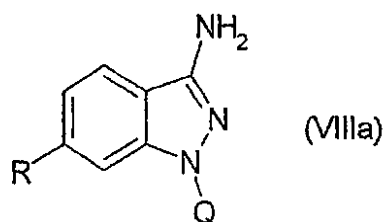
## 【化 16】



(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以下の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIa) の複数の化合物を得る

30

## 【化 17】



次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以下の表 IV で定めた式 (XI) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項 9 の方法の工程 (g) のとおりに操作することを特徴とする方法。

40

【表 14】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	10
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	20
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	30
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	40
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 15】

## (表 IV)

式 (XI) の誘導体
イソシアン酸イソプロピル
イソシアン酸 s e c -ブチル
イソシアン酸 o -トリル
イソシアン酸 2 -メトキシフェニル
イソシアン酸 3 -メトキシフェニル
イソシアン酸 4 -メトキシフェニル
イソシアン酸フェニル
イソシアン酸エチル
イソシアン酸酢酸エチル
イソシアン酸 n -プロピル
イソシアン酸 n -ブチル

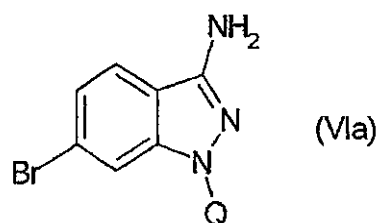
10

## 【請求項 20】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、最初に、式 (VIa) の化合物

20

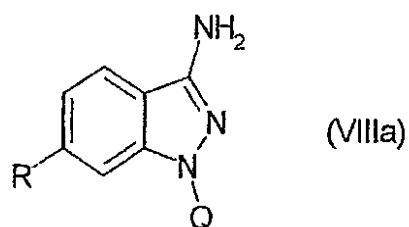
## 【化 18】



(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以下の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIa) の複数の化合物を得る

30

## 【化 19】



次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以下の表 V で定めた式 (XII) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項 9 の方法の工程 (g) のとおりに操作することを特徴とする方法。

40

【表 16】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	10
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	20
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	30
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	40
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 17】

## (表V)

式 (XII) の誘導体
クロロギ酸フェニル
クロロギ酸4-クロロフェニル
クロロギ酸ベンジル
クロロギ酸イソブチル
クロロギ酸4-ニトロフェニル
クロロギ酸4-フルオロフェニル

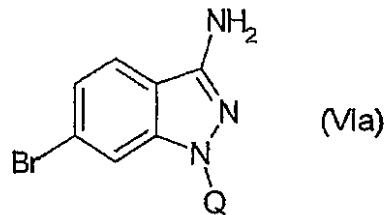
10

## 【請求項 21】

請求項1に記載の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式(VIa)の化合物

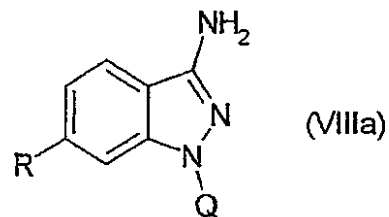
## 【化 20】



20

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIa)の複数の化合物を得る

## 【化 21】



30

次いで、前記式(VIIIa)の誘導体のそれぞれを、以下の表VIで定めた式(XIV)の誘導体のそれぞれと、クロロギ酸4-ニトロフェニルの存在下において反応させ、続いて請求項9の方法の工程(g)のとおりにより操作することを特徴とする方法。



【表 18】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	10
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	20
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	30
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	40
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

【表 19】

(表 VI)

式 (XIV) の誘導体	
ピペリジン	
ブチルアミン	
4- (2-アミノエチル) モルホリン	
1- (3-アミノプロピル) イミダゾール	
ピペラジン	
テトラヒドロフルフリルアミン	10
フェネチルアミン	
3-フェニルプロピルアミン	
n-プロピルアミン	
イソブチルアミン	
シクロプロパンメチルアミン	
2- (2-アミノエチル) -1-メチルピロリジン	
4-メチルピペリジン	
1-メチルピペラジン	
1- (3-アミノプロピル) -2-ピロリジノン	20
1, 3-ジアミノプロパン	
エチレンジアミン	
4-ヒドロキシピペリジン	
3-アミノ-1-プロパノール	
2- (2-アミノエチル) ピリジン	
1- (2-アミノエチル) ピペリジン	
ピロリジン	
n-アセチルエチレンジアミン	
1-アセチルピペラジン	30
3-メトキシプロピルアミン	
3-メチルピペリジン	
2-メチルブチルアミン	
1- (2-ピリジル) ピペラジン	
4-ベンジルピペリジン	
n, n-ジエチルニペコタミド	
3, 5-ジメチルピペリジン	
2- (アミノメチル) -1-エチルピロリジン	
1- (2-フロイル) ピペラジン	40
チオフェン-2-エチルアミン	
1- (2-アミノエチル) -2-イミダゾロン	
チオモルホリン	
クロロギ酸プロパルギル	
4-ピペリジノピペリジン	
1-ピペラジンカルボキシアリデヒド	
1-ベンジルピペラジン	

【表 20】

(表VIの続き)

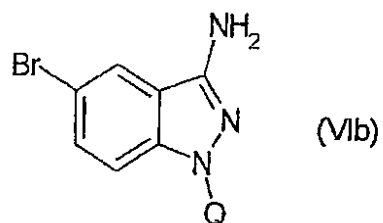
3-ピペリジンメタノール	
3-エトキシプロピルアミン	
イソアミルアミン	
1-(2-フルオロフェニル) ピペラジン	
1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン	
n, n-ジエチルエチレンジアミン	10
1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン	
4-(1-ピロリジニル) ピペリジン	
3-(ジメチルアミノ) プロピルアミン	
2-フェニルプロピルアミン	
3-ヒドロキシピペリジン	
1-(3-アミノプロピル) ピロリデン	
1-ヒドロキシエチルエトキシピペラジン	
2, 6-ジメチルピペラジン	
3-イソプロポキシプロピルアミン	20
1-(2, 3-ジメチルフェニル) -ピペラジン	
1-(3-メトキシフェニル) -ピペラジン	
n, n-ジイソプロピルエチレンジアミン	
(r) - (-) -2-メチルピペラジン	
1-(2, 5-ジメチルフェニル) ピペラジン	
2-メチル-1-(3-メチルフェニル) ピペラジン	
1-シクロヘキシルピペラジン	
2-メチルピペラジン	
1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン	30
1-エチルプロピルアミン	
d 1- $\alpha$ -メチルベンジルアミン	
3, 4-ジメトキシベンジルアミン	
2-メチルベンジルアミン	
2-メトキシエチルアミン	
アリルアミン	
アゼチジン塩酸塩	
アンモニア	40

【請求項 22】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIb) の化合物

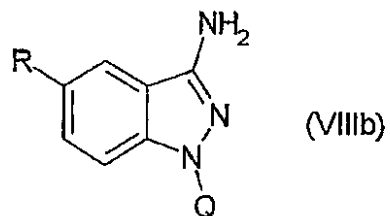
【化 2 2】



(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得る

10

【化 2 3】



次いで、前記式(VIIIb)の誘導体のそれぞれを、以下の表IIで定めた式(IX)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項9の方法の工程(g)のとおりに操作することを特徴とする方法。

20

【表 2 1】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	10
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	20
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	30
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	40
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 2 2】

## (表 II)

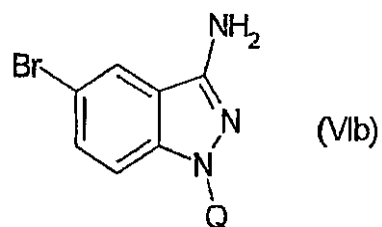
式 (IX) の誘導体	
塩化アセチル	
塩化イソブチリル	
塩化ジフェニルアセチル	
塩化 2-フェニルブチリル	
塩化 d 1-2-メチルブチリル	
塩化 2-エチルヘキサノイル	10
塩化 2-n-プロピル-n-バレロイル	
塩化 2-フェノキシプロピオニル	
塩化 2, 3, 6-トリフルオロベンゾイル	
塩化 2, 4-ジメトキシベンゾイル	
塩化 2-メトキシベンゾイル	
塩化 2-クロロ-6-フルオロベンゾイル	
塩化 3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル	
塩化 2, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゾイル	20
塩化 3, 5-ジクロロベンゾイル	
塩化 3-クロロベンゾイル	
塩化 3-フルオロベンゾイル	
塩化シクロプロパンカルボニル	
塩化 2, 4-ジフルオロベンゾイル	
塩化シクロブタンカルボニル	
塩化シクロペンタンカルボニル	
塩化 2-フロイル	
塩化プロピオニル	30
塩化 4-メトキシフェニルアセチル	
塩化 3-メトキシフェニルアセチル	
塩化シクロペンチルアセチル	
塩化フェニルアセチル	
塩化ブチリル	
塩化 3-シクロペンチルプロピオニル	
塩化メトキシアセチル	
塩化 4-クロロフェノキシアセチル	
塩化ベンジルオキシアセチル	40
塩化 O-アセチルマンデル酸	
塩化 N-(p-トルエンスルホニル)-1-フェニルアラニル	

## 【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIb) の化合物

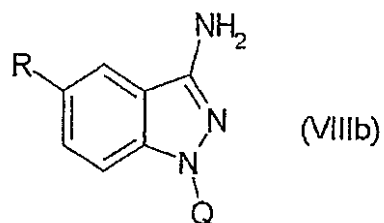
【化 2 4】



(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得る

10

【化 2 5】



次いで、前記式(VIIIb)の誘導体のそれぞれを、以下の表IIIで定めた式(X)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項9の方法の工程(g)のとおりにより操作することを特徴とする方法。

20

【表 2 3】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	10
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	20
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	30
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	40
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	



## 【表 2 4】

(表 III)

式 (X) の誘導体
塩化 3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル
塩化 2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル
塩化 3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニル
塩化 4-n-プロピルベンゼンスルホニル
塩化 2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル
塩化-3-メトキシベンゼンスルホニル
塩化メタンスルホニル
塩化 2-チオフェンスルホニル
塩化 5-クロロチオフェン-2-スルホニル
塩化 5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル

10

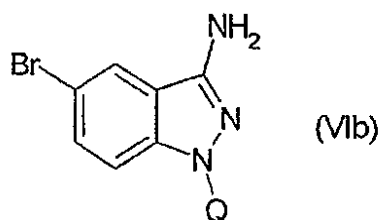
## 【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIb) の化合物

20

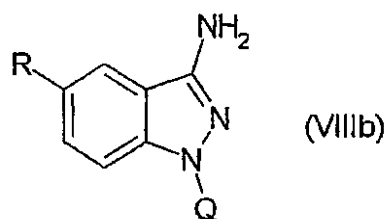
## 【化 2 6】



(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以下の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIb) の複数の化合物を得る

30

## 【化 2 7】



次いで、前記式 (VIIb) の誘導体のそれぞれを、以下の表 IV で定めた式 (XI) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項 9 の方法の工程 (g) のとおりに操作することを特徴とする方法。

40

【表 25】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	10
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	20
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	30
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	40
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 26】

## (表 IV)

式 (XI) の誘導体
イソシアン酸イソプロピル
イソシアン酸 s e c -ブチル
イソシアン酸 o -トリル
イソシアン酸 2 -メトキシフェニル
イソシアン酸 3 -メトキシフェニル
イソシアン酸 4 -メトキシフェニル
イソシアン酸フェニル
イソシアン酸エチル
イソシアン酸酢酸エチル
イソシアン酸 n -プロピル
イソシアン酸 n -ブチル

10

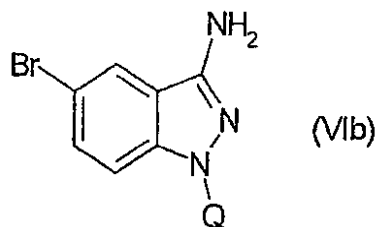
## 【請求項 25】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

20

最初に、式 (VIb) の化合物

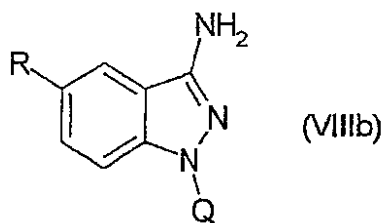
## 【化 28】



(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以下の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIb) の複数の化合物を得る

30

## 【化 29】



次いで、前記式 (VIIIb) の誘導体のそれぞれを、以下の表 V で定めた式 (XII) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項 9 の方法の工程 (g) のとおりに操作することを特徴とする方法。

40

【表 27】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	10
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	20
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	30
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	40
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

## 【表 28】

## (表V)

式 (XII) の誘導体
クロロギ酸フェニル
クロロギ酸4-クロロフェニル
クロロギ酸ベンジル
クロロギ酸イソブチル
クロロギ酸4-ニトロフェニル
クロロギ酸4-フルオロフェニル

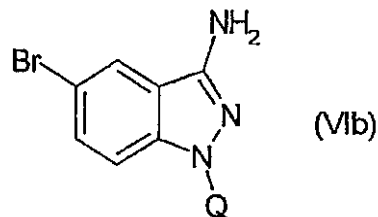
10

## 【請求項 26】

請求項1に記載の式 (I) の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩を調製するための方法であって、

最初に、式 (VIb) の化合物

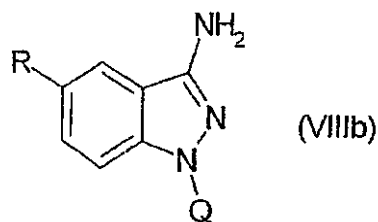
## 【化 30】



20

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以下の表Iで定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIb) の複数の化合物を得る

## 【化 31】



30

次いで、前記式 (VIIIb) の誘導体のそれぞれを、以下の表VIで定めた式 (XIV) の誘導体のそれぞれと、クロロギ酸4-ニトロフェニルの存在下において反応させ、続いて請求項9の方法の工程 (g) のとおりに操作することを特徴とする方法。

【表 29】

(表 I)

式 (VII) の誘導体	
2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸	
5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸	
2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸	
2, 5-ジメトキシフェニルボロン酸	
2-メチルフェニルボロン酸	10
2-エトキシフェニルボロン酸	
(2-メチルチオ) フェニルボロン酸	
2, 6-ジメチルベンゼンボロン酸	
(3, 4-ジメチルフェニル) ボロン酸	
3, 4-ジクロロフェニルボロン酸	
3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸	
3-クロロフェニルボロン酸	
3, 5-ジメチルフェニルボロン酸	
3-メチルフェニルボロン酸	20
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-メトキシフェニルボロン酸	
2, 5-ジメチルベンゼンボロン酸	
5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸	
4-トリルボロン酸	
4-アセチルフェニルボロン酸	
(4-イソプロピルフェニル) ボロン酸	
4-フルオロフェニルボロン酸	
4-(ジメチルアミノ) フェニルボロン酸	30
4-メトキシフェニルボロン酸	
4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
4-(エチルチオフェニル) ボロン酸	
3-アセチルフェニルボロン酸	
3-フルオロフェニルボロン酸	
3-アセトアミドベンゼンボロン酸	
3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンボロン酸	
3-エトキシフェニルボロン酸	
フェニルボロン酸	40
2-フルオロフェニルボロン酸	
2-メトキシフェニルボロン酸	
2-チオフェンボロン酸	
チオフェン-3-ボロン酸	
4-シアノフェニルボロン酸	
(2-シアノフェニル) ボロン酸	
4-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸	

【表 3 0】

(表 VI)

式 (XIV) の誘導体	
ピペリジン	
ブチルアミン	
4- (2-アミノエチル) モルホリン	
1- (3-アミノプロピル) イミダゾール	
ピペラジン	
テトラヒドロフルフリルアミン	10
フェネチルアミン	
3-フェニルプロピルアミン	
n-プロピルアミン	
イソブチルアミン	
シクロプロパンメチルアミン	
2- (2-アミノエチル) -1-メチルピロリジン	
4-メチルピペリジン	
1-メチルピペラジン	
1- (3-アミノプロピル) -2-ピロリジノン	20
1, 3-ジアミノプロパン	
エチレンジアミン	
4-ヒドロキシピペリジン	
3-アミノ-1-プロパノール	
2- (2-アミノエチル) ピリジン	
1- (2-アミノエチル) ピペリジン	
ピロリジン	
n-アセチルエチレンジアミン	
1-アセチルピペラジン	30
3-メトキシプロピルアミン	
3-メチルピペリジン	
2-メチルブチルアミン	
1- (2-ピリジル) ピペラジン	
4-ベンジルピペリジン	
n, n-ジエチルニペコタミド	
3, 5-ジメチルピペリジン	
2- (アミノメチル) -1-エチルピロリジン	
1- (2-フロイル) ピペラジン	40
チオフェン-2-エチルアミン	
1- (2-アミノエチル) -2-イミダゾロン	
チオモルホリン	
クロロギ酸プロパルギル	
4-ピペリジノピペリジン	
1-ピペラジンカルボキシアルデヒド	
1-ベンジルピペラジン	
3-ピペリジンメタノール	

【表 3 1】

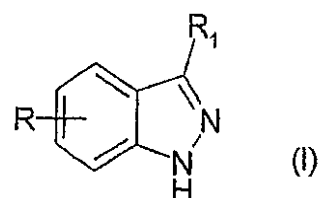
(表VIの続き)

3-エトキシプロピルアミン	
イソamilアミン	
1-(2-フルオロフェニル) ピペラジン	
1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン	
n, n-ジエチルエチレンジアミン	
1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン	10
4-(1-ピロリジニル) ピペリジン	
3-(ジメチルアミノ) プロピルアミン	
2-フェニル-プロピルアミン	
3-ヒドロキシピペリジン	
1-(3-アミノプロピル) ピロリデン	
1-ヒドロキシエチルエトキシピペラジン	
2, 6-ジメチルピペラジン	
3-イソプロポキシプロピルアミン	
1-(2, 3-ジメチルフェニル) -ピペラジン	20
1-(3-メトキシフェニル) -ピペラジン	
n, n-ジイソプロピルエチレンジアミン	
(r) - (-) - 2-メチルピペラジン	
1-(2, 5-ジメチルフェニル) ピペラジン	
2-メチル-1-(3-メチルフェニル) ピペラジン	
1-シクロヘキシルピペラジン	
2-メチルピペラジン	
1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン	
1-エチルプロピルアミン	30
d l- $\alpha$ -メチルベンジルアミン	
3, 4-ジメトキシベンジルアミン	
2-メチルベンジルアミン	
2-メトキシエチルアミン	
アリルアミン	
アゼチジン塩酸塩	
アンモニア	

【請求項 2 7】

式 (I) の化合物、又はそれらの異性体、互変異性体、担体、及び薬学的に許容される塩の、二以上のライブラリ：

【化 3 2】



ここにおいて、

10

20

30

40

50



R は、インダゾール環の位置5又は6にあり、フッ素、臭素又はヨウ素原子、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、又はS、O及びNから選択される0から3の異種原子を有するアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R<sub>1</sub> は、-N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOR'、-NHCONR'R''、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R'又は-NHCOOR'から選択される任意に置換された基であり；

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、それぞれ独立して、水素、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり；

R'及びR''は、それぞれ独立して、水素、又は、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル又はシクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール又はアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ここでアリールは上記で定義されたものである、或いは、5又は6員のヘテロシクリル又はヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される任意に置換された基であり；或いは、それらが結合する窒素原子とまとめられる場合、R'及びR''は、任意にS、O又はNから選択されるさらなる異種原子を含む、任意に置換された4～7員の複素環の形体である（ただし、R<sub>1</sub>が-NH<sub>2</sub>COR'であり、そしてRが非置換フェニルである場合は、R'は非置換の直鎖C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基ではないものとする）。

10

#### 【請求項 28】

薬剤として使用するための、請求項1で定義された式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

20

#### 【0001】

本発明は、キナーゼ阻害剤として活性のアミノインダゾール誘導体に関し、特に、3-アミノインダゾール及びそれらの誘導体、それらの調製方法、それらを含む薬学的組成物、及びそれらの治療剤としての使用、特にタンパク質キナーゼの非制御と関連する疾患の治療における治療剤としての使用に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

タンパク質キナーゼ(PKs)の機能不全は、多くの疾患の顕著な特徴である。発癌遺伝子及び前発癌遺伝子の多大な部分が、PKsのヒト癌コードに關与している。PKsの増強された活性は、良性の前立腺肥厚、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、関節炎系球体腎炎、及び手術後狭窄及び再狭窄のような、多くの非悪性疾患にも結び付けられる。また、PKsは、炎症性の状態及びウイルス及び寄生生物の増殖にも結び付けられる。PKsは、また、神経変性疾患の発病と発達にも主要な役割を果たす。

30

#### 【0003】

PKs機能不全又は非制御の一般的な参考文献には、例えばCurrent Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465を参照されたい。

#### 【発明の開示】

#### 【0004】

#### 【発明の概要】

40

本発明の目的は、タンパク質キナーゼ活性の非制御によって引き起こされる、及び/又はそれに関連する疾患の宿主に対する薬剤として治療に有用である化合物を提供することである。

#### 【0005】

本発明の他の目的は、多発性タンパク質キナーゼ阻害活性を与える化合物を提供することである。

#### 【0006】

本発明者らは、本発明の化合物（以後、アミノインダゾール誘導体と省略する）が、多発性のタンパク質キナーゼ阻害性活性を与え、それ故、タンパク質キナーゼの非制御に関連する疾患の治療的処置に有用であることを発見した。

50

## 【 0 0 0 7 】

より具体的には、本発明の化合物は、膀胱、胸、結腸、腎、肝、小細胞肺癌を含む肺、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、及び扁平上皮癌を含む肌などの癌腫；白血病、急性リンパ循環（lymphocytic）白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫及びパーケットリンパ腫を含むリンパ系の造血性腫瘍；急性及び慢性の骨髄性白血病、脊髄形成異常症候群及び前骨髄球性白血病を含む、骨髄系統の造血性腫瘍；腺維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍；黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、乾皮症、色素性乾皮症、角膜黄色腫、甲状腺小胞癌及びカボジ肉腫を含む他の腫瘍；を含むが、これらに限定されない種々の癌の治療に有用である。

10

## 【 0 0 0 8 】

細胞増殖の制御において、P K s は主要な役割を果たすために、これらの化合物はまた、例えば、良性前立腺肥厚、家族性腺維腫、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、関節炎系球体腎炎、及び手術後狭窄及び再狭窄のような種々の細胞増殖性障害の治療にも有用である。

## 【 0 0 0 9 】

本発明の化合物は、cdk5がタウタンパク質のリン酸化に関与するという事実によって示唆されるように、アルツハイマー病の治療に有用であり得る（J.Biochem., 117, 741-749, 1995）。

20

## 【 0 0 1 0 】

本発明の化合物は、アポトーシスの修飾因子として、癌、ウイルス感染、H I V 感染個体におけるA I D S の発症の防止、自己免疫性疾患及び神経変性疾患の治療においても有用でありえる。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の化合物は、腫瘍血管新生及び転移を阻害するのに有用であり得る。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（cdk）阻害剤として有用であり、また例えば異なるイソ型のタンパク質キナーゼC、Me t、P A K - 4、P A K - 5、Z C - 1、S T L K - 2、D D R - 2、オーロラ（A u r o r a）1、オーロラ2、B u b - 1、P L K、C h k 1、C h k 2、H E R 2、r a f 1、M E K 1、M A P K、E G F - R、P D G F - R、F G F - R、I G F - R、V E G F - R、P I 3 K、ウィール（wee1）キナーゼ、S r c、A b l、A k t、I L K、M K - 2、I K K - 2、C d c 7、N e kのような他のタンパク質キナーゼの阻害剤としても有用であり、従って他のタンパク質キナーゼに関係する疾患の治療に有効である。

30

## 【 0 0 1 3 】

[発明の詳細な説明]

幾つかのインダゾール及びアミノインダゾールは、当該分野において、合成物又は中間体として、高分子安定剤として、治療的薬剤として、及びタンパク質キナーゼ阻害剤としても知られている。

40

## 【 0 0 1 4 】

例えば、ある種のアルキルアミノ-インダゾール、とりわけ、3-メチルアミノ-5-トリフルオロメチル-インダゾール及び3-ジエチルアミノ-5-トリフルオロメチル-インダゾールは、筋肉弛緩及び鎮痛性活性を与えるとして、Smithkline CoによるU S 2 8 9 3 9（U S 3,133,081の再発行）に開示されている。

## 【 0 0 1 5 】

3-アミノインダゾール基を有する環状のN,N'-ウレア誘導体が、Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(7), 715-720にH I V プロテアーゼ阻害剤として開示されている。

## 【 0 0 1 6 】

ジアリールウレア誘導体が、Bayer CoによるW O 99/32111及びW O 99/32106中で、癌以

50

外の疾患の治療に有用な p 3 8 キナーゼ阻害剤としても、R A F キナーゼに仲介される癌性細胞増殖の治療のためにも有用であると開示されており；中でも特に例証された化合物は N-[4-[(ピリジル-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[6-クロロ-(インダゾール-3-イル)]-ウレアである。

【 0 0 1 7 】

さらにアリール部分、例えばインダゾリルアミノカルボニルフェニルによって置換された、イミダゾピリジン誘導体が、Pfizer Ltd.による W O 91/17162において、血小板活性化因子 ( P A F ) アンタゴニストとして開示されている。

【 0 0 1 8 】

アミノ基又はそれら誘導体以外の基によって 3 位置でさらに置換されたインダゾール化合物が、Agouron Pharmaceuticals Inc., による W O 01/02369において、タンパク質キナーゼ阻害活性を有するとして開示されている。

【 0 0 1 9 】

メルカプト-シアノアクリロイルアミノ-又はアルキルチオ-シアノアクリロイル-アミノ-複素環が、増大する細胞増殖に係る疾患の治療に有用であると Hoechst による U S 5, 714, 514 に開示されている。

【 0 0 2 0 】

1-アシルアミノ-3-( N-アリールスルホニル-N-アルコキシアミノ)-2-ヒドロキシ-プロパン誘導体が、ここでアリール部分はインダゾール基をも含むが、H I V アスパルチルプロテアーゼ阻害剤として、Vertex Pharmaceuticals Inc. による W O 99/65870 に開示されている。

【 0 0 2 1 】

キノリルアミノ-及びキナゾリルアミノ-インダゾールが、タンパク質チロシンキナーゼ阻害活性を有すると、Glaxo Group Ltd. による W O 97/03069 に開示されている。

【 0 0 2 2 】

複素環によって 5 位置でさらに置換されたアリールアミノ-インダゾールが、選択的 5- H T 1 アゴニスト活性を有すると Glaxo Group Ltd. による W O 95/28400 に開示されており；前記化合物はそれ故、偏頭痛の治療に有用であると報告されている。

【 0 0 2 3 】

ある種の他の具体的なインダゾール誘導体も、治療的薬剤として知られている：特に、3-[3-(モルフォリン-4-イル)プロピオニルアミノ]-インダゾール、3-( N , N -ジエチルアミノ)-プロピルアミノ-5-メトキシ-インダゾール、3-[(3-メチル)モルフォリン-4-イル]-プロピルアミノ-5-メトキシ-インダゾール 3-( N , N , -ジエチルアミノ)-プロピルアミノ-5-メチル-インダゾール及び3-[(3-メチル)モルフォリン-4-イル]-プロピルアミノ-5-メチル-インダゾールが、鎮痛性活性及び抗炎症性活性を有すると開示されており[アサヒ化学工業による U S 4, 751, 302 及び J P - A - 60061569 を参照]；3-[(2-ヒドロキシフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾールが抗菌性薬剤として開示されている[Pharmazie (1990), 45(6), 441-2 を参照]。

【 0 0 2 4 】

主に中間体として、又は治療以外の目的、例えば高分子安定化剤、漂白剤、染料等のために開示されている、幾つかの他のインダゾールが、当該分野で周知である。

【 0 0 2 5 】

特に、3-(エトキシカルボニルアミノ)-インダゾール[Chemical Abstracts 92(1980): 215400 を参照]；3-アセチルアミノ-インダゾール及び3-ベンゾイルアミノ-インダゾール[J. Org. Chem.(1996), 61(24), 8397-8401 を参照]；3-ブチリルアミノ-インダゾール、3-[(4-クロロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール、3-[(4-メチル-フェニル)カルボニルアミノ]インダゾール及び3-[(3,3-ジフェニル)プロピオニルアミノ]インダゾール[Acta Chim. Hung. (1990), 127(6), 795-802 を参照]；3-[(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)カルボニルアミノ]-インダゾール[J. Heterocycl. Chem. (1974), 11(4), 623-6 を参照]；3-[(4-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール及び3-(フェ

10

20

30

40

50

ニルアセチルアミノ)-インダゾール[J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1982), (3), 759-66を参照]; 3-[(2-アミノフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール及び3-[(2-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール[Heterocycles (1996), 43(11), 2385-2396]; 3-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)カルボニル-アミノ]-インダゾール、3-[(2-アミノ-4-クロロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール、3-[(2-アミノ-5-クロロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール及び3-[(3-クロロ-6-ニトロフェニル)カルボニルアミノ]-インダゾール[Arch. Pharm. (1999), 332(9), 317-320を参照]; 3-(アセチルアミノ)-5-アミノ-インダゾール[Farbwerke Hoechst A.G.によるUS3,316,207を参照]; 3-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル(trifluoromethyl)-インダゾール[Bayer A.G.によるDE-A-2458965を参照]; 3-フェニルアミノ-6-メチル-インダゾール、3-フェニルアミノ-、3-(4-クロロ)フェニルアミノ-、3-(4-メチル)フェニルアミノ-、3-(3-メチル)フェニルアミノ-及び3-(4-アミノスルホニル)フェニルアミノ-5-メチル-インダゾール[Chemical Abstracts 78(1973):136158]; 3-[(1-ヒドロキシ-2-メチル)-2-プロピル]アミノ-6,7-ジメトキシ-インダゾール[Ortho Pharmaceutical Co.によるUS4,864,032を参照]。

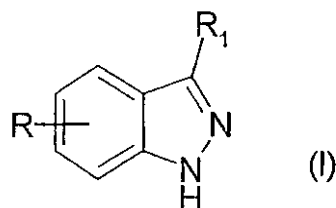
#### 【0026】

スルホニルアミノインダゾール及びさらに特には、長鎖アルキルオキシフェニルスルホニルアミノ-インダゾールが、HeiseiによるJP-A-08022109において、シアン染料形成化合物として開示されている。加えて、フェニル部分においてアルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ(arylaklyoxy)基等によって置換されたか又は置換されていない3-アミノインダゾール誘導体が、同時継続中の米国特許出願番号09/962162(Pharmacia&Upjohn S.p.A.の名義で2001年9月26日に出願)において、タンパク質キナーゼ阻害剤として開示されており、これは本明細書に参考文献として援用される。

#### 【0027】

よって、本発明は、変質したタンパク質キナーゼ活性によって引き起こされる、及び/又はそれと関連する疾患を治療するための方法であって、それらを必要とする哺乳類に、式(I)の化合物:

#### 【化33】



#### 【0028】

ここにおいて、

Rは、インダゾール環の位置5又は6にあり、ハロゲン原子、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、又はS、O及びNから選択される0から3の異種原子を有するアリールから選択される、任意に置換された基であり;

R<sub>1</sub>は、-N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCOOR'、-NHCONR'R''、-NH-SO<sub>2</sub>R'又は-NHCOOR'から選択される任意に置換された基であり;

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、それぞれ独立して、水素、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり;

R'及びR''は、それぞれ独立して、水素、又は、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル又はシクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール又はアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ここでアリールは上記で定義されたものである、或いは、5又は6員のヘテロシクリル又はヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される

任意に置換された基であり；或いは、それらが結合する窒素原子とまとめられる場合、 $R'$  及び  $R''$  は、任意にS、O又はNから選択されるさらなる異種原子を含む、任意に置換された4～7員の複素環の形体である；

又はそれらの異性体、互変異性体、担体、プロドラッグ、及び薬学的に許容される塩の有効量を投与することによる方法を提供する。

【0029】

上記方法の好ましい態様において、前記変質したタンパク質キナーゼ活性によって引き起こされる、及び/又はそれと関連する疾患は、癌、細胞増殖性疾患、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫性疾患及び神経変性疾患から成る群から選択される。

【0030】

治療可能な癌の具体的なタイプは、癌腫、扁平上皮癌、リンパ系又は骨髄系統の造血腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトキサントーマ (keratoxanthoma)、甲状腺濾胞状癌及びカポジ肉腫を含む。

【0031】

上記方法の他の好ましい態様において、前記細胞増殖性疾患は、良性の前立腺肥厚、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎、及び、術後狭窄及び再狭窄から成る群から選択される。

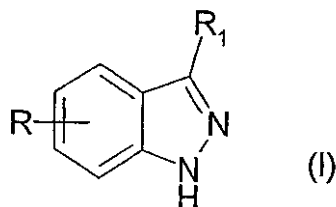
【0032】

さらに、本発明の目的の方法は、腫瘍血管新生及び転移阻害を提供することである。

【0033】

本発明は、さらに、式(I)で表される化合物

【化34】



【0034】

ここにおいて、

$R$  は、インダゾール環の位置5又は6にあり、ハロゲン原子、或いは、直鎖又は分枝鎖の $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、又はS、O及びNから選択される0から3の異種原子を有するアリールから選択される、任意に置換された基であり；

$R_1$  は、 $-N=CH-NR_aR_b$ 、 $-NHCOR'$ 、 $-NHCONR'R''$ 、 $-NHSCO_2R'$  又は  $-NHCOOR'$  から選択される任意に置換された基であり；

$R_a$  及び  $R_b$  は、それぞれ独立して、水素、或いは、直鎖又は分枝鎖の $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R'$  及び  $R''$  は、それぞれ独立して、水素、又は、直鎖又は分枝鎖の $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル又はアルキニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル又はシクロアルキル $C_1$ - $C_6$ アルキル、アリール又はアリール $C_1$ - $C_6$ アルキル、ここでアリールは上記で定義されたものである、或いは、5又は6員のヘテロシクリル又はヘテロシクリル $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される任意に置換された基であり；或いは、それらが結合する窒素原子とまとめられる場合、 $R'$  及び  $R''$  は、任意にS、O又はNから選択されるさらなる異種原子を含む、任意に置換された4～7員の複素環の形体である；

或いは、それらの異性体、互変異性体、担体、プロドラッグ、及び薬学的に許容される塩

を提供する。

【 0 0 3 5 】

ほかで特定しない限り、式 ( I ) の化合物それ自体、及び同様に、それらの任意の薬学的組成物又はそれらを含む処置の任意の治療的方法について言及する場合、本発明は、本発明の化合物の水和物、溶媒和化合物、複合体及びプロドラッグの全てを含む。プロドラッグは、任意の共有結合的に結合した化合物であり、式 ( I ) の活性親薬物をインビボで放出する。

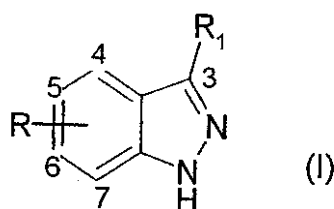
【 0 0 3 6 】

本発明の化合物中にキラル中心又は他の形体の異性体の中心が存在する場合、そのような異性体またはエナンチオマー及びジアステレオマーを含む異性体の全ての形体は、ここ  
10  
において包含されることを意図される。キラル中心を含む化合物は、ラセミ混合物として、又は鏡像異性的に濃縮された混合物として用いられ、或いは該ラセミ混合物は周知の技術を用いて分離されて、個々のエナンチオマーは単独で用いられる。化合物が不飽和の炭素 - 炭素二重結合を有する場合、シス ( Z ) 及びトランス ( E ) 異性体の両方が本発明の範囲内である。化合物が、ケト - エノール互変異性体のような互変異性形体で存在する場合、それぞれの互変異性形体は、平衡で又は一つの形体が優勢でのいずれで存在するにせよ、本発明の範囲内に含まれるとみなされる。

【 0 0 3 7 】

この説明において、以前に示したように、R はインダゾール基の 5 又は 6 の位置であり、  
20  
次の番号付けシステムに従う：

【 化 3 5 】



【 0 0 3 8 】

この説明において、他に特定しない限り、ハロゲン原子という用語はフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意図する。

【 0 0 3 9 】

直鎖又は分枝鎖の  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基という用語については、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル等のような任意の基が意図される。

【 0 0 4 0 】

$C_2$  -  $C_6$  アルケニル又はアルキニル基という用語については、上述の直鎖又は分枝鎖の、2 ~ 6 の炭素原子を有し、さらに二重結合又は三重結合を有する任意のアルキル基が意  
40  
図される。本発明のアルケニル又はアルキニル基の非限定的な例は、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、エチニル、2-プロピニル、4-ペンチニル等である。

【 0 0 4 1 】

$C_3$  -  $C_6$  シクロアルキルという用語について、他に指示しない限り、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルのような 3 ~ 6 員の炭素環が意図される。

【 0 0 4 2 】

アリールという用語については、モノ-、バイ-、又は、ポリ-の、1 ~ 4 環部分を有する炭素環か又は複素環の炭化水素で、互いに縮合するか、又は一重結合で連結し、ここで  
50

、少なくとも一つの炭素環又は複素環は芳香族であるものが意図される。

【 0 0 4 3 】

上記から、異種原子 0 のアリール基はいずれも芳香族炭素環であり、他方で、1 ~ 3 の異種原子を有するアリール基はいずれも芳香族複素環（ヘテロアリール基とも知られる）であることは、技術者には明らかである。

【 0 0 4 4 】

他に特定しない限り、前記ヘテロアリール基は、窒素、酸素、又は硫黄から選択される 1 ~ 3 の異種原子を有する 5 ~ 6 員環である。

【 0 0 4 5 】

本発明のアリール基の非限定的な例は、例えば、フェニル、インダニル、ピフェニル、  
-又は-ナフチル、フルオレニル、9, 10-ジヒドロアントラセニル、ピリジル、ピラ  
ジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イミダゾリル、イミダゾピリジル、  
1,2-メチレンジオキシフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピロリル-フ  
ェニル、フリル、フェニル-フリル、ベンゾテトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソ  
キサゾリル、ピラゾリル、クロメニル、チエニル、ベンゾチエニル、イソインドリニル、  
ベンゾイミダゾリル、イソインドリニル-フェニル、キノリニル、イソキノリニル、2, 6  
-ジフェニル-ピリジル、キノキサリニル、ピラジニル、フェニル-キノリニル、ベンゾフ  
ラザニル、1,2,3-トリアゾリル、1-フェニル-1,2,3-トリアゾリル及びその他である。

【 0 0 4 6 】

5 又は 6 員の複素環という用語は、今後、アリール基とも称される芳香族複素環基を包  
含し、さらに窒素、酸素及び硫黄のような 1 ~ 3 の異種原子で飽和されるか又は部分的に  
不飽和の 5 又は 6 員複素環を意図する。

【 0 0 4 7 】

任意にベンゾ縮合されるか又はさらに置換されるかした、これらの 5 又は 6 員複素環基  
の例は、1,3-ジオキササン、ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジ  
ン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン、テトラヒドロフラン、および  
その他である。

【 0 0 4 8 】

$R_1$  が  $-NHCONR'R''$  基であり、 $R'$  及び  $R''$  が、それらが結合した窒素原子と共  
にまとめられる、式 (I) の化合物に言及する時、それらは任意に置換された 4 ~ 7 員複  
素環の形体でもあり、直接  $R'$  及び  $R''$  と結合する N 原子に加えて、任意に S、O 又は N  
から選択される異種原子を含む。

【 0 0 4 9 】

上記複素環基の一般的な参照には、例えば、下記の表 VI による環状アミノ誘導体を参照  
されたい。

【 0 0 5 0 】

上記の全てから、例えばシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、複素環アルキル  
その他のような複合性の名称でその名称が同定される任意の基が、その由来する部分から  
構成されるように、慣習的に意図されることは、技術者には明らかである。ここまで、ヘ  
テロシクリル-アルキルという用語は、上記で定義したように、ヘテロシクリル基でさら  
に置換された直鎖又は分枝鎖のアルキル基を表す。 $R$ 、 $R_1$ 、 $R'$  及び  $R''$  を与える上記意  
義に従って、上記の任意の基は、それらの何れか自由な位置において、一以上の基、例え  
ば、ハロゲン、ニトロ、オキソ基 (= O)、カルボキシ、シアノ、アルキル、過フッ素化  
アルキル (perfluorinated alkyl)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、  
ヘテロシクリル、アミノ基及びそれらの誘導体、例えばアルキルアミノ、ジアルキル  
アミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ウレイド、アルキルウレイド、又はアリール  
ウレイド；カルボニルアミノ基及びそれらの誘導体、例えばホルミルアミノ、アルキル  
カルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコ  
キシカルボニルアミノ；ヒドロキシ基及びそれらの誘導体、例えば、アルコキシ、アリール  
オキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオ

10

20

30

40

50

キシ、又はアルキリデンアミノオキシ；カルボニル基及びそれらの誘導体、例えばアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル；硫化誘導体、例えば、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニルオキシ、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル又はジアルキルアミノスルホニル：から選択される、1～6の基によって任意にさらに置換されてよい。

【0051】

それらは順に、何時でも適正なときに、上記置換基のそれぞれは、上述した一以上の基によってさらに置換されてよい。

【0052】

「薬学的に許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために、及び遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するために、通常使用される塩を包含する。前記塩の性質は、重大な意味を持たず、それが薬学的に許容されるようにする。本発明の化合物の、薬学的に許容される適切な酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製される。そのような無機酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、及びリン酸である。適切な有機酸は、脂肪酸、脂環式酸、芳香族酸、芳香族脂肪酸 (araliphatic)、複素環式酸、カルボン酸及びスルホン分類の有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸 (salicyclic)、サリチル酸 (salicyclic)、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニック (embonic) (パモイック (pamoic)) 酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン (algenic) 酸、ヒドロキシブチル酸、サリチル酸 (salicyclic)、ガラクトアル酸、及びガラクトuron酸から選択されてよい。本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、リン、ナトリウム、及び亜鉛から成る金属塩、或いは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチル-グルカミン) 及びプロカインから成る有機塩を含む。これらの全ての塩は、本発明の対応する化合物から、例えば適切な酸又は塩基を反応させることによって、従来の方法によって調製されることができる。

【0053】

本発明の第一の態様は、式 (I) の誘導体によって表され、ここで R は、任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-NHCO R'$  基であり、ここで  $R'$  は上記で定義されたものである。

【0054】

本発明の他の態様は、式 (I) の誘導体によって表され、ここで R は任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-NHCONR'R''$  基であり、ここで  $R'$  又は  $R''$  の一つは水素原子であり、 $R'$  又は  $R''$  の残り一つは上記で定義されたものである。

【0055】

本発明の他の態様は、式 (I) の誘導体によって表され、ここで R は任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-NHCONR'R''$  基であり、ここで  $R'$  及び  $R''$  はともに、水素以外の上記で定義されたものである。

【0056】

本発明の他の態様は、式 (I) の誘導体によって表され、ここで R は任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-NH SO_2 R'$  基であり、ここで  $R'$  は上記で定義されたものである。

【0057】



本発明の他の態様は、式 ( I ) の誘導体によって表され、ここで R は任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-NHCOOR'$  基であり、ここで  $R'$  は上記で定義されたものである。

【 0 0 5 8 】

本発明の他の態様は、式 ( I ) の誘導体によって表され、ここで R は任意に置換されたアリール基であり、 $R_1$  は  $-N=CH-NR_aR_b$  基であり、ここで  $R_a$  及び  $R_b$  は共にメチル基である。

【 0 0 5 9 】

好ましくは、上記分類の全てにおいて、インダゾール環の 5 位置又は 6 位置において、任意に置換されたアリール基は、N、O 又は S の中から選択された 0 ~ 3 の異種原子を有する 5 又は 6 員の任意のアリール基、任意にさらなるベンゾ縮合物、から選択される。

10

【 0 0 6 0 】

本発明の好ましいアリール基の典型的な例は、例えば、フェニル、ピフェニル、 $-$ 又は $-$ ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、フリル、ベンゾフラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル及びその他である。

【 0 0 6 1 】

任意に薬学的に許容される塩の形体である、式 ( I ) の化合物の具体的な例は、実施例部と請求項部に収載される。

20

【 0 0 6 2 】

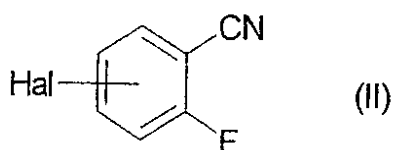
上記で明らかにしたように、式 ( I ) の化合物を調製する方法は、本発明のさらなる目的である。

【 0 0 6 3 】

よって、式 ( I ) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、以下を含む方法によって得ることができる：

a) 式 ( II ) の化合物をヒドラジン水化物と反応させ、

【 化 3 6 】



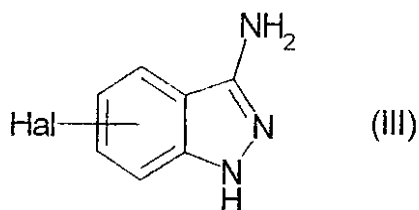
30

【 0 0 6 4 】

(ここで、Hal はハロゲン原子である)

式 ( III ) の化合物を得る

【 化 3 7 】



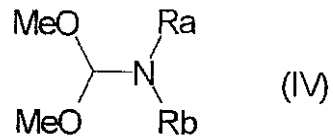
40

【 0 0 6 5 】

(ここで、ハロゲン原子はインダゾール環の位置 5 又は 6 にある)；

b) 式 ( III ) の化合物を式 ( IV ) の適切なジメチルアセタール誘導体と反応させ

【化 3 8】

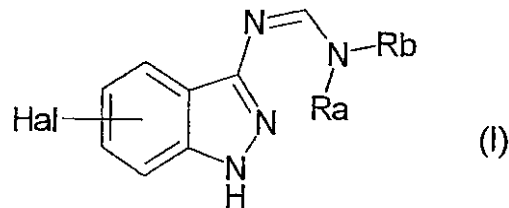


10

【 0 0 6 6】

(ここで  $R_a$  及び  $R_b$  は上記で定義されたものである)  
式 (I) の化合物を得る

【化 3 9】



20

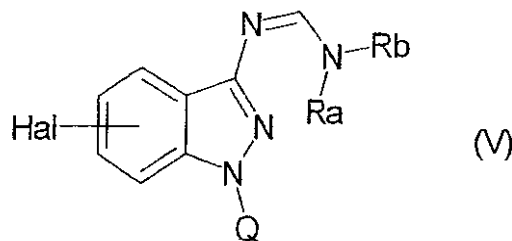
【 0 0 6 7】

(ここで、 $R_a$  及び  $R_b$  は上記定義のとおり) ;  
及び、任意に、このように得られた式 (I) の化合物を、以下によって式 (I) の他の化合物へ転換する :

c) 式 (I) の化合物を、前記方法の工程 (b) のとおりに、適切なインダゾール窒素保護薬剤と反応させて、又は代わりに、適切な高分子樹脂上に担持させて、式 (V) の化合物を得る

30

【化 4 0】

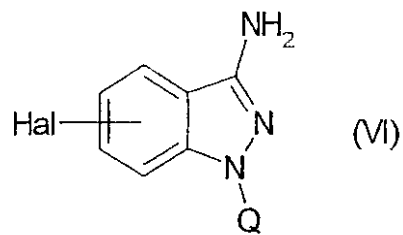


40

【 0 0 6 8】

(ここで Q は、上記窒素保護基であるか、又は担持樹脂を表す) ;  
d) 式 (V) の化合物を、ヒドラジン-水和物と反応させて、式 (VI) の化合物を得る

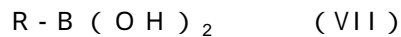
## 【化 4 1】



10

## 【 0 0 6 9 】

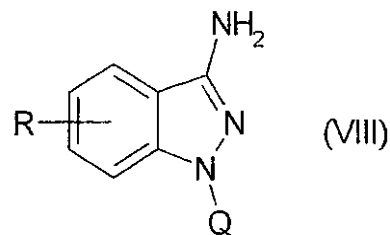
e) 式 (VI) の化合物を、式 (VII) の適切なホウ素酸誘導体と反応させ



(ここで R は、上記で定義されたものである)

式 (VIII) の化合物を得る、

## 【化 4 2】



20

## 【 0 0 7 0 】

そして、以下の二者択一の工程 (f.1) 又は (f.2) の何れか一つに従って、式 (VIII) の化合物を反応させる：

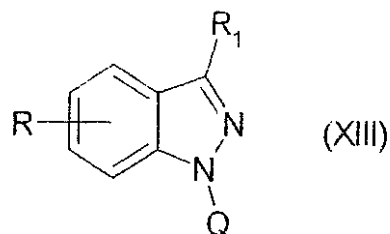
f.1) 式 (IX)、(X)、(XI) 又は (XII) の化合物の何れか一つと反応させ



(ここで R' は、上記で定義されたものであり、Z はハロゲン原子又は適切な脱離基である)

式の化合物を得る

## 【化 4 3】



40

## 【 0 0 7 1 】

(ここで R 及び Q は、上記定義のとおりであり、R<sub>1</sub> は -NHCO R'、-NH SO<sub>2</sub> R'、-NHCONHR' 又は -NHCOOR' 基である)；

或いは、

f.2) 式 (XIV) の適切なアミンと、

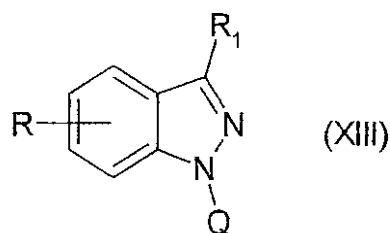


(ここで R' 及び R'' は上記で定義されたものである)

50

適切なクロロギ酸アリール誘導体の存在下で反応させ、  
式 (XIII) の化合物を得る

【化 4 4】



10

【0072】

(ここで R 及び Q は上記定義のとおりであり、 $R_1$  は  $-NHCONR'R''$  基である) ;  
g) 工程 (f.1) 又は (f.2) の何れか一つに従って得られた式 (XIII) の化合物を脱保護し、又或いは、高分子樹脂を切断し、式 (I) の所望の化合物を得る、及び、所望のときはいつでも、それを式 (I) の他の化合物へ、及び/又は薬学的に許容されるそれらの塩へ転換する。

【0073】

上記の全てから、上記方法に従って調製された式 (I) の化合物が、異性体の混合物として得られる場合、従来の技術に従って行われる式 (I) の単一異性体へのそれらの分離は、本発明の範囲内であることは、当業者には明らかである。

20

【0074】

同様に、当該分野で周知の方法による、対応するそれらの塩の遊離化合物 (I) への転換も、本発明の範囲内である。

【0075】

方法の工程 (a) による、式 (II) の化合物、好ましくは 4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル又は 5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルは、インダゾール環を形成させるためにヒドラジン水和物と反応される。

30

【0076】

該反応は従来の方法に従って、例えば低級アルコール、好ましくは n-ブタノール中で、室温から還流温度の範囲の温度で、約 4 ~ 約 12 時間かけて行われてよい。

【0077】

方法の工程 (b) に従って、 $R_1$  として  $-N=CH-NR_aR_b$  基を有する式 (I) の化合物は、式 (III) のインダゾール誘導体を、式 (IV) のジメチルアセタール誘導体、例えば、 $R_a$  及び  $R_b$  が共にメチル基であるジメチルホルムアミド ジメチルアセタールと反応させることによって、容易に調製可能である。

【0078】

該反応は、従来の方法により、適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、室温で、約 8 ~ 約 36 時間の変動する時間で、操作されることによって行われる。

40

【0079】

前記方法の工程 (c) により、 $R_1$  が  $-N=CH-NR_aR_b$  基である式 (I) のインダゾール誘導体は、インダゾール窒素原子で保護されるか、また或いは、適切な高分子樹脂に担持される。

【0080】

保護反応は、当該分野で周知の従来方法に従って行われてよく、例えば適切な窒素保護基、例えば tert-ブトキシ-カルボニル (BOC) 基を用いて行われる。

【0081】

その同じ位置において、代わりに、そのインダゾール誘導体は、不活性な高分子担体、

50

例えば2-クロロ-トリチルクロリド樹脂、塩化トリチル樹脂、p-ニトロフェニルカルボネートワン(Wang)樹脂、又はブromo-(4-メトキシフェニル)メチルポリスチレンに都合よく固定されてもよく、これらは全て当該分野で従来周知である。

【0082】

明らかに、この同じ選択肢は、固相合成(SPS)条件下で式(I)の化合物を調製するのに特に有利であり、これは典型的に、例えば下記に報告したようなコンビナトリアル・ケミストリー技術によって化合物のライブラリを準備する際に採用される。

【0083】

樹脂との反応は、適切な塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、トリエチルアミン(TEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)又は2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザ-ホスホリン、のようなアミンが、わずかに過剰に存在する下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2ピロリジンオン等の中で行われる。

【0084】

好ましくは、該反応は、1-メチル-2-ピロリジンオン中で、約20の温度で行われる。

【0085】

該反応は、樹脂の懸濁液に、塩基及びインダゾール誘導体を添加することによって、及び、適切な時間、例えば約24時間までの間、約20の温度で攪拌することによって実行され得る。

【0086】

前記方法の工程(d)に従って、保護されるか、さもなければ担持された式(V)の誘導体は、例えば水、ピリジン及びそれらの混合物のような適切な溶媒中で、ヒドラジーン水和物と反応される。好ましくは、この反応は、ピリジン/水混合物の存在下、約40~約100の間の温度で、適切な時間、例えば24時間~数日、例えば48時間の間で行われる。

【0087】

前記方法の工程(e)により、式(VI)の3-アミノ-インダゾール誘導体は、次いで、周知のスズカップリング条件に従って、式(VII)の適切なホウ素酸(boronic acid)と反応される。

【0088】

典型的には、該反応は触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム酢酸、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン-ジクロロパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム又は塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下で行われる。この反応は、適切な塩基、例えば炭酸セシウム、第三リン酸カリウム及びその他、及びパラジウムリガンド、例えばトリフェニルホスフィンを加えることで起こる。

【0089】

この点で、式(VI)の化合物は適切な脱気された溶媒、例えばトルエン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどのような溶媒に懸濁される；水及びジメトキシエタンの混合物が好ましい。

【0090】

続いて、式(VII)の化合物、触媒、塩基及びリガンドが、それらに加えられる。この懸濁液は、次いで、約50~約100の変動する適切な温度にされ、一方、約8時間~数日間、例えば48時間の間、攪拌を維持される。この反応は、不活性雰囲気下で行われる。

【0091】

このようにして調製された式(VIII)のインダゾール誘導体は、次いで、二者択一の工程(f.1)又は(f.2)の何れか一つに従って都合よく反応させることができる。

## 【 0 0 9 2 】

前記方法の工程 ( f.1 ) のとおり、式 ( VIII ) の化合物は、周知の方法に従って、式 ( IX )、( X )、( XI ) 又は ( XII ) の適切な試薬と反応される。典型的には、式 ( VIII ) の化合物は：対応するアミド誘導体を得るために、式 ( IX ) の化合物、ここで、 $R_1$  は、 $-NHCO R'$  基であり、 $R'$  は上記で定義されたものである；対応するスルホンアミド誘導体を得るために、式 ( X ) の化合物、ここで  $R_1$  は、 $-NH SO_2 R'$  基であり、 $R'$  は上記で定義されたものである；対応するウレイド誘導体を得るために、式 ( XI ) の化合物、ここで  $R_1$  は  $-NHCONHR'$  基であり、 $R'$  は上記で定義されたものである；対応するカルバメート誘導体を得るために、式 ( XII ) の化合物、ここで  $R_1$  は  $-NHCOOR'$  基であり、 $R'$  は上記で定義されたものである：と反応される。

10

## 【 0 0 9 3 】

上記反応の何れか一つが、官能性を持たせたアミノ誘導体の調製において通常使用される従来方法に従って、対応するアミンから開始されて行われる。

## 【 0 0 9 4 】

好ましくは、式 ( IX )、( X ) 又は ( XII ) の化合物内で、 $Z$  はハロゲン原子を表し、より好ましくは、塩素原子である。

## 【 0 0 9 5 】

この点において、式 ( VIII ) の化合物は、適切な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン及びそれらの混合物に溶解され、適切な塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、1-メチル-イミダゾールその他を添加される。一般式 ( IX )、( X ) 又は ( XII ) の化合物が、次いで添加され、該混合物は約 2 時間 ~ 約 2 4 時間、約 20 ~ 約 50 の間の温度で攪拌される。それらの反応の全てにおいて、ジメチルアミノピリジンのような適切な触媒が任意に用いられ得る。

20

## 【 0 0 9 6 】

好ましくは、該反応が一般式 ( IX ) 又は ( X ) の試薬の存在下で行われる時、水酸化アンモニウムによるさらなる処置が、形成された全ての副産物を除去するために必要である。

## 【 0 0 9 7 】

一般式 ( XI ) のイソシアネートを用いる場合、該反応条件は、塩基が必要ないことを除いて、上記で報告したようなものである。

30

## 【 0 0 9 8 】

或いは、前記方法の ( f.2 ) のとおりに、式 ( VIII ) の化合物を式  $R'R''NH$  ( XIV ) の化合物と、適切なアリールクロロホルメート、例えば4-ニトロフェニル-又は4-クロロフェニル-クロロホルメートの存在下で反応させ、対応する式 ( XIII ) のウレイド- $NHCONR'R''$  誘導体を得ることができる。

## 【 0 0 9 9 】

例として、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン及びそれらの混合物のような適切な溶媒に、適切に溶解した式 ( VIII ) の化合物に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、1-メチルイミダゾールその他のような適切な塩基が、適切なアリールクロロホルメート、例えば4-ニトロフェニル-又は4-クロロフェニル-クロロホルメートと共に添加される。この混合物は約 1 時間 ~ 約 1 2 時間、室温で攪拌される。次いで、式 ( XIV ) の化合物がこの懸濁液に添加され、該混合物は約 1 2 時間 ~ 約数日間、約 20 ~ 約 40 の範囲の温度で攪拌される。

40

## 【 0 1 0 0 】

最後に、前記方法の工程 ( g ) に従って、式 ( XIII ) の化合物は、従来方法に従った酸性条件を作用させることによって、インダゾール窒素原子で保護解除される。式 ( XIII ) の化合物は、次いで、メチルアルコール、エチルアルコール等のような適切な溶媒に懸濁され、塩化水素酸の濃縮液が添加される。この混合物は、約 5 時間 ~ 約 1 5 時間の適切な

50

時間、約 20 ～ 約 40 の範囲の温度、好ましくは約 20 で攪拌される。

【0101】

或いは、この同様の式 (XIII) の中間体化合物は、それが担持された樹脂から切断される。

【0102】

樹脂切断は、例えば、トリフルオロ酢酸の存在下で行われて式 (I) の所望の化合物を得る。該樹脂は、ジクロロメタン又はクロロホルム中の 5 ～ 95 % のトリフルオロ酢酸の溶液に懸濁され、そして、該混合物は約 20 で、約 5 分～約 3 時間の変動する時間の間攪拌される。

【0103】

前記方法の何れか変異形に従って式 (I) の化合物を調製する場合、これは全て本発明の範囲内であると意図されるが、両方の開始物質内の任意の官能基、試薬又はそれらの中間体、及び望ましくない副反応を生じさせ得るものは、従来技術に従って適切に保護される必要がある。

【0104】

同様に、それら後者の、遊離の保護解除された化合物への転換は、周知の方法によって実行されうる。

【0105】

式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩、或いは、それらの塩からのそれらの遊離化合物は、全て、従来方法に従って得ることができる。

【0106】

上記方法の式 (II) の開始物質は周知であり、また商業的に入手可能であり、或いは、周知の方法によって調製可能である。

【0107】

同様に、それ自体は商業的に入手不可能でも、式 (IV)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII) 及び (XIV) の化合物は、全て周知であるか、周知の方法によって容易に調製される。

【0108】

先に表したように、本発明の式 (I) の化合物は、連続的な方法で中間体の間の上述の反応を達成し、また、SPS 条件下で作用させることによる、当該分野で広く知られたコンビナトリアル・ケミストリー技術によって便利に調製される。

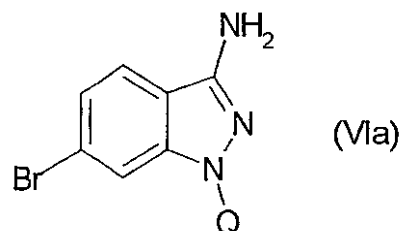
【0109】

本発明の好ましい全ての化合物は、薬学的に許容される塩の形体に適している場合はいつでも、これと共に都合よく表示されて、方法による生成物として定義され、これは例えば所与の方法で得られる式 (I) の生成物として定義される。

【0110】

従って、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIa) の化合物

【化 45】



【0111】

(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以後の表 I で定めた式

10

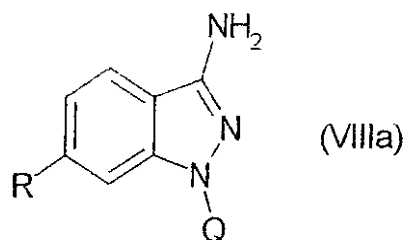
20

30

40

50

(VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIa) の複数の化合物を得ること、  
【化 4 6】



10

【0112】

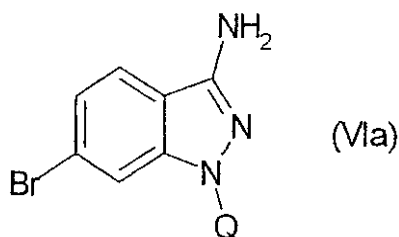
次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以後の表 II で定めた式 (IX) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて請求項 17 の前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

【0113】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIa) の化合物

【化 4 7】

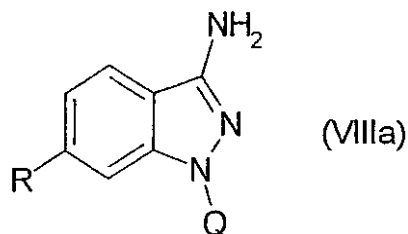
20



【0114】

(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以後の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIa) の複数の化合物を得ること、  
【化 4 8】

30



40

【0115】

次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以後の表 III で定めた式 (X) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

【0116】

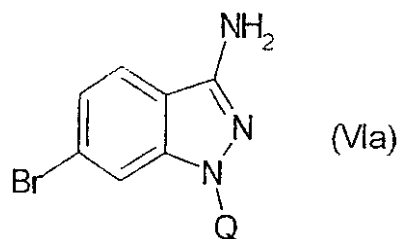
また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIa) の化

50



合物

【化 4 9】

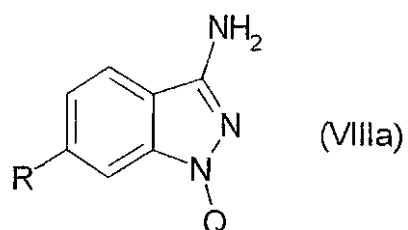


10

【 0 1 1 7】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIa)の複数の化合物を得ること、

【化 5 0】



20

【 0 1 1 8】

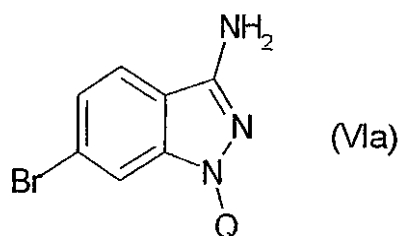
次いで、前記式(VIIIa)の誘導体のそれぞれを、以後の表IVで定めた式(XI)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程(g)のとおりに操作することによって提供される。

【 0 1 1 9】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式(VIa)の化合物

30

【化 5 1】

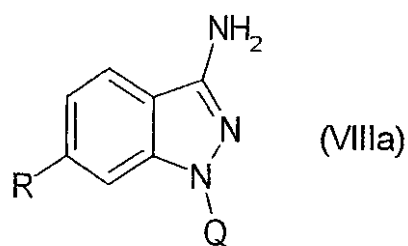


40

【 0 1 2 0】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIa)の複数の化合物を得ること、

## 【化 5 2】



10

## 【0 1 2 1】

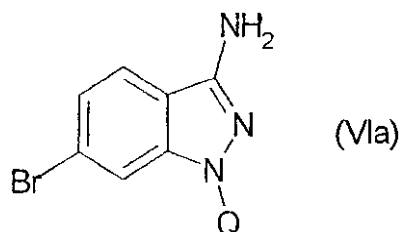
次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以後の表 V で定めた式 (XII) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

## 【0 1 2 2】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIa) の化合物

## 【化 5 3】

20

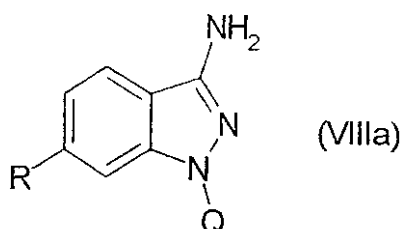


## 【0 1 2 3】

(ここで、Q は担持樹脂 (トリチル-クロリド樹脂) である) を、以後の表 I で定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIa) の複数の化合物を得ること、

## 【化 5 4】

30



40

## 【0 1 2 4】

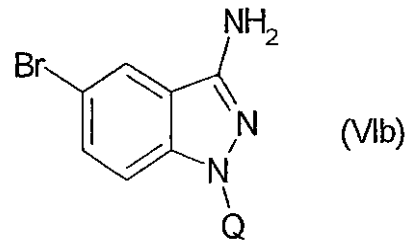
次いで、前記式 (VIIIa) の誘導体のそれぞれを、以後の表 VI で定めた式 (XIV) の誘導体のそれぞれと、クロロギ酸 4-ニトロフェニルの存在下において反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

## 【0 1 2 5】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIb) の化合物

50

【化 5 5】

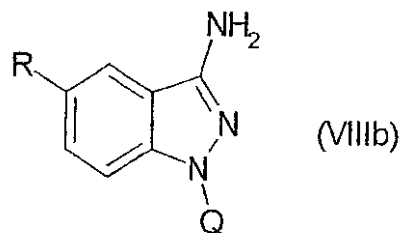


10

【 0 1 2 6】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得ること、

【化 5 6】



20

【 0 1 2 7】

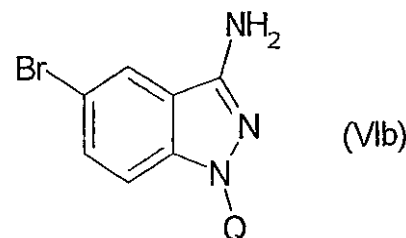
次いで、前記式(VIIIb)の誘導体のそれぞれを、以後の表IIで定めた式(IX)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程(g)のとおりにより操作することによって提供される。

【 0 1 2 8】

また、上記のとおりにより例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式(VIb)の化合物

30

【化 5 7】

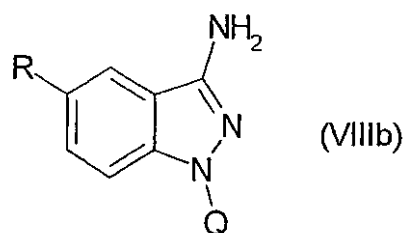


40

【 0 1 2 9】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得ること、

【化 5 8】



10

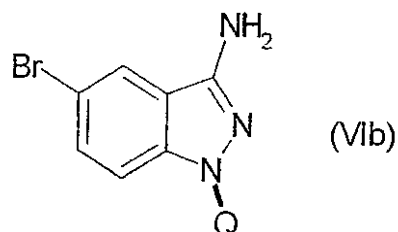
【 0 1 3 0】

次いで、前記式 (VIIIb) の誘導体のそれぞれを、以後の表IIIで定めた式 (X) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

【 0 1 3 1】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIb) の化合物

【化 5 9】



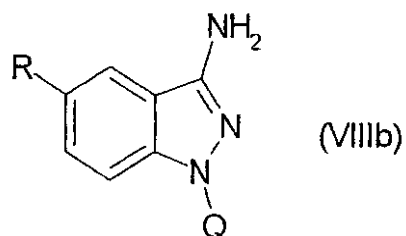
20

【 0 1 3 2】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式 (VII) の誘導体のそれぞれと反応させ、式 (VIIIb) の複数の化合物を得ること、

30

【化 6 0】



40

【 0 1 3 3】

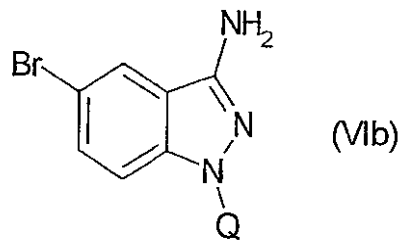
次いで、前記式 (VIIIb) の誘導体のそれぞれを、以後の表IVで定めた式 (XI) の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

【 0 1 3 4】

また、上記のとおり例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式 (VIb) の化合物

50

【化 6 1】

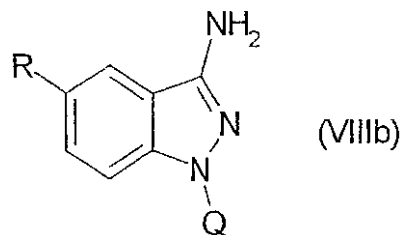


10

【 0 1 3 5】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得ること、

【化 6 2】



20

【 0 1 3 6】

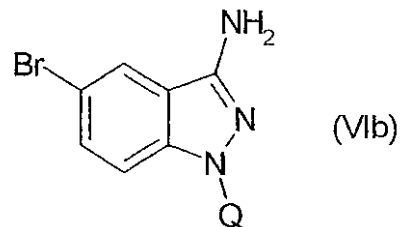
次いで、前記式(VIIIb)の誘導体のそれぞれを、以後の表Vで定めた式(XII)の誘導体のそれぞれと反応させ、続いて前記方法の工程(g)のとおりにより操作することによって提供される。

【 0 1 3 7】

また、上記のとおりにより例えばコンビナトリアル・ケミストリー技術によって得られ得る、本発明の新規の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、最初に、式(VIb)の化合物

30

【化 6 3】

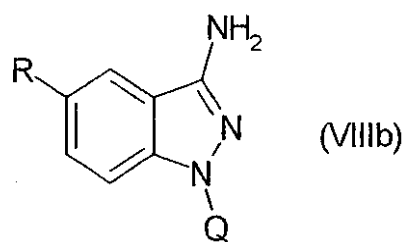


40

【 0 1 3 8】

(ここで、Qは担持樹脂(トリチル-クロリド樹脂)である)を、以後の表Iで定めた式(VII)の誘導体のそれぞれと反応させ、式(VIIIb)の複数の化合物を得ること、

【化 6 4】



10

【 0 1 3 9 】

次いで、前記式 (VIIIb) の誘導体のそれぞれを、以後の表VIで定めた式 (XIV) の誘導体のそれぞれと、クロロギ酸4-ニトロフェニルの存在下において反応させ、続いて前記方法の工程 (g) のとおりに操作することによって提供される。

【表 1】

表I 式 R-B(OH)<sub>2</sub>(VII)の化合物

1	2,4-ジフルオロフェニルボロン酸
2	2,4-ジメトキシフェニルボロン酸
3	5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンボロン酸
4	2,5-ジフルオロフェニルボロン酸
5	2,5-ジメトキシフェニルボロン酸
6	2-メチルフェニルボロン酸
7	2-エトキシフェニルボロン酸
8	(2-メチルチオ)フェニルボロン酸
9	2,6-ジメチルベンゼンボロン酸
10	(3,4-ジメチルフェニル)ボロン酸
11	3,4-ジクロロフェニルボロン酸
12	3-クロロ-4-フルオロベンゼンボロン酸
13	3-クロロフェニルボロン酸
14	3,5-ジメチルフェニルボロン酸
15	3-メチルフェニルボロン酸
16	3-アセチルフェニルボロン酸
17	3-メトキシフェニルボロン酸
18	2,5-ジメチルベンゼンボロン酸
19	5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸
20	4-トリルボロン酸
21	4-アセチルフェニルボロン酸
22	(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸
23	4-フルオロフェニルボロン酸
24	4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸
25	4-メトキシフェニルボロン酸
26	4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸
27	4-(エチルチオフェニル)ボロン酸
28	3-アセチルフェニルボロン酸
29	3-フルオロフェニルボロン酸
30	3-アセトアミドベンゼンボロン酸
31	3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸
32	3-エトキシフェニルボロン酸
33	フェニルボロン酸
34	2-フルオロフェニルボロン酸
35	2-メトキシフェニルボロン酸
36	2-チオフェンボロン酸
37	チオフェン-3-ボロン酸
38	4-シアノフェニルボロン酸
40	(2-シアノフェニル)ボロン酸
41	4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸

10

20

30

40

【表 2】

表Ⅱ 式 R'CO-Z(IX)の化合物

1	塩化アセチル
2	塩化イソブチリル
3	塩化ジフェニルアセチル
4	塩化 2-フェニルブチリル
5	塩化 dl-2-メチルブチリル
6	塩化 2-エチルヘキサノイル
7	塩化 2-n-プロピル-n-バレロイル
8	塩化 2-フェノキシプロピオニル
9	塩化 2,3,6-トリフルオロベンゾイル
10	塩化 2,4-ジメトキシベンゾイル
11	塩化 2-メトキシベンゾイル
12	塩化 2-クロロ-6-フルオロベンゾイル
13	塩化 3,4,5-トリメトキシベンゾイル
14	塩化 2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル
15	塩化 3,5-ジクロロベンゾイル
16	塩化 3-クロロベンゾイル
17	塩化 3-フルオロベンゾイル
18	塩化シクロプロパンカルボニル
19	塩化 2,4-ジフルオロベンゾイル
20	塩化シクロブタンカルボニル
21	塩化シクロペンタンカルボニル
22	塩化 2-フロイル
23	塩化プロピオニル
24	塩化 4-メトキシフェニルアセチル
25	塩化 3-メトキシフェニルアセチル
26	塩化シクロペンチルアセチル
27	塩化フェニルアセチル
28	塩化ブチリル
29	塩化 3-シクロペンチルプロピオニル
30	塩化メトキシアセチル
31	塩化 4-クロロフェノキシアセチル
32	塩化ベンジルオキシアセチル
33	塩化 O-アセチルマンデル酸
34	塩化 N-(p-トルエンスルホニル)-1-フェニルアラニル

10

20

30

40



【表 3】

表Ⅲ 式  $R'SO_2-Z(X)$  の化合物

1	塩化 3,4-ジクロロベンゼンスルホニル
2	塩化 2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル
3	塩化 3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニル
4	塩化 4-N-プロピルベンゼンスルホニル
5	塩化 2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル
6	塩化 3-メトキシベンゼンスルホニル
7	塩化メタンスルホニル
8	塩化 2-チオフェンスルホニル
9	塩化 5-クロロチオフェン-2-スルホニル
10	塩化 5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル

10

【表 4】

表Ⅳ 式  $R'-NCO(XI)$  の化合物

1	イソシアン酸イソプロピル
2	イソシアン酸 sec-ブチル
3	イソシアン酸 o-トリル
4	イソシアン酸 2-メトキシフェニル
5	イソシアン酸 3-メトキシフェニル
6	イソシアン酸 4-メトキシフェニル
7	イソシアン酸フェニル
8	イソシアン酸エチル
9	イソシアン酸酢酸エチル
10	イソシアン酸 n-プロピル
11	イソシアン酸 n-ブチル

20

30

【表 5】

表Ⅴ 式  $R'OCO-Z(XII)$  の化合物

1	クロロギ酸フェニル
2	クロロギ酸 4-クロロフェニル
3	クロロギ酸ベンジル
4	クロロギ酸イソブチル
5	クロロギ酸 4-ニトロフェニル
6	クロロギ酸 4-フルオロフェニル

40

【表 6 - 1】

表VI 式 HNR'R"(XIV)の化合物

1	ピペリジン
2	ブチルアミン
3	4-(2-アミノエチル)モルホリン
4	1-(3-アミノプロピル)イミダゾール
5	ピペラジン
6	テトラヒドロフルフリルアミン
7	フェネチルアミン
8	3-フェニルプロピルアミン
9	n-プロピルアミン
10	イソブチルアミン
11	シクロプロパンメチルアミン
12	2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジン
13	4-メチルピペリジン
14	1-メチルピペラジン
15	1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン
16	1,3-ジアミノプロパン
17	エチレンジアミン
18	4-ヒドロキシピペリジン
19	3-アミノ-1-プロパノール
20	2-(2-アミノエチル)ピリジン
21	1-(2-アミノエチル)ピペリジン
22	ピロリジン
23	n-アセチルエチレンジアミン
24	1-アセチルピペラジン
25	3-メトキシプロピルアミン
26	3-メチルピペリジン
27	2-メチルブチルアミン
28	1-(2-ピリジル)ピペラジン
29	4-ベンジルピペリジン
30	n,n-ジエチルニペコタミド
31	3,5-ジメチルピペリジン
32	2-(アミノメチル)-1-エチルピロリジン
33	1-(2-フロイル)ピペラジン
34	チオフェン-2-エチルアミン
35	1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン
36	チオモルホリン

10

20

30

40

【表 6 - 2】

37	クロロギ酸プロパルギル
38	4-ピペリジノピペリジン
39	1-ピペラジンカルボキシアリド
40	1-ベンジルピペラジン
41	3-ピペリジンメタノール
42	3-エトキシプロピルアミン
43	イソアミルアミン
44	1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン
45	1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン
46	n,n-ジエチルエチレンジアミン
47	1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン
48	4-(1-ピロリジニル)ピペリジン
49	3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン
50	2-フェニル-プロピルアミン
51	3-ヒドロキシピペリジン
52	1-(3-アミノプロピル)ピロリデン
53	1-ヒドロキシエチルエトキシピペラジン
54	2,6-ジメチルピペラジン
55	3-イソプロポキシプロピルアミン
56	1-(2,3-ジメチルフェニル)-ピペラジン
57	1-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン
58	n,n-ジイソプロピルエチレンジアミン
59	(r)-(-)-2-メチルピペラジン
60	1-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン
61	2-メチル-1-(3-メチルフェニル)ピペラジン
62	1-シクロヘキシルピペラジン
63	2-メチルピペラジン
64	1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン
65	1-エチルプロピルアミン
66	dl- $\alpha$ -メチルベンジルアミン
67	3,4-ジメトキシベンジルアミン[ペラトリルアミン]
68	2-メチルベンジルアミン
69	2-メトキシエチルアミン
70	アリルアミン
71	アゼチジン塩酸塩
72	アンモニア

10

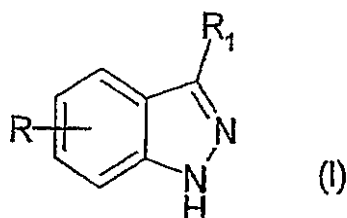
20

30

40

適宜に、式 ( I ) の化合物の二以上のライブラリは、本発明のさらなる目的である：

## 【化 6 5】



## 【 0 1 4 0 】

ここにおいて、

R は、インダゾール環の位置5又は6にあり、ハロゲン原子、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、又はS、O及びNから選択される0から3の異種原子を有するアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R<sub>1</sub> は、-N=CH-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NHCO R'、-NHCONR'R''、-NH SO<sub>2</sub>R'又は-NHCOOR'から選択される任意に置換された基であり；

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、それぞれ独立して、水素、或いは、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり；

R'及びR''は、それぞれ独立して、水素、又は、直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル又はアルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル又はシクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール又はアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ここでアリールは上記で定義されたものである、或いは、5又は6員のヘテロシクリル又はヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される任意に置換された基であり；或いは、それらが結合する窒素原子とまとめられる場合、R'及びR''は、任意にS、O又はNから選択されるさらなる異種原子を含む、任意に置換された4～7員の複素環の形体である。

## 【 0 1 4 1 】

上記の全てから、例えば数千の式(I)の化合物を含むインダゾール誘導体のライブラリが一旦作成されれば、該ライブラリは、以前に報告されているような所望の標的キナーゼに対するスクリーニングに非常に有益に用いることができることは、技術者には明らかである。

## 【 0 1 4 2 】

化合物のライブラリ、及び、生物学的活性のスクリーニングのツールとしてのそれらの使用についての一般的な参考文献には、J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; 及び Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226. を参照されたい。

## 【 0 1 4 3 】

[薬理学]

式(I)の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤として活性であり、それ故、例えば腫瘍細胞の制御されない増殖を制限するのに有用である。

## 【 0 1 4 4 】

治療においては、例えば、哺乳類の癌腫、肺癌腫、膀胱癌腫、大腸癌腫、卵巣及び子宮内膜腫瘍のような癌腫、軟組織及び骨肉腫のような肉腫、及び白血病のような血液学的悪性腫瘍のような種々の腫瘍の治療に用いられ得る。

## 【 0 1 4 5 】

さらに、式(I)の化合物は、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関わる血管平滑細胞増殖及び術後狭窄症及び再狭窄のような他の細胞増殖疾患の治療、及びアルツハイマー病の治療においても有用である。

## 【 0 1 4 6 】

推定上のcdk/サイクリン阻害剤の阻害活性及び選択された化合物の効力は、SPA技術(アマシャム・ファルマシア・バイオテック)の使用に基づいたアッセイ方法によって測定される。

## 【 0 1 4 7 】

アッセイは、キナーゼによる放射能標識されたリン酸部分のビオチン標識化基質への移動から成る。得られた $^{33}\text{P}$ 標識ビオチン化産物は、ストレプトアビジンでコーティングされたSPAビーズ(ビオチン容量130pmol/mg)に結合可能であり、発光はシンチレーションカウンターで測定された。

【0148】

[cdk2/サイクリンA活性の阻害アッセイ]

キナーゼ反応: 4  $\mu\text{M}$ の社内でビオチン標識化されたヒストンH1(シグマ#H-5505)基質、10  $\mu\text{M}$  ATP (0.1 マイクロCi  $\text{P}^{33}$ -ATP)、4.2 ng サイクリンA/CDK2 複合体、終容量30  $\mu\text{l}$ のバッファー中の阻害剤 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA)を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で30分間インキュベーションした後、1 mgのSPAビーズを含む100  $\mu\text{l}$  PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X-100 + 500  $\mu\text{M}$  ATPによって反応を停止した。次いで、110  $\mu\text{l}$ の容量を光学プレートに移す。

10

【0149】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu\text{l}$ の5M CsClを加えて、ビーズをプレートのトップへ層化 (statification) させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

【0150】

[IC50 測定]: 阻害剤は、0.0015 ~ 10  $\mu\text{M}$ の範囲の異なる濃度で試験される。実験データは、4変数論理計算式:

$$y = \text{底面} + (\text{上面} - \text{底面}) / (1 + 10^{((\log \text{IC50} - x) * \text{傾き}))}$$

20

(ここで、 $x$ は阻害剤濃度の対数、 $y$ は応答である;  $y$ はS字形により、底面で始まり上面へ上る)

を使ったコンピュータープログラムGraphPad Prismによって分析される。

【0151】

[Ki 算出]:

実験方法: 3.7 nMの酵素、ヒストン、及びATP(非放射性/標識化ATPの一定割合 1/3000)を含むバッファー(10 mM Tris, pH 7.5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.2 mg/ml BSA, 7.5 mM DTT)中で反応を行った。EDTA及びホスホメンブラン(マルチスクリーン96ウェルプレート、ミリポア製)上に捕獲された基質により反応を停止させた。広範な洗浄の後、マルチスクリーンプレートはトップカウンターで読み取られる。各ATPのコントロール(時間0)及びヒストン濃度が測定された。

30

【0152】

[実験設計]: 反応速度は、異なる4つのATP、基質(ヒストン)及び阻害剤濃度で測定される。80ポイント濃度マトリックスは、それぞれのATP及び基質 $K_m$ 値、及び阻害剤IC50値( $K_m$ 値又はIC50値の0.3, 1, 3, 9倍)のあたりで設計された。阻害剤の非存在下、及び、異なるATP及び基質濃度における、準備的な時間経過実験により、 $K_i$ 測定実験の反応の直線領域における単一の終点時間(10分)が選択される。

【0153】

[動態学的変数推定]: 動態学的変数は、完全なデータセット(80ポイント)を用いて、[等式1](ATPに関する競合的阻害剤、ランダム機構)を用いた連立非線形最小二乗回帰によって推定された。

40

【化66】

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + \alpha \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad \text{[等式1]}$$

【0154】

ここで、 $A = [\text{ATP}]$ 、 $B = [\text{基質}]$ 、 $I = [\text{阻害剤}]$ 、 $V_m$  = 最大速度、 $K_a$ 、 $K_b$ 、 $K_i$

50

はそれぞれ、ATP、基質、及び阻害剤の解離定数である。及びは、それぞれ、基質とATPの間の結合、及び基質と阻害剤の間の結合の協同的 (cooperativity) 因子である。

#### 【0155】

さらに選択された化合物は、細胞サイクルに厳密に関わるセリン/スレオニンキナーゼのパネルで、また、MAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、及びアウロラ-2の特異度でも特徴付けられている (cdk2/サイクリンE、cdk1/サイクリンB1、cdk5/p25、cdk4/サイクリンD1)。

#### 【0156】

[cdk2/サイクリン E 活性の阻害アッセイ]

10

キナーゼ反応：10  $\mu$ Mの社内でビオチン標識化されたヒストンH1(シグマ #H-5505)基質、30  $\mu$ l ATP (0.3 マイクロCi  $P^{33}$  -ATP)、4 ng GST-サイクリン E/CDK2複合体、終容量30  $\mu$ lのバッファー中の阻害剤(TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA)を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で60分間インキュベートした後、1 mg SPAビーズを含む100  $\mu$ l PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X-100 + 500  $\mu$ M ATPで反応を停止させた。次いで、110  $\mu$ lの容量を光学プレートに移す。

#### 【0157】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu$ lの5M CsClを加えて、ビーズをプレートのトップへ層化 (statification) させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

20

#### 【0158】

[IC50 測定]：上記を参照

[cdk1/サイクリン B1 活性の阻害アッセイ]

キナーゼ反応：4  $\mu$ Mの社内でビオチン標識化されたヒストンH1(シグマ #H-5505)基質、20  $\mu$ M ATP (0.2 マイクロCi  $P^{33}$  -ATP)、3 ng サイクリンB/CDK1 複合体、終容量 30  $\mu$ lのバッファー中の阻害剤 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA)を、96 U底の各ウェルに加えた。

#### 【0159】

室温で20分間インキュベーションした後、1 mgのSPAビーズを含む100  $\mu$ l PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X-100 + 500  $\mu$ M ATPによって反応を停止した。次いで、110  $\mu$ lの容量を光学プレートに移す。

30

#### 【0160】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu$ lの5M CsClを加えて、ビーズをプレートのトップへ層化させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

#### 【0161】

[IC50 測定]：上記を参照

[cdk5/p25活性の阻害アッセイ]

cdk5/p25活性の阻害アッセイは、以下の手順に従って行った。

#### 【0162】

40

キナーゼ反応：10  $\mu$ Mのビオチン標識化されたヒストンH1(シグマ #H-5505)基質、30  $\mu$ M ATP (0.3 マイクロCi  $P^{33}$  -ATP)、15ng CDK5/p25複合体、終容量30  $\mu$ lのバッファー中の阻害剤(TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA)を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で30分間インキュベートした後、1 mg SPAビーズを含む100  $\mu$ l PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X-100 + 500  $\mu$ M ATPで反応を停止させた。次いで、110  $\mu$ lの容量を光学プレートに移す。

#### 【0163】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu$ lの5M CsClを加えて、ビーズをプレートのトップへ層化させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

50

## 【 0 1 6 4 】

[ I C 50 測定 ] : 上記を参照

[ cdk4/サイクリン D 1 活性の阻害アッセイ ]

キナーゼ反応 : 0,4  $\mu\text{M}$  のマウス G S T - R b ( 769-921 ) ( # sc-4112 Santa Cruz ) 基質、10  $\mu\text{M}$  ATP ( 0.5 マイクロCi  $\text{P}^{33}$  -ATP)、100 ng バキュロウイルス発現 G S T - cdk4/ G S T -サイクリン D 1、終容量 50  $\mu\text{l}$  のバッファー中の適切な濃度の阻害剤 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) を、96 U底ウェルプレートに各ウェルに加えた。37 で40分間インキュベーションした後、20  $\mu\text{l}$  のEDTA 120 mMで反応を停止させた。

## 【 0 1 6 5 】

10

捕獲 : 60  $\mu\text{l}$  を各ウェルからマルチスクリーンプレートへ移し、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いでプレートを、150  $\mu\text{l}$  /ウェル PBS  $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$  で3回洗浄し、マルチスクリーンろ過システムでろ過した。

## 【 0 1 6 6 】

検出 : フィルターを37 で乾燥させ、次いで100  $\mu\text{l}$  /ウェル シンチラント ( scintillant ) を加え、トップ-カウント装置で放射能を計量して、 $^{33}\text{P}$  標識化 R b 断片を検出した。

## 【 0 1 6 7 】

[ I C 50 測定 ] : 上記を参照

[ M A P K 活性の阻害アッセイ ]

20

キナーゼ反応 : 10  $\mu\text{M}$  の社内でビオチン標識化された M B P (シグマ # M-1891) 基質、15  $\mu\text{M}$  ATP ( 0.15 マイクロCi  $\text{P}^{33}$  -ATP)、30 ng G S T - M A P K ( Upstate Biotechnology # 14-173 )、終容量 30  $\mu\text{l}$  のバッファー中の阻害剤 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で30分間インキュベーションした後、1 mgのSPAビーズを含む100  $\mu\text{l}$  PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X -100 + 500  $\mu\text{M}$  ATPによって反応を停止した。次いで、110  $\mu\text{l}$  の容量を光学プレートに移す。

## 【 0 1 6 8 】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu\text{l}$  の5M CsClを加えて、ビーズを光学プレートのトップへ層化させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

30

## 【 0 1 6 9 】

[ I C 50 測定 ] : 上記を参照

[ P K A 活性の阻害アッセイ ]

キナーゼ反応 : 10  $\mu\text{M}$  の社内でビオチン標識化されたヒストンH1(シグマ # H-5505) 基質、10  $\mu\text{M}$  ATP ( 0.2 マイクロCi  $\text{P}^{33}$  -ATP)、0.45 U PKA(シグマ # 2645)、終容量 30  $\mu\text{l}$  のバッファー中の阻害剤 (TRIS HCl 10 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml BSA) を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で90分間インキュベーションした後、1 mgのSPAビーズを含む100  $\mu\text{l}$  PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X -100 + 500  $\mu\text{M}$  ATPによって反応を停止した。次いで、110  $\mu\text{l}$  の容量を光学プレートに移す。

40

## 【 0 1 7 0 】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu\text{l}$  の5M CsClを加えて、ビーズを光学プレートのトップへ層化させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

## 【 0 1 7 1 】

[ I C 50 測定 ] : 上記を参照

[ E G F R 活性の阻害アッセイ ]

キナーゼ反応 : 10  $\mu\text{M}$  の社内でビオチン標識化された M B P (シグマ # M-1891) 基質、2  $\mu\text{M}$  ATP ( 0.04 マイクロCi  $\text{P}^{33}$  -ATP)、36 ng 昆虫細胞発現 G S T - E G F R、終容量 30  $\mu\text{l}$  のバッファー中の阻害剤 (Hepes 50 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  3 mM, DTT 1 mM  $\text{NaVO}_3$  3  $\mu\text{M}$

50

M + 0.2 mg/ml BSA) を、96 U底の各ウェルに加えた。室温で20分間インキュベーションした後、1 mgのSPAビーズを含む100  $\mu$ l PBS + 32 mM EDTA + 0.1% トリトン X-100 + 500  $\mu$ M ATPによって反応を停止した。次いで、110  $\mu$ l の容量を光学プレートに移す。

#### 【 0 1 7 2 】

基質を捕獲するための20分のインキュベーション後、100  $\mu$ l の5M CsClを加えて、ビーズを光学プレートのトップへ層化させ、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

#### 【 0 1 7 3 】

[ I C 50 測定] : 上記を参照

[ I G F 1 - R 活性の阻害アッセイ]

I G F 1 - R 活性の阻害アッセイは、以下の手順によって行う。

#### 【 0 1 7 4 】

キナーゼ反応：終容量30  $\mu$ lのバッファー (50 mM Hepes pH 7.9, 3 mM  $\text{MnCl}_2$ , 1 mM DTT, 3  $\mu$ M  $\text{NaVO}_3$ ) 中の、10  $\mu$ Mのビオチン標識化されたMBP (シグマ cat. #M-1891) 基質、0-20  $\mu$ M阻害剤、6  $\mu$ M ATP、1マイクロCi  $^{33}\text{P}$ -ATP、及び22.5 ng GST-IGF1-R (室温で30分、非放射性60  $\mu$ M非放射性ATPと共にプレインキュベートされる) を、96 U底のウェルプレートの各ウェルに加えた。室温で35分間インキュベートした後、32 mM EDTA、500  $\mu$ M 非放射性ATP、0.1% トリトン X100、及び10 mg のストレプトアビジンコーティングSPAビーズを含む100  $\mu$ l PBSバッファーを加えて反応を停止させた。20分のインキュベーションの後、110  $\mu$ lの懸濁液を取り出し、100  $\mu$ l の5M CsClを含む96ウェルOPTIPLATEへ移した。4時間後、プレートを、Packard TOP-Count放射能リーダーで2分間読み取った。

#### 【 0 1 7 5 】

[アウロラ - 2 活性の阻害アッセイ]

キナーゼ反応：8  $\mu$ Mのビオチン標識化ペプチド(LRRWSLGの4リピート)、10  $\mu$ M ATP (0.5  $\mu$ Ci  $\text{P}^{33}\text{g}$ -ATP)、15 ng アウロラ 2、終容量30  $\mu$ lのバッファー (Hepes 50 mM pH 7.0,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA, 3 M オルトバナデート)中の阻害剤を、96 U底のウェルプレートの各ウェルに加えた。室温で30分間インキュベートした後、100  $\mu$ lのビーズ懸濁液を加えて反応を停止させ、ビオチン化ペプチドを捕獲した。

#### 【 0 1 7 6 】

層化：各ウェルに、100  $\mu$ l のCsCl<sub>2</sub> 5Mを加えて、放射能を計数する前にトップ - カウント装置中で4時間維持させた。

#### 【 0 1 7 7 】

[ I C 50 測定] : 上記を参照

[Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイ]

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイは以下の手順で行う。

#### 【 0 1 7 8 】

ビオチン-MCM2基質を、 $^{33}\text{P}$ -ATPでトレースされるATPの存在下において、Cdc7/dbf4複合体によってトランスリン酸化させる。リン酸化されたビオチン-MCM2基質は、次いでストレプトアビジンコーティングSPAビーズで捕獲され、カウンティングでリン酸化の程度を評価される。

#### 【 0 1 7 9 】

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイは、96ウェルプレートで以下の手順に従って行われる。

#### 【 0 1 8 0 】

プレートの各ウェルに、以下のものを添加した：

- 10  $\mu$ l 基質 (ビオチン化MCM2, 6  $\mu$ M最終濃度)
- 10  $\mu$ l 酵素 (Cdc7/Dbf4、12.5 nM最終濃度)
- 10  $\mu$ l 試験化合物 (nM ~  $\mu$ M範囲で上昇する12の濃度 投与-応答曲線を作成)
- 10  $\mu$ l 非放射性ATPの混合物 (10  $\mu$ M最終濃度) 及び放射性ATP (非放射性ATPと1/2500モラー比) は、37 で起こる反応開始のために用いられた。

10

20

30

40

50



## 【0181】

基質、酵素、及びATPは、15mMのMgCl<sub>2</sub>、2mM DTT、3μMのNaVO<sub>3</sub>、2mMのグリセリン酸、及び0.2mg/ml BSAを含む50mMのHEPES pH7.9に希釈した。試験化合物のための溶媒は、10% DMSOも含む。

## 【0182】

20分のインキュベーション後、各ウェルに、50mMのEDTA、1mMの非放射性ATP、0.1%トリトンX100及び10mg/mlのストレプトアビジンコーティングSPAビーズを含む100μlのPBS pH7.4を添加して反応を停止させた。

## 【0183】

室温で15分のインキュベーションの後、ビオチン化MCM2ストレプトアビジンSPAビーズに相互作用を起こさせ、パッカード・セル・ハーベスター (Filtermate) を用いて96ウェルフィルタープレート (Unifilter<sup>R</sup> GF/B<sup>TM</sup>) にビーズを捕捉し、蒸留水で洗浄し、そしてトップカウント (Top Count) (Packard) を用いて計数した。

10

## 【0184】

計数は、ブランクを減算し、次いで実験データ (各点で三重) を、非線形回帰分析 (Sigma Plot) を用いてIC<sub>50</sub>測定で解析した。

## 【0185】

本発明の式 (I) の化合物は、哺乳類、例えばヒトに投与されるのに適しているが、通常の経路、及び年齢、体重、患者の状態、及び投与経路に依存する投与レベルで投与されることができる。

20

## 【0186】

例えば、式 (I) の化合物の経口投与に採用される適切な投与量は、約10～約500mg前投与、日に1～5回の範囲であってよい。本発明の化合物は、種々の投与形態で投与されることができ、例えば経口的には、錠剤、カプセル、糖又はフィルムコーティング錠剤、液体溶液又は懸濁液の形体であってよく；直腸的には坐剤の形体で；非経口的には、例えば筋肉内、または静脈内及び/又はくも膜下腔内及び/又は脊髄内注射又は注入であってよい。

## 【0187】

さらに、本発明の化合物は、単独の薬剤として投与されてもよく、或いは、周知の抗癌治療、例えば放射線治療、又は、細胞分裂停止剤又は細胞毒性薬剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例えば、COX-2阻害剤)、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗-成長因子受容体薬剤、抗-HER薬剤、抗-EGFR薬剤、抗-血管新生薬剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-rafシグナル形質導入経路阻害剤、細胞サイクル阻害剤、他のcdkの阻害剤、チューブリン結合薬剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、その他と組合せた化学療法措置と組合せて投与されてもよい。

30

## 【0188】

固定された投与量で処方された場合、そのような配合産物は、本発明の化合物を上記した範囲内の投与量で使用し、他の製薬的に活性な薬剤は認可された投与量の範囲内で使用する。

40

## 【0189】

式 (I) の化合物は、配合製剤形態が不適当なときに周知の抗癌薬剤と連続的に用いられて良い。

## 【0190】

本発明はまた、式 (I) の化合物又は薬学的に許容される賦形剤 (単体または希釈剤であってよい) に結合する薬学的に許容されるそれらの塩を含む薬学的組成物をも含む。

## 【0191】

本発明の化合物を含む薬学的組成物は、通常、従来方法に従って調製され、薬学的に適切な形態で投与される。

50

## 【0192】

例えば、固体経口形体は、活性化合物と共に、希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、コーンスターチ、又はポテトスターチ；潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン、マグネシウム又はカルシウムステアレート、及び/又はポリエチレングリコール；結合剤、例えばスターチ、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピロリドン；脱凝集薬剤、例えばスターチ、アルギン、アルギナート又はナトリウムスターチグリコレート；発泡混合物；色素；甘味料；湿潤剤、例えばレシチン、ポリソルベート、硫酸ラウリル；及び、一般に、薬学的製剤に用いられる非毒性及び薬理学的に不活性な物質、を含んでよい。前記薬学的製剤は、周知の方法、例えば混合、顆粒化、錠剤化、糖コーティング、又はフィルムコーティング方法によって製造されてよい。

10

## 【0193】

経口投与のための分散液は、例えばシロップ、乳濁液、及び懸濁液であってよい。

## 【0194】

シロップは、担体として、例えばサッカロース又はグリセリン及び/又はマンニトール及び/又はソルビトールとともにサッカロースを含んでよい。

## 【0195】

懸濁液及び乳濁液は、担体として、例えば天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はポリビニルアルコールを含んでよい。

20

## 【0196】

筋肉内注射のための懸濁液又は溶液は、活性化合物と共に、薬学的に許容される担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコールを含んでもよく、必要であれば、適切な量の塩酸リドカインを含んでも良い。静脈内注射又は注入のための溶液は、担体として、例えば、滅菌水を含み、または好ましくは、それらは滅菌の水性、等張性の生理食塩水溶液であり、或いはそれらは担体としてプロピレングリコールを含んでもよい。

## 【0197】

坐剤は、活性化合物と共に、薬学的に許容される担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪エステル界面活性剤又はレシチンを含んでもよい。

30

## 【0198】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するためのものであり、これに限定されるものではない。

## 【実施例】

## 【0199】

## [一般方法]

フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲルで行った（メルク グレード9395, 60A）。

## 【0200】

サンプルは、以下の二つの方法を用いて分析した：

方法Ⅰ：分析は、996 Waters PDA 検出器を装備するWaters 2790 HPLCシステムを用いたWaters X Terra 18 (4,6×50mm、3.5µm) カラム、及び、エレクトロスプレー（ESI）イオン源を装備したMicromass mod. Z Qシングル四極子質量分析計で行った。

40

## 【0201】

移動相Aは酢酸アンモニウム 5mM バッファー（pH5.5、酢酸/アセトニトリル95：5）、及び移動相BはH<sub>2</sub>O/アセトニトリル（5：95）である。勾配は10～90% B、8分間、90% Bで2分間維持する。UV検出は220nm及び254nm。流速は1 ml/分。注入容量は10µl。フルスキャン、質量領域100～800 amu。キャピラリー電位は2.5KV；ソース温度は120℃；コーンは10V。保持時間（HPLC 室温）は220nm又は254nmにおいて分

50

で与えられる。質量は $m/z$ 比で与えられる。

#### 【0202】

方法II：分析は以下を具備するLCMS装置で行った：Hewlett Packard 1312A バイナリーポンプ；1mlシリンジが装着されたGilson 215オートサンプラー；ポリマーLabs PL1000蒸発光散乱検出器；エレクトロスプレー陽性イオン化様式（Electrospray positive ionisation mode）で動作するマイクロマス（Micromass）ZMD質量分析計。

#### 【0203】

LC溶出剤が分離され、およそ200  $\mu$ l/分で質量分析計に、800  $\mu$ l/分でELSに注入される。この装置は、現在、Windows NT4.0の下でMicromass MassLynx 3.5ソフトウェアを用いて制御されている。

#### 【表A】

##### HPLC 条件:

移動相:水性 — 水+0.1%トリフルオロ酢酸

有機性 — アセトニトリル+0.1%トリフルオロ酢酸

勾配:	時間(分)	%水性	%有機性
	0.0	100	0
	1.8	5	95
	2.1	5	95
	2.3	100	0
	2.4	100	0

ランタイム：2.4分

流速：1 ml/分

注入容量：3  $\mu$ l

カラム温度：環境温度（20）

カラム：50  $\times$  2.0 mm Hypersil C18 BDS; 5  $\mu$ m

ELS 検出器 ネブライザー（Nebuliser）温度 80

蒸発温度 90

ガスフロー 1.5 l/時

MS 検出器： $m/z$  150-800、0.5 sec/scan、0.1秒インタスキャン遅延；

コーン電圧 25 V、ソース温度 140

乾燥ガス 350 l/時

必要な場合、化合物は調製HPLCで精製される；二つの異なる装置が使用される：

装置1：水対称性（Waters Symmetry）C18（19  $\times$  50 mm、5  $\mu$ m）カラム、996 Waters PDA 検出器を装備したHPLC 600装置、及び、エレクトロスプレーイオン化、陽極様式（positive mode）を装備したMicromass mod. ZMDシングル四極子質量分析計。移動相Aは水0.1%ギ酸、及び移動相Bはアセトニトリル。勾配は10～90% B、8分、90% Bで2分維持。流速は20 ml/分。

#### 【0204】

装置2：水対称性（Waters Symmetry）C18（4.6  $\times$  50 mm、3.5  $\mu$ m）カラム；996 Waters PDA 検出器を装備したHPLC 600装置、及び、エレクトロスプレーイオン化、陽極様式を装備したMicromass mod. ZMDシングル四極子質量分析計。移動相Aは水95%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  水溶液（5mM）pH5/5% MeCN、及び移動相Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% MeCN。勾配は10～90% B、8分、90% Bで2分維持。流速は1 ml/分。

#### 【0205】

$^1\text{H}$ -NMR分光測定は、5 mm二重共鳴プローブ[ $^1\text{H}$ （15N-31P）ID-PFG分散]を装備した、400.45MHzで動作するMercury VX 400で行った。

## 【 0 2 0 6 】

以前に示したように、本発明の式 ( I ) の幾つかの化合物は、コンビナトリアル・ケミストリー技術によって平行して合成される。

## 【 0 2 0 7 】

この点で、このように調製された幾つかの化合物は、表 X 及び X I のコーディングのとおり、H P L C 溶出時間及び実験的に発見された  $[M + H]^+$  とともに、都合よく及び明瞭に同定された。

## 【 0 2 0 8 】

各コードは、単一の特定の式 ( I ) の化合物のみを明瞭に同定し、3つのユニット A - M - B 又は A - M - C からなる。

10

## 【 0 2 0 9 】

コード A は、残りのインダゾール部分の位置6に付加する、式 ( I ) のとおりの任意の R 置換基を表す；それぞれの A 基は、分子 M の残りへの結合位置とともに、下記の表 VII における固有の化学式によって表される。

## 【 0 2 1 0 】

コード M は、位置 3 に、アミノ基 ( - N H C O - ) を有し、さらに位置 6 において上記 A 基によって置換された、インダゾール部分の中心核に関する。

## 【 0 2 1 1 】

コード B 及び C は、上記のアミド部分に結合して式 ( I ) のとおりの - N H C O - B 又は - N H C O - C 基  $R_1$  を生じさせる基を表す。

20

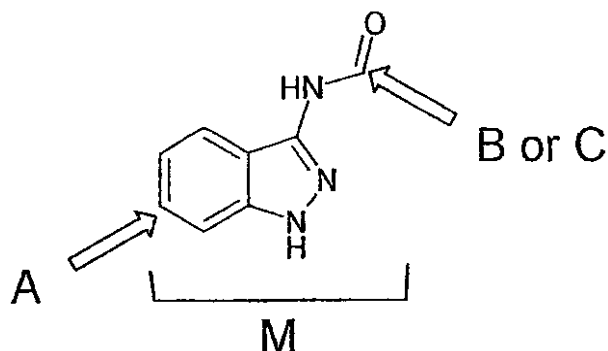
## 【 0 2 1 2 】

各 B 及び C 基は、それぞれ下記の表 VIII 及び IX において固有の化学式で表される；分子 M の残りの部分へ B 及び C 基が結合する位置も、表 VIII 及び IX に明らかに記されている。

## 【 0 2 1 3 】

これによって、ある式 ( I ) の化合物のために現在用いられるコードシステムは、以下のように簡単に要約される：

## 【 化 6 7 】



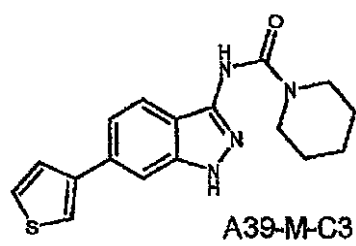
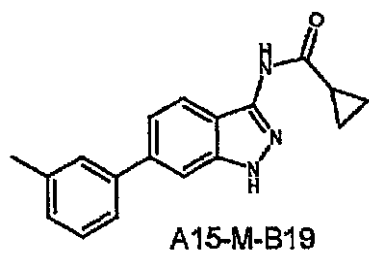
30

## 【 0 2 1 4 】

例示したように、これは本発明の範囲を限定するよう意図されないが、表 X の化合物 A 1 5 - M - B 1 9 ( 実施例 6、エントリー 1 を参照 ) は、6 位置において A 1 5 基に、及びアミド部分において B 1 9 基によって置換されている、3-アミドインダゾール部分 M を表している；同様に、表 XI の化合物 A 3 9 - M - C 3 ( 実施例 8、エントリー 2 6 を参照 ) は、位置 6 で A 3 9 基に、及びアミド部分で C 3 基によって置換された 3-アミド-インダゾール部分 M を表す。

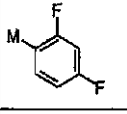
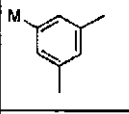
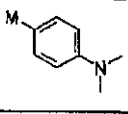
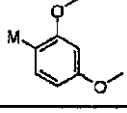
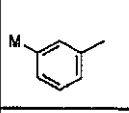
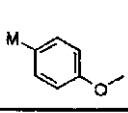
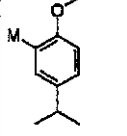
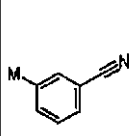
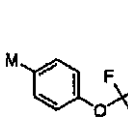
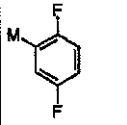
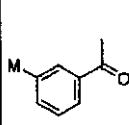
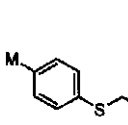
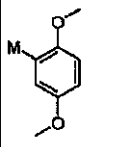
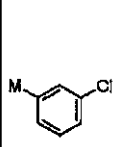
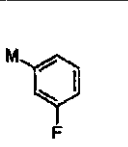
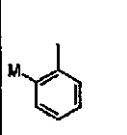
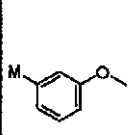
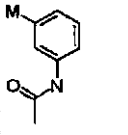
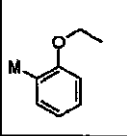
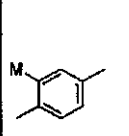
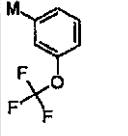
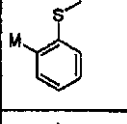
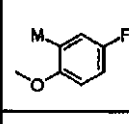
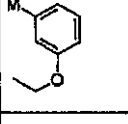
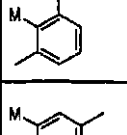
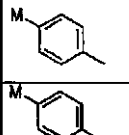
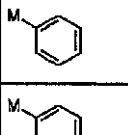
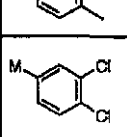
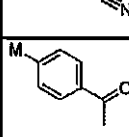
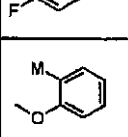
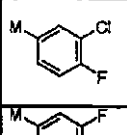
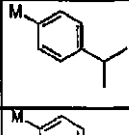
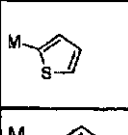
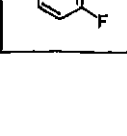
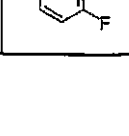
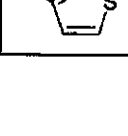



40

【化 6 8】



【表 7】

表Ⅶ-A群

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	A1		A14		A27
	A2		A15		A28
	A3		A16		A29
	A4		A17		A30
	A5		A18		A31
	A6		A19		A32
	A7		A20		A33
	A8		A21		A34
	A9		A22		A35
	A10		A23		A36
	A11		A24		A37
	A12		A25		A38
	A13		A26		A39

10

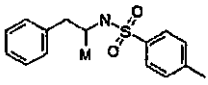
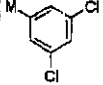
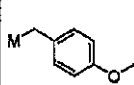

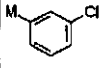
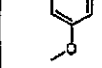

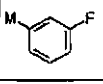
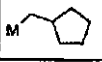
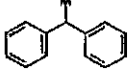

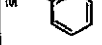
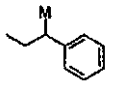
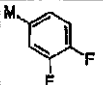
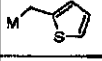
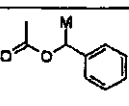
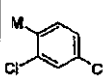


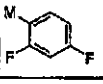
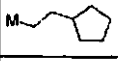
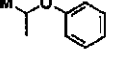

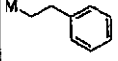
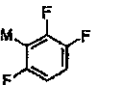


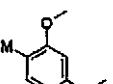

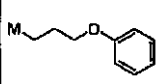



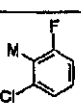

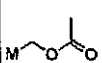


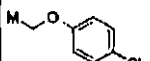
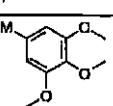

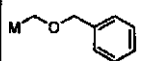
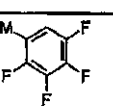

20

30

40

【表 8】

表Ⅷ-B群

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	B1		B16		B31
	B2		B17		B32
	B3		B18		B33
	B4		B19		B34
	B5		B20		B35
	B6		B21		B36
	B7		B22		B37
	B8		B23		B38
	B9		B24		B39
	B10		B25		B40
	B11		B26		B41
	B12		B27		B42
	B13		B28		B43
	B14		B29		B44
	B15		B30		

10

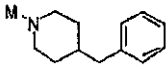








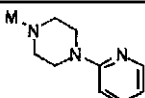




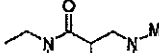





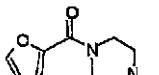
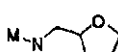


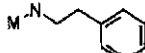


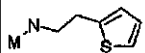

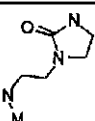
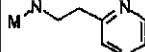


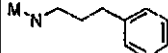


20

30

40

【表 9】

表IX-C群

フラグメント	コード	フラグメント	コード	フラグメント	コード
	C1		C13		C25
	C2		C14		C26
	C3		C15		C27
	C4		C16		C28
	C5		C17		C29
	C6		C18		C30
	C7		C19		C31
	C8		C20		C32
	C9		C21		C33
	C10		C22		C34
	C11		C23		C35
	C12		C24		C36



## 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン

n-ブタノール(410 ml)中の4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(67.8 g)、ヒドラジン水化物(32.8 ml)を、112 で5時間熱した。反応混合物を、室温まで冷却させた。沈殿した結晶質固体を濾過し、酢酸エチル(各100 ml)で三回洗浄した。生成物を真空中で40 で乾燥した。mp. 222-225 [M+H]<sup>+</sup>= 213 ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.43 (s, 1H); 7.61 (d, 1H) : 7.4 (d, 1H) ; 7.0 (dのd, 1H) ; 5.4 (s, 2H)。

【 0 2 1 6 】

## [実施例 2]

N'-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン(70.5 g)を、ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(600 ml)に懸濁した。1時間後、固体は完全に溶解した。1.5時間後、白色の結晶質固体が表れ、5時間後、HPLCによって完全な転換が示された。反応混合物を真空中で蒸発させて油を得、これをMeCN/H<sub>2</sub>O 1/1 (v/v)へ入れた。結晶質の、黄色がかった固体を、さらに15分攪拌し、次いで、濾過した後にH<sub>2</sub>O (100 ml)で洗浄した。次いで固体をDCM (2x250 ml)で洗浄した。DCMの濾液は、-10 の結晶化で回収可能なある生成物を含んだ。

【 0 2 1 7 】

tlc : R<sub>f</sub> : 0.24 (DCM, EtOAc, MeCN) 60/35/5 (v/v/v) ; [M+H]<sup>+</sup>=269 ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.3 (s, 1H) ; 8.19 (s, 1H); 7.5-7.6 (s, d, 2H) ; 7.08 (dのd, 1H) 3.02, 2.98 (two s, 6H)

N'-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミドのTFA-塩の<sup>1</sup>-NMR

(300MHz DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.79 (s, 1H); 7.89 (dのd, J=8.8, J'=0.5 1H) ; 7.79 (m, 1H) ; 7.35 (dのd, J=8.8, J'=1.7 1H) 3.40 (s, 3H) ; 3.29 (s, 3H)。

【 0 2 1 8 】

## [実施例 3]

N'-(6-ブロモ-1-トリチル樹脂-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド

塩化トリチルを有する市販のポリスチレン樹脂(負荷容量0.75-1.35 mmol/g, 125 g)及び6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン(62.5 g)に、62.5 mlの乾燥1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)及び乾燥ジメチルホルムアミド(900 ml)を加えた。スラリーを、湿気を排除し、機械的なオーバーヘッド攪拌によって、室温で48時間攪拌した。10-50 mgの樹脂を含むスラリーの一定分量を反応混合物から取り出し、底に弁を有するシンターガラスフリット(sinter glass frit)に移し、以下のように洗浄した：

3x a) 1 ml DMF ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

2x a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DMF

1x 1 ml MeOH

2x a) 1 ml トルエン ; 1 ml ジエチルエーテル

3x 1 ml ジエチルエーテル。

【 0 2 1 9 】

樹脂は真空中で乾燥し、次いで秤量した。

【 0 2 2 0 】

既知量の樹脂から、切断溶液を捕集するTFAを用いた切断によって結合インダゾールが測定された。切断は以下に行った：

1x0.5 ml 20% TFA/DCM 5分。

【 0 2 2 1 】

4x0.2 ml 20% TFA/DCM 2分。

【 0 2 2 2 】

混合性の切断溶液が混合され、次いで真空中で乾燥された。乾燥N'-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミドのTFA-塩を秤量し、分析した。回収

された物質の重量によって、樹脂の負荷容量が明らかにされた。負荷容量が0.7 mmol/gを超える場合、固定化反応はMeOH (100 ml)の添加によって抑制される。

【 0 2 2 3 】

スラリーは、市販の「樹脂洗浄ステーション」(Rink)へ移し、以下のように洗浄した：3×700 ml DMF :洗浄器からの溶出物は捕集され、未使用のインダゾールが回復される。

【 0 2 2 4 】

3× a) 700 ml DMF ; b) 700 ml H<sub>2</sub>O

2× a) 700 ml MeOH ; b) 700 ml DMF

1×700 ml MeOH

2× a) 700 ml トルエン; 700 ml ジイソプロピルエーテル

3× 700 ml ジイソプロピルエーテル。

10

【 0 2 2 5 】

樹脂は、一定重量になるまで真空中で乾燥させた。樹脂の重量は、インダゾールの負荷容量を明らかにした。重量増加によって測定された負荷容量は、切断によって測定された負荷容量と一致した。

【 0 2 2 6 】

[実施例 4]

6-プロモ-1-トリチル樹脂-1H-インダゾール-3-アミン

N'-(6-プロモ-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミドを有する、負荷容量0.74 mmol/gのトリチル樹脂(23.44 g)を、ピリジン/酢酸 4/1 (V/V)中のヒドラジン水化物0.2 M溶液(H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O)(250 ml)中で、機械的オーバーヘッド攪拌を用いて、80℃で4時間攪拌した。10-50 mgの樹脂を含む一定分量のスラリーを反応混合物から取り出し、底に弁を有するシンターガラスフリット(sinter glass frit)に移し、以下のように洗浄した：

20

3× a) 1 ml DMF ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

2× a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DMF

1×1 ml MeOH

2× a) 1 ml トルエン; 1 ml ジエチルエーテル

3×1 ml ジエチルエーテル。

【 0 2 2 7 】

樹脂は真空中で乾燥させ、次いで秤量した。

30

【 0 2 2 8 】

既知量の樹脂から、切断溶液を捕集するTFAを用いた切断によって結合インダゾールが測定された。切断は以下のように行った：

1×0.5 ml 20% TFA/DCM 5分。

【 0 2 2 9 】

4×0.2 ml 20% TFA/DCM 2分。

【 0 2 3 0 】

混合性の切断溶液が混合され、次いで真空中で乾燥された。乾燥6-プロモ-3-アミノインダゾールのTFA-塩を秤量し、分析した。215 nmでのHPLCトレースによって、アミジン保護基の完全な除去が示された。残留開始物質がまだ存在する場合、アミジン除去は他日に継続される。

40

【 0 2 3 1 】

バルク(bulk)樹脂の集成(work up)は、以下のように行った：

スラリーは、市販の「樹脂洗浄ステーション」(Rink)へ移し、以下のように洗浄した：3×700 ml DMF :洗浄器からの溶出物は捕集され、未使用のインダゾールが回復される。

【 0 2 3 2 】

3× a) 700 ml DMF ; b) 700 ml H<sub>2</sub>O

2× a) 700 ml MeOH ; b) 700 ml DMF

1× 700 ml MeOH

50

2× a) 700 ml トルエン; 700 ml ジイソプロピルエーテル  
3× 700 ml ジイソプロピルエーテル。

【 0 2 3 3 】

樹脂は、一定重量になるまで真空中で乾燥させた。

【 0 2 3 4 】

[実施例 5]

6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

市販の「ミニブロック」リアクターを、6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミンを有するトリチル樹脂(95 mg, 0.066 mmol); 4-メトキシフェニルボロン酸(0.3 mmol);  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (5 mg) で充填した。続いて、該リアクターを密封し、該反応混合物を不活性雰囲気下に置いた( $\text{N}_2$ 又はAr)。

10

【 0 2 3 5 】

以下の溶液を調製した：

DME中のトリフェニルホスフィン：

トリフェニルホスフィン(7.7 mmol, 2.02 g)をDME (HPLC-グレード) 275 mlに溶解した。溶液が入っているフラスコのヘッドスペースの大気圧を、超音波処理する間、5分間、20mBarに減じた。次いで、ヘッドスペースを、雰囲気気圧になるまでアルゴン又は窒素で満たした。十分に酸素が除去された溶液が得られるまで、この過程をさらに二回繰り返した。

【 0 2 3 6 】

20

10%  $\text{K}_3\text{PO}_4$  水溶液：

溶液を、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 及び蒸留水または脱イオン化水から調製した。得られた溶液を脱気し、トリフェニルホスフィン溶液のように窒素又はアルゴンで飽和させた。

【 0 2 3 7 】

不活性雰囲気下にある密封されたリアクター内の固体を、DME (2 ml)中の脱気されたトリフェニルホスフィン溶液及び $\text{K}_3\text{PO}_4$  水溶液(0.5 ml)中に加えた。密封されたリアクターは48時間、振盪及び80℃に加熱された。

【 0 2 3 8 】

反応溶媒を排出し、樹脂を以下のように洗浄した：

3× a) 1 ml DMF ; b) 1ml  $\text{H}_2\text{O}$   
3× a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DMF  
3× a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DCM  
3× a) 1 ml DCM; b) ジエチルエーテル  
3× ジエチルエーテル。

30

【 0 2 3 9 】

樹脂はアシル化反応に供され、又は生成物は直接切断され得る。

【 0 2 4 0 】

切断は、以下のように行った：

1× 0.5 ml 20% TFA/DCM 5 分。

【 0 2 4 1 】

40

4× 0.2 ml 20% TFA/DCM 2 分。

【 0 2 4 2 】

混合性の切断溶液が混合され、次いで乾燥された。固体は、残留Pdを含み、DMSO中に取りられ、ろ過されてPd金属のような粒子物質を除去された。清澄なDMSO溶液は、8分、水、0.1%ギ酸、及びMeCN 10-90%容積の勾配を用いた逆相HPLC (C-18)を準備するために供された。

【 0 2 4 3 】

生成物画分が捕集され、生成物を含むそれらは貯蔵された。次いで、溶媒を蒸発させて、乾燥6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンを、乾燥粉末として得た。

【 0 2 4 4 】

50

$[M+H]^+ = 240.09$  ;  $^1H$ -NMR (300MHz DMSO- $d_6$ ) : 11.33 (s, 1H) ; 7.7 (d, J=8, 1H) ; 7.61 (d, J=9, 2H) ; 7.33 (m, 1H) ; 7.14 (d of d J=8, J'=1, 1H) ; 7.01 (d, J=9, 2H) ; 5.3 (s, 2H) ; 3.79 (s, 3H)

類似した方法によって、以下の生成物を樹脂から切断した :

6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

$[M+H]^+ = 228.07$  ;  $^1H$ -NMR (300MHz DMSO- $d_6$ ) : 11.41 (s, 1H) ; 7.74-7.68 (m, 3H) ; 7.37 (d, J=7.5, 1H) ; 7.26 (t, J=9, 2H) ; 7.16 (d, J=8, 1H) ; 5.33 (s, 2H)。

【 0 2 4 5 】

6-チエン (thien) -3-イル-1H-インダゾール-3-アミン

$[M+H]^+ = 216.08$  ;  $^1H$ -NMR (300MHz DMSO- $d_6$ ) : 11.36 (s, 1H) ; 7.85 (m, 1H) ; 7.66 (d, J=8, 1H) ; 7.63-7.60 (m, 1H) ; 7.57-7.55 (m, 1H) ; 7.46 (m, 1H) ; 7.25 (d of d, J=8, J'=1, 1H) ; 5.3 (s, 2H)

6-(1-ナフチル)-1H-インダゾール-3-アミン

$[M+H]^+ = 260.15$  ;  $^1H$ -NMR (300MHz DMSO- $d_6$ ) : 11.42 (s, 1H) ; 8.02-7.92 (4m, 2H) ; 7.86-7.77 (4s, 2H) ; 7.6-7.42 (m, 4H) ; 7.23 (m, 1H) ; 9.95-7 (d, J=9, 1H)

6-(2,6-ジメチルフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 I) : 5.29 ;  $[M+H]^+ = 238.19$

6-(1,3-ベンゾジオキソール (benzodioxol) )-5-イル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 I) : 4.47 ;  $[M+H]^+ = 254.1$

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 I) : 5.43 ;  $[M+H]^+ = 250.7$

6-(2,5-ジメチルフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 I) : 5.42 ;  $[M+H]^+ = 238.2$

1-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)フェニル]エタノール

HPLC 室温 (方法 I) : 4.06 ;  $[M+H]^+ = 252.1$

6-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 I) : 4.65 ;  $[M+H]^+ = 228.11$

6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 0.85  $[M+H]^+ = 253.1$

6-(2,5-ジメトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.12  $[M+H]^+ = 270.1$

6-(3-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.15  $[M+H]^+ = 224.1$

6-(3-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.17  $[M+H]^+ = 244.1$

6-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.1  $[M+H]^+ = 228.1$

6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.09  $[M+H]^+ = 270.1$

6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.1  $[M+H]^+ = 246.1$

3-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)ベンゾニトリル

HPLC 室温 (方法 II) : 1.02  $[M+H]^+ = 235.1$

6-(2,5-ジメチルフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.2  $[M+H]^+ = 238.1$

6-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.1  $[M+H]^+ = 258.1$

6-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン

HPLC 室温 (方法 II) : 1.08  $[M+H]^+ = 240.1$

[実施例 6]

10

20

30

40

50

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

6-ブromo-1H-インダゾール-3-アミンを有するトリチル-樹脂を充填した「ミニブロック」リアクター(Bohdan)で反応を行った。6-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン(1.2 mmol/g)を有する樹脂(23.5 mg)に、水酸化ナトリウムを蒸発させたN-メチルイミダゾール(0.5 ml)、及び、DCM(2 ml)中の塩化ピバロイル(pivaloyl chloride)(0.5 mmol)を添加した。反応混合物は、室温で4時間振盪した。

【0246】

樹脂を以下のように洗浄した：

5× a) 1 ml DMF ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

得られた6-ブromo-1H-インダゾール-3-アミンのイミドは、単離されるか、又は、水性アンモニアのような適切な塩基を用いてアミドに転換され得る。アンモニア処理は、樹脂からの切断前又は切断後に行われることができる：

水溶性水酸化アンモニウム(20%)を、氷冷ジオキサンに溶解し、アンモニア/ジオキサン溶液1:4 V/Vを得た。この溶液を適切なリアクターに加え、これを密封し、55℃で48時間動揺させた。次いで樹脂を洗浄した

5× a) 1 ml DMF ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

5× a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DCM

5× a) 1 ml DCM

切断は、以下のように行った：

1× 0.5 ml 20% TFA/DCM 5 分。

【0247】

4× 0.2 ml 20% TFA/DCM 2 分。

【0248】

混合性の切断溶液が混合され、次いで真空中で乾燥された。

【0249】

固体は、DMSO中に取られ、ろ過されて粒子物質を除去された。清澄なDMSO溶液は機器1(上記参照)を用いる逆相HPLC(C-18)の準備に供された。

【0250】

生成物画分が捕集され、生成物を含むそれらは貯蔵された。次いで、溶媒を蒸発させて、乾燥N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを乾燥粉末として得た。

【0251】

HPLC 室温 (方法 I) : 5.21 ; MS: [M+H]<sup>+</sup> = 298.08 ; [M-H]<sup>-</sup> = 296.08.

6-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン又は6-アリール-1H-インダゾール-3-アミン誘導体(後者は、6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンのための方法によって得られる)から開始される、類似した方法によって、以下の生成物を樹脂から切断した：

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニルアセトアミド

HPLC 室温 (方法 I) : 5.66 ; [M+H]<sup>+</sup> = 332.04.

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド

HPLC 室温 (方法 I) : 5.65 ; [M+H]<sup>+</sup> = 317.99 ; [M-H]<sup>-</sup> = 316.04.

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド

HPLC 室温 (方法 I) : 5.85 ; [M+H]<sup>+</sup> = 332.01 ; [M-H]<sup>-</sup> = 330.

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド

HPLC 室温 (方法 I) : 6.13 ; [M+H]<sup>+</sup> = 348.03.

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

HPLC 室温 (方法 I) : 6.10 ; [M+H]<sup>+</sup> = 386.01 ; [M-H]<sup>-</sup> = 384.

N-(6-ブromo-1H-インダゾール-3-イル)プロパンアミド

HPLC 室温 (方法 I) 4.17 ; [M+H]<sup>+</sup> = 270 ; [M-H]<sup>-</sup> = 268.

同様の方法(実施例6)で進めることによって、872の生成物を平行して合成し、以前に示したように、表Xにコードした；関連するHPLC保持時間(方法II)及び実験的に

発見された  $[M+H]^+$  が報告される。

【表 10 - 1】

表 X

エントリー	化合物	室温 (分)	$[M+H]^+$
1	A15-M-B19	1.38	292.1
2	A15-M-B3	1.4	294.2
3	A15-M-B8	1.58	372.2
4	A15-M-B25	1.51	320.2
5	A15-M-B23	1.44	306.2
6	A32-M-B37	1.36	391.2
7	A32-M-B36	1.1	337.2
8	A32-M-B8	1.3	415.2
9	A24-M-B37	1.49	376.2
10	A24-M-B31	1.51	400.2
11	A24-M-B36	1.23	322.2
12	A24-M-B19	1.2	320.1
13	A24-M-B3	1.22	322.2
14	A24-M-B8	1.42	400.2
15	A24-M-B25	1.34	348.2

エントリー	化合物	室温 (分)	$[M+H]^+$
16	A24-M-B23	1.27	334.2
17	A12-M-B36	1.45	332.1
18	A12-M-B19	1.42	330.1
19	A12-M-B3	1.44	332.1
20	A12-M-B8	1.61	410.1
21	A12-M-B41	1.35	334.1
22	A18-M-B36	1.43	314.1
23	A18-M-B19	1.41	312.1
24	A18-M-B3	1.43	314.1
25	A18-M-B8	1.6	392.1
26	A18-M-B41	1.34	316.1
27	A18-M-B23	1.47	326.1
28	A11-M-B3	1.53	348.1
29	A11-M-B8	1.69	426.1
30	A11-M-B41	1.43	350

10

20

30

【表 10 - 2】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
31	A31-M-B37	1.61	352.2
32	A31-M-B19	1.33	296.1
33	A31-M-B3	1.35	298.1
34	A31-M-B8	1.52	376.1
35	A31-M-B25	1.46	324.1
36	A31-M-B41	1.26	300.1
37	A31-M-B23	1.39	310.1
38	A29-M-B37	1.73	418.2
39	A29-M-B36	1.5	364.1
40	A29-M-B19	1.48	362.1
41	A29-M-B3	1.5	364.1
42	A29-M-B8	1.66	442.1
43	A29-M-B25	1.6	390.1
44	A29-M-B23	1.53	376.1
45	A15-M-B32	1.5	372.2
46	A15-M-B4	1.69	418.2
47	A15-M-B44	1.56	372.2
48	A15-M-B29	1.41	318.1
49	A15-M-B33	1.57	334.2
50	A15-M-B11	1.58	358.2
51	A15-M-B18	1.55	346.1
52	A15-M-B17	1.63	362.1
53	A15-M-B14	1.5	418.2
54	A15-M-B16	1.77	396.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
55	A15-M-B10	1.59	388.2
56	A15-M-B9	1.55	382.1
57	A32-M-B32	1.22	415.2
58	A32-M-B4	1.43	461.2
59	A32-M-B14	1.21	461.2
60	A24-M-B4	1.55	446.2
61	A24-M-B44	1.4	400.2
62	A24-M-B29	1.23	346.1
63	A24-M-B33	1.4	362.2
64	A24-M-B18	1.39	374.1
65	A24-M-B17	1.46	390.1
66	A24-M-B14	1.34	446.2
67	A24-M-B10	1.43	416.2
68	A24-M-B9	1.38	410.1
69	A12-M-B44	1.6	410.1
70	A12-M-B11	1.63	396.1
71	A12-M-B14	1.54	456.1
72	A12-M-B9	1.59	420
73	A18-M-B44	1.59	392.1
74	A18-M-B29	1.43	338.1
75	A18-M-B11	1.62	378.1
76	A18-M-B18	1.58	366.1
77	A18-M-B14	1.53	438.1
78	A18-M-B16	1.79	416

10

20

30

40

【表 10 - 3】

エン リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
79	A18-M-B10	1.62	408.1
80	A18-M-B9	1.58	402.1
81	A11-M-B44	1.67	426.1
82	A11-M-B18	1.68	400
83	A11-M-B14	1.62	472.1
84	A31-M-B4	1.65	422.2
85	A31-M-B44	1.51	376.1
86	A31-M-B33	1.52	338.2
87	A31-M-B11	1.54	362.1
88	A31-M-B14	1.45	422.1
89	A31-M-B16	1.72	400
90	A31-M-B10	1.54	392.1
91	A31-M-B9	1.51	386.1
92	A29-M-B44	1.64	442.1
93	A29-M-B29	1.5	388.1
94	A29-M-B11	1.67	428.1
95	A29-M-B14	1.58	488.1
96	A29-M-B9	1.63	452.1
97	A15-M-B15	1.62	400.1
98	A15-M-B43	1.59	392.1
99	A15-M-B27	1.53	334.2
100	A15-M-B1	1.59	525.2
101	A15-M-B22	1.53	364.1
102	A32-M-B43	1.32	435.1

エン リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
103	A32-M-B1	1.34	568.2
104	A24-M-B27	1.37	362.2
105	A24-M-B22	1.36	392.1
106	A12-M-B15	1.65	438
107	A12-M-B43	1.62	430
108	A12-M-B22	1.57	402.1
109	A18-M-B15	1.64	420
110	A18-M-B12	1.54	400
111	A18-M-B43	1.62	412.1
112	A18-M-B22	1.56	384.1
113	A11-M-B15	1.74	454
114	A31-M-B43	1.55	396.1
115	A31-M-B22	1.49	368.1
116	A29-M-B15	1.69	470.1
117	A29-M-B43	1.66	462.1
118	A29-M-B22	1.61	434.1
119	A15-M-B38	1.52	356.2
120	A15-M-B24	1.48	353.1
121	A15-M-B28	1.5	346.1
122	A15-M-B13	1.48	364.1
123	A15-M-B42	1.3	324.1
124	A15-M-B6	1.5	400.2
125	A24-M-B38	1.35	384.2
126	A24-M-B28	1.33	374.1

10

20

30

40



【表 10 - 4】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
127	A24-M-B13	1.31	392.1
128	A24-M-B42	1.12	352.1
129	A24-M-B6	1.33	428.2
130	A12-M-B39	1.5	346.1
131	A12-M-B42	1.34	362.1
132	A12-M-B6	1.54	438.1
133	A18-M-B39	1.49	328.1
134	A18-M-B28	1.53	366.1
135	A18-M-B42	1.32	344.1
136	A18-M-B6	1.52	420.1
137	A11-M-B40	1.7	440.1
138	A11-M-B42	1.42	378
139	A11-M-B6	1.61	454.1
140	A31-M-B38	1.47	360.1
141	A31-M-B39	1.4	312.1
142	A31-M-B28	1.45	350.1
143	A31-M-B13	1.43	368.1
144	A31-M-B42	1.24	328.1
145	A31-M-B6	1.45	404.1
146	A29-M-B42	1.4	394.1
147	A29-M-B6	1.58	470.1
148	A36-M-B37	1.55	352.2
149	A36-M-B19	1.26	296.1
150	A36-M-B8	1.47	376.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
151	A36-M-B25	1.39	324.1
152	A36-M-B23	1.32	310.1
153	A6-M-B37	1.61	348.2
154	A6-M-B25	1.46	320.2
155	A6-M-B41	1.25	296.1
156	A6-M-B23	1.39	306.2
157	A17-M-B37	1.46	376.2
158	A17-M-B19	1.16	320.1
159	A17-M-B8	1.38	400.2
160	A17-M-B25	1.3	348.2
161	A17-M-B23	1.23	334.2
162	A23-M-B37	1.49	359.2
163	A23-M-B8	1.41	383.1
164	A23-M-B25	1.33	331.2
165	A23-M-B23	1.26	317.1
166	A1-M-B2	1.17	288.1
167	A1-M-B19	1.3	314.1
168	A1-M-B3	1.32	316.1
169	A1-M-B8	1.5	394.1
170	A1-M-B41	1.22	318.1
171	A1-M-B23	1.36	328.1
172	A2-M-B37	1.52	394.2
173	A2-M-B19	1.24	338.1
174	A2-M-B3	1.26	340.2

10

20

30

40

【表 10 - 5】

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
175	A2-M-B8	1.45	418.2
176	A2-M-B25	1.37	366.2
177	A2-M-B41	1.17	342.1
178	A2-M-B23	1.3	352.2
179	A16-M-B3	1.22	305.1
180	A16-M-B23	1.26	317.1
181	A36-M-B32	1.44	376.1
182	A36-M-B4	1.64	422.2
183	A36-M-B44	1.49	376.1
184	A36-M-B29	1.34	322.1
185	A36-M-B11	1.51	362.1
186	A36-M-B18	1.49	350.1
187	A36-M-B17	1.55	366.1
188	A36-M-B14	1.43	422.1
189	A36-M-B10	1.52	392.1
190	A36-M-B9	1.49	386.1
191	A6-M-B4	1.69	418.2
192	A6-M-B44	1.55	372.2
193	A6-M-B29	1.39	318.1
194	A6-M-B33	1.56	334.2
195	A6-M-B11	1.57	358.2
196	A6-M-B18	1.54	346.1
197	A6-M-B17	1.62	362.1
198	A6-M-B14	1.49	418.2

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
199	A6-M-B16	1.75	396.1
200	A6-M-B10	1.58	388.2
201	A6-M-B9	1.54	382.1
202	A17-M-B32	1.35	400.2
203	A17-M-B44	1.41	400.2
204	A17-M-B29	1.24	346.1
205	A17-M-B33	1.41	362.2
206	A17-M-B11	1.42	386.1
207	A17-M-B18	1.39	374.1
208	A17-M-B17	1.47	390.1
209	A17-M-B14	1.34	446.2
210	A17-M-B16	1.6	424.1
211	A17-M-B10	1.43	416.2
212	A17-M-B9	1.4	410.1
213	A23-M-B4	1.58	429.2
214	A23-M-B44	1.44	383.1
215	A23-M-B29	1.27	329.1
216	A23-M-B33	1.44	345.2
217	A23-M-B11	1.45	369.1
218	A23-M-B18	1.42	357.1
219	A23-M-B16	1.64	407
220	A23-M-B9	1.42	393.1
221	A1-M-B44	1.52	394.1
222	A1-M-B11	1.54	380.1

10

20

30

40

【表 10 - 6】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
223	A1-M-B18	1.52	368.1
224	A1-M-B14	1.46	440.1
225	A1-M-B9	1.51	404.1
226	A2-M-B32	1.42	418.2
227	A2-M-B4	1.61	464.2
228	A2-M-B44	1.47	418.2
229	A2-M-B29	1.32	364.1
230	A2-M-B33	1.47	380.2
231	A2-M-B11	1.48	404.2
232	A2-M-B18	1.46	392.1
233	A2-M-B17	1.52	408.1
234	A2-M-B14	1.41	464.2
235	A2-M-B10	1.49	434.2
236	A2-M-B9	1.46	428.1
237	A16-M-B4	1.58	429.2
238	A16-M-B44	1.44	383.1
239	A16-M-B11	1.45	369.1
240	A16-M-B18	1.42	357.11
241	A16-M-B14	1.37	429.15
242	A16-M-B10	1.46	399.14
243	A16-M-B9	1.42	393.09
244	A36-M-B38	1.45	360.1
245	A36-M-B20	1.49	368.1
246	A36-M-B24	1.41	357.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
247	A36-M-B28	1.42	350.1
248	A36-M-B21	1.54	400
249	A36-M-B42	1.22	328.1
250	A36-M-B6	1.43	404.1
251	A36-M-B35	1.39	352.1
252	A6-M-B20	1.55	364.1
253	A6-M-B24	1.47	353.1
254	A6-M-B28	1.49	346.1
255	A6-M-B42	1.28	324.1
256	A6-M-B6	1.49	400.2
257	A17-M-B39	1.27	336.2
258	A17-M-B20	1.39	392.1
259	A17-M-B24	1.31	381.1
260	A17-M-B26	1.31	356.1
261	A17-M-B28	1.33	374.1
262	A17-M-B13	1.31	392.1
263	A17-M-B21	1.43	424.1
264	A17-M-B42	1.13	352.1
265	A17-M-B6	1.34	428.2
266	A23-M-B20	1.43	375.1
267	A23-M-B26	1.34	339.1
268	A23-M-B28	1.36	357.1
269	A23-M-B13	1.34	375.1
270	A23-M-B42	1.15	335.1

10

20

30

40

【表 10 - 7】

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
271	A23-M-B6	1.36	411.1
272	A1-M-B39	1.41	330.1
273	A1-M-B20	1.52	386.1
274	A1-M-B26	1.44	350.1
275	A1-M-B28	1.46	368.1
276	A1-M-B13	1.44	386.1
277	A1-M-B42	1.26	346.1
278	A1-M-B6	1.46	422.1
279	A2-M-B20	1.47	410.1
280	A2-M-B24	1.36	399.1
281	A2-M-B28	1.4	392.1
282	A2-M-B13	1.39	410.1
283	A2-M-B42	1.51	442.1
284	A2-M-B42	1.21	370.1
285	A2-M-B6	1.41	446.2
286	A16-M-B38	1.39	367.2
287	A16-M-B28	1.36	357.1
288	A16-M-B42	1.16	335.1
289	A16-M-B6	1.37	411.1
290	A36-M-B15	1.55	404.1
291	A36-M-B43	1.53	396.1
292	A36-M-B22	1.46	368.1
293	A6-M-B15	1.61	400.1
294	A6-M-B43	1.58	392.1

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
295	A6-M-B22	1.52	364.1
296	A17-M-B15	1.47	428.1
297	A17-M-B43	1.45	420.1
298	A17-M-B22	1.37	392.1
299	A23-M-B15	1.49	411.1
300	A23-M-B22	1.4	375.1
301	A1-M-B15	1.58	422.1
302	A1-M-B43	1.55	414.1
303	A1-M-B1	1.56	547.2
304	A2-M-B15	1.52	446.1
305	A2-M-B12	1.42	426.1
306	A2-M-B43	1.5	438.1
307	A2-M-B27	1.44	380.2
308	A2-M-B22	1.43	410.1
309	A16-M-B15	1.49	411.1
310	A16-M-B22	1.4	375.1
311	A5-M-B37	1.55	394.21
312	A5-M-B19	1.28	338.14
313	A5-M-B3	1.3	340.16
314	A5-M-B8	1.48	418.17
315	A5-M-B25	1.41	366.17
316	A5-M-B23	1.34	352.16
317	A14-M-B2	1.34	280.14
318	A14-M-B37	1.72	362.22

10

20

30

40

【表 10 - 8】

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
319	A14-M-B19	1.45	306.15
320	A14-M-B3	1.48	308.17
321	A14-M-B25	1.58	334.18
322	A14-M-B41	1.39	310.2
323	A14-M-B23	1.51	320.2
324	A34-M-B37	1.64	378.2
325	A34-M-B19	1.37	322.2
326	A34-M-B3	1.4	324.2
327	A34-M-B8	1.57	402.2
328	A34-M-B25	1.5	350.2
329	A34-M-B41	1.32	326.1
330	A34-M-B23	1.44	336.2
331	A7-M-B2	1.25	296.1
332	A7-M-B37	1.63	378.2
333	A7-M-B8	1.56	402.2
334	A7-M-B25	1.49	350.2
335	A7-M-B23	1.43	336.2
336	A9-M-B37	1.69	362.2
337	A9-M-B31	1.53	386.2
338	A9-M-B3	1.45	308.2
339	A9-M-B8	1.62	386.2
340	A9-M-B25	1.55	334.2
341	A9-M-B23	1.49	320.2
342	A10-M-B34	1.55	356.2

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
343	A10-M-B2	1.32	280.1
344	A10-M-B37	1.71	362.2
345	A10-M-B19	1.44	306.2
346	A10-M-B3	1.46	308.2
347	A10-M-B8	1.63	386.2
348	A25-M-B19	1.53	320.2
349	A25-M-B3	1.54	322.2
350	A25-M-B8	1.7	400.2
351	A25-M-B41	1.47	324.2
352	A25-M-B23	1.58	334.2
353	A27-M-B34	1.09	371.2
354	A27-M-B2	0.85	295.2
355	A27-M-B37	1.23	377.2
356	A27-M-B36	0.97	323.2
357	A27-M-B19	0.94	321.2
358	A27-M-B30	0.92	309.2
359	A27-M-B3	0.97	323.2
360	A27-M-B8	1.17	401.2
361	A27-M-B25	1.07	349.2
362	A27-M-B23	1.02	335.2
363	A5-M-B32	1.39	418.2
364	A5-M-B4	1.57	464.2
365	A5-M-B44	1.45	418.2
366	A5-M-B29	1.29	364.1

10

20

30

40

【表 10 - 9】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
367	A5-M-B33	1.44	380.2
368	A5-M-B11	1.44	404.2
369	A5-M-B18	1.43	392.1
370	A5-M-B17	1.5	408.1
371	A5-M-B14	1.39	464.2
372	A5-M-B9	1.43	428.1
373	A14-M-B32	1.54	386.2
374	A14-M-B44	1.61	386.2
375	A14-M-B29	1.47	332.1
376	A14-M-B33	1.62	348.2
377	A14-M-B11	1.61	372.2
378	A14-M-B18	1.6	360.1
379	A14-M-B17	1.67	376.1
380	A14-M-B14	1.55	432.2
381	A14-M-B9	1.6	396.1
382	A34-M-B4	1.66	448.2
383	A34-M-B44	1.53	402.2
384	A34-M-B29	1.39	348.1
385	A34-M-B33	1.55	364.2
386	A34-M-B11	1.55	388.2
387	A34-M-B18	1.53	376.1
388	A34-M-B17	1.6	392.1
389	A34-M-B14	1.49	448.2
390	A34-M-B10	1.56	418.2

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
391	A34-M-B9	1.51	412.1
392	A7-M-B4	1.65	448.2
393	A7-M-B32	1.46	402.2
394	A7-M-B44	1.52	402.2
395	A7-M-B29	1.37	348.1
396	A7-M-B33	1.53	364.2
397	A7-M-B11	1.54	388.2
398	A7-M-B18	1.51	376.1
399	A7-M-B17	1.57	392.1
400	A7-M-B14	1.47	448.2
401	A7-M-B9	1.49	412.1
402	A9-M-B32	1.52	386.2
403	A9-M-B4	1.71	432.2
404	A9-M-B29	1.44	332.1
405	A9-M-B33	1.6	348.2
406	A9-M-B18	1.57	360.1
407	A9-M-B17	1.64	376.1
408	A9-M-B14	1.52	432.2
409	A9-M-B16	1.76	410.1
410	A9-M-B9	1.56	396.1
411	A10-M-B44	1.57	386.18
412	A10-M-B29	1.45	332.13
413	A10-M-B11	1.59	372.16
414	A10-M-B18	1.57	360.14

10

20

30

40

【表 10 - 10】

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
415	A10-M-B14	1.53	432.18
416	A25-M-B29	1.52	346.15
417	A25-M-B11	1.68	386.18
418	A25-M-B14	1.59	446.2
419	A25-M-B9	1.64	410.14
420	A27-M-B32	1.09	401.19
421	A27-M-B4	1.28	447.21
422	A27-M-B44	1.15	401.19
423	A27-M-B29	0.98	347.14
424	A27-M-B33	1.12	363.21
425	A27-M-B11	1.12	387.17
426	A27-M-B17	1.17	391.12
427	A27-M-B14	1.07	447.2
428	A27-M-B16	1.27	425.1
429	A27-M-B9	1.12	411.1
430	A5-M-B15	1.54	446.1
431	A5-M-B12	1.46	426.1
432	A5-M-B43	1.53	438.1
433	A5-M-B22	1.47	410.1
434	A14-M-B12	1.62	394.1
435	A14-M-B43	1.67	406.1
436	A14-M-B22	1.62	378.1
437	A34-M-B15	1.64	430.1
438	A34-M-B12	1.54	410.1

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
439	A34-M-B43	1.6	422.1
440	A34-M-B22	1.57	394.1
441	A7-M-B12	1.54	410.1
442	A7-M-B15	1.64	430.1
443	A7-M-B43	1.61	422.1
444	A7-M-B22	1.56	394.1
445	A9-M-B15	1.69	414.1
446	A9-M-B12	1.59	394.1
447	A9-M-B43	1.65	406.1
448	A9-M-B27	1.61	348.2
449	A9-M-B22	1.6	378.1
450	A10-M-B15	1.71	414.1
451	A10-M-B12	1.61	394.1
452	A10-M-B43	1.67	406.1
453	A10-M-B22	1.63	378.1
454	A25-M-B15	1.78	428.1
455	A25-M-B43	1.75	420.1
456	A25-M-B22	1.71	392.2
457	A27-M-B15	1.24	429.1
458	A27-M-B43	1.24	421.1
459	A27-M-B22	1.14	393.1
460	A5-M-B38	1.46	402.2
461	A5-M-B20	1.49	410.1
462	A5-M-B24	1.42	399.1

10

20

30

40

【表 10 - 11】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
463	A5-M-B28	1.44	392.1
464	A5-M-B13	1.43	410.1
465	A5-M-B42	1.25	370.1
466	A5-M-B6	1.45	446.2
467	A5-M-B35	1.39	394.1
468	A14-M-B24	1.58	367.2
469	A14-M-B28	1.6	360.1
470	A14-M-B13	1.58	378.1
471	A14-M-B21	1.69	410.1
472	A14-M-B42	1.42	338.1
473	A14-M-B6	1.59	414.2
474	A14-M-B35	1.55	362.1
475	A34-M-B20	1.59	394.1
476	A34-M-B24	1.51	383.1
477	A34-M-B13	1.52	376.1
478	A34-M-B13	1.51	394.1
479	A34-M-B21	1.62	426.1
480	A34-M-B42	1.35	354.1
481	A34-M-B6	1.53	430.2
482	A34-M-B35	1.49	378.1
483	A7-M-B20	1.57	394.1
484	A7-M-B24	1.5	383.1
485	A7-M-B28	1.52	376.1
486	A7-M-B13	1.49	394.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
487	A7-M-B21	1.59	426.1
488	A7-M-B42	1.34	354.1
489	A7-M-B6	1.52	430.2
490	A9-M-B38	1.58	370.2
491	A9-M-B39	1.53	322.2
492	A9-M-B20	1.62	378.1
493	A9-M-B24	1.54	367.2
494	A9-M-B26	1.55	342.2
495	A9-M-B28	1.57	360.1
496	A9-M-B13	1.56	378.1
497	A9-M-B21	1.65	410.1
498	A9-M-B42	1.39	338.1
499	A9-M-B6	1.58	414.2
500	A9-M-B35	1.53	362.1
501	A10-M-B20	1.65	378.1
502	A10-M-B28	1.57	360.1
503	A10-M-B13	1.55	378.1
504	A10-M-B21	1.67	410.1
505	A10-M-B6	1.58	414.2
506	A25-M-B40	1.72	414.2
507	A25-M-B20	1.72	392.2
508	A25-M-B24	1.64	381.2
509	A25-M-B26	1.64	356.2
510	A25-M-B28	1.67	374.2

10

20

30

40



【表 10 - 12】

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
511	A25-M-B13	1.64	392.2
512	A25-M-B42	1.47	352.2
513	A25-M-B6	1.65	428.2
514	A27-M-B39	1.07	337.2
515	A27-M-B20	1.18	393.1
516	A27-M-B24	1.09	382.2
517	A27-M-B28	1.09	375.2
518	A27-M-B42	0.93	353.2
519	A27-M-B6	1.14	429.2
520	A27-M-B35	1.09	377.1
521	A30-M-B2	1.35	312.1
522	A30-M-B37	1.71	394.2
523	A30-M-B36	1.47	340.1
524	A30-M-B3	1.47	340.1
525	A30-M-B8	1.6	418.2
526	A30-M-B41	1.4	342.1
527	A30-M-B23	1.51	352.1
528	A3-M-B37	1.72	406.2
529	A3-M-B19	1.49	350.2
530	A3-M-B3	1.48	352.2
531	A3-M-B8	1.64	430.2
532	A3-M-B25	1.59	378.2
533	A3-M-B41	1.44	354.2
534	A3-M-B23	1.54	364.2

エン ト リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
535	A8-M-B37	1.61	380.2
536	A8-M-B31	1.45	404.1
537	A8-M-B36	1.37	326.1
538	A8-M-B19	1.35	324.1
539	A8-M-B3	1.37	326.1
540	A8-M-B8	1.53	404.1
541	A8-M-B25	1.46	352.1
542	A8-M-B41	1.29	328.1
543	A8-M-B23	1.4	338.1
544	A33-M-B37	1.71	418.2
545	A33-M-B36	1.49	364.1
546	A33-M-B3	1.49	364.1
547	A33-M-B8	1.6	442.1
548	A33-M-B25	1.57	390.1
549	A20-M-B34	1.54	356.2
550	A20-M-B2	1.31	280.1
551	A20-M-B37	1.67	362.2
552	A20-M-B36	1.45	308.2
553	A20-M-B19	1.43	306.2
554	A20-M-B3	1.46	308.2
555	A20-M-B8	1.61	386.2
556	A20-M-B25	1.54	334.2
557	A20-M-B41	1.37	310.2
558	A20-M-B23	1.48	320.2

10

20

30

40

【表 10 - 13】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
559	A4-M-B2	1.21	288.1
560	A4-M-B37	1.59	370.2
561	A4-M-B31	1.44	394.1
562	A4-M-B36	1.35	316.1
563	A4-M-B19	1.33	314.1
564	A4-M-B3	1.35	316.1
565	A4-M-B8	1.47	394.1
566	A4-M-B25	1.44	342.1
567	A4-M-B41	1.26	318.1
568	A4-M-B23	1.38	328.1
569	A13-M-B2	1.23	288.1
570	A13-M-B37	1.61	370.2
571	A13-M-B8	1.53	394.1
572	A13-M-B41	1.29	318.1
573	A13-M-B23	1.41	328.1
574	A21-M-B2	1.21	300.1
575	A21-M-B37	1.57	382.2
576	A21-M-B19	1.31	326.1
577	A21-M-B3	1.34	328.1
578	A21-M-B8	1.5	406.2
579	A21-M-B25	1.43	354.2
580	A21-M-B41	1.25	330.1
581	A21-M-B23	1.35	340.1
582	A30-M-B29	1.44	364.1

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
583	A30-M-B33	1.58	380.2
584	A30-M-B14	1.52	464.2
585	A30-M-B10	1.61	434.2
586	A30-M-B9	1.55	428.1
587	A3-M-B32	1.53	430.2
588	A3-M-B4	1.71	476.2
589	A3-M-B29	1.46	376.2
590	A3-M-B33	1.6	392.2
591	A3-M-B11	1.61	416.2
592	A3-M-B17	1.65	420.1
593	A3-M-B14	1.54	476.2
594	A3-M-B16	1.79	454.1
595	A3-M-B10	1.62	446.2
596	A3-M-B9	1.59	440.2
597	A8-M-B32	1.43	404.1
598	A8-M-B4	1.61	450.2
599	A8-M-B44	1.48	404.1
600	A8-M-B33	1.49	366.2
601	A8-M-B11	1.5	390.1
602	A8-M-B17	1.54	394.1
603	A8-M-B14	1.42	450.1
604	A8-M-B16	1.66	428
605	A8-M-B10	1.5	420.1
606	A8-M-B9	1.47	414.1

10

20

30

40

【表 10 - 14】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
607	A33-M-B4	1.69	488.2
608	A33-M-B44	1.57	442.1
609	A33-M-B29	1.44	388.08
610	A33-M-B33	1.58	404.15
611	A33-M-B14	1.52	488.14
612	A33-M-B10	1.6	458.12
613	A33-M-B9	1.56	452.08
614	A20-M-B32	1.5	386.18
615	A20-M-B4	1.68	432.2
616	A20-M-B44	1.55	386.18
617	A20-M-B29	1.42	332.13
618	A20-M-B17	1.62	376.11
619	A20-M-B14	1.5	432.18
620	A20-M-B16	1.76	410.07
621	A20-M-B9	1.55	396.12
622	A4-M-B32	1.41	394.13
623	A4-M-B4	1.59	440.15
624	A4-M-B29	1.31	340.08
625	A4-M-B33	1.47	356.15
626	A4-M-B14	1.4	440.13
627	A4-M-B9	1.44	404.1
628	A13-M-B44	1.48	394.1
629	A13-M-B29	1.34	340.1
630	A13-M-B11	1.5	380.1

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
631	A13-M-B17	1.53	384.1
632	A13-M-B14	1.42	440.1
633	A13-M-B9	1.47	404.1
634	A21-M-B32	1.39	406.2
635	A21-M-B4	1.56	452.2
636	A21-M-B44	1.45	406.2
637	A21-M-B29	1.3	352.1
638	A21-M-B33	1.45	368.2
639	A21-M-B11	1.46	392.1
640	A21-M-B17	1.5	396.1
641	A21-M-B14	1.39	452.2
642	A21-M-B10	1.46	422.1
643	A21-M-B9	1.43	416.1
644	A30-M-B15	1.7	446.1
645	A30-M-B22	1.62	410.1
646	A3-M-B15	1.72	458.1
647	A3-M-B43	1.7	450.2
648	A3-M-B27	1.65	392.2
649	A3-M-B22	1.64	422.2
650	A8-M-B15	1.59	432.1
651	A8-M-B43	1.57	424.1
652	A8-M-B27	1.51	366.2
653	A8-M-B22	1.51	396.1
654	A33-M-B15	1.69	470.1

10

20

30

40

【表 10 - 15】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
655	A33-M-B43	1.66	462.1
656	A33-M-B22	1.61	434.1
657	A20-M-B15	1.68	414.1
658	A20-M-B12	1.58	394.1
659	A20-M-B43	1.65	406.1
660	A20-M-B27	1.6	348.2
661	A20-M-B1	1.64	539.2
662	A20-M-B22	1.6	378.1
663	A4-M-B15	1.58	422.1
664	A4-M-B12	1.47	402.1
665	A4-M-B22	1.49	386.1
666	A13-M-B15	1.59	422.1
667	A13-M-B43	1.57	414.1
668	A13-M-B22	1.51	386.1
669	A21-M-B15	1.56	434.1
670	A21-M-B43	1.54	426.1
671	A21-M-B22	1.47	398.1
672	A30-M-B13	1.56	410.1
673	A30-M-B42	1.39	370.1
674	A30-M-B6	1.57	446.2
675	A3-M-B38	1.63	414.2
676	A3-M-B39	1.57	366.2
677	A3-M-B20	1.66	422.2
678	A3-M-B24	1.59	411.2

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
679	A3-M-B26	1.59	386.2
680	A3-M-B28	1.61	404.2
681	A3-M-B13	1.59	422.2
682	A3-M-B21	1.71	454.1
683	A3-M-B42	1.42	382.2
684	A3-M-B6	1.61	458.2
685	A3-M-B35	1.57	406.2
686	A8-M-B38	1.49	388.1
687	A8-M-B20	1.53	396.1
688	A8-M-B24	1.45	385.1
689	A8-M-B28	1.47	378.1
690	A8-M-B13	1.45	396.1
691	A8-M-B21	1.58	428
692	A8-M-B42	1.27	356.1
693	A8-M-B6	1.47	432.1
694	A8-M-B35	1.43	380.1
695	A33-M-B20	1.63	434.1
696	A33-M-B24	1.55	423.1
697	A33-M-B28	1.58	416.1
698	A33-M-B13	1.56	434.1
699	A33-M-B42	1.39	394.1
700	A33-M-B6	1.57	470.1
701	A20-M-B38	1.58	370.2
702	A20-M-B39	1.52	322.2

10

20

30

40

【表 10 - 16】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
703	A20-M-B20	1.62	378.1
704	A20-M-B24	1.54	367.2
705	A20-M-B26	1.54	342.2
706	A20-M-B28	1.56	360.1
707	A20-M-B13	1.54	378.1
708	A20-M-B42	1.36	338.1
709	A20-M-B6	1.56	414.2
710	A20-M-B35	1.51	362.1
711	A4-M-B38	1.48	378.1
712	A4-M-B39	1.41	330.1
713	A4-M-B26	1.43	350.1
714	A4-M-B28	1.46	368.1
715	A4-M-B13	1.43	386.1
716	A4-M-B21	1.55	418
717	A4-M-B42	1.25	346.1
718	A4-M-B6	1.46	422.1
719	A13-M-B13	1.46	386.1
720	A13-M-B6	1.48	422.1
721	A21-M-B38	1.46	390.2
722	A21-M-B20	1.49	398.1
723	A21-M-B24	1.42	387.1
724	A21-M-B28	1.44	380.1
725	A21-M-B13	1.42	398.1
726	A21-M-B42	1.24	358.1

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
727	A21-M-B6	1.44	434.1
728	A21-M-B35	1.4	382.1
729	A38-M-B15	1.53	392
730	A38-M-B22	1.44	356.1
731	A37-M-B15	1.54	416.1
732	A37-M-B43	1.52	408.1
733	A37-M-B27	1.45	350.2
734	A37-M-B22	1.45	380.1
735	A22-M-B15	1.63	400.1
736	A22-M-B43	1.59	392.1
737	A22-M-B27	1.54	334.2
738	A22-M-B22	1.54	364.1
739	A35-M-B15	1.55	386.1
740	A35-M-B43	1.53	378.1
741	A35-M-B27	1.46	320.2
742	A35-M-B22	1.46	350.1
743	A39-M-B22	1.42	356.1
744	A19-M-B15	1.54	416.1
745	A19-M-B43	1.53	408.1
746	A19-M-B27	1.46	350.2
747	A19-M-B1	1.53	541.2
748	A19-M-B22	1.46	380.1
749	A26-M-B15	1.56	404.1
750	A26-M-B43	1.54	396.1

10

20

30

40

【表 10 - 17】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
751	A26-M-B22	1.48	368.1
752	A28-M-B22	1.45	380.1
753	A28-M-B2	1.17	282.1
754	A28-M-B37	1.56	364.2
755	A28-M-B36	1.31	310.2
756	A28-M-B19	1.28	308.1
757	A28-M-B30	1.24	296.1
758	A28-M-B3	1.31	310.2
759	A28-M-B8	1.49	388.2
760	A28-M-B25	1.41	336.2
761	A28-M-B41	1.22	312.1
762	A26-M-B34	1.44	346.1
763	A26-M-B2	1.2	270.1
764	A26-M-B37	1.59	352.2
765	A26-M-B31	1.43	376.1
766	A26-M-B36	1.34	298.1
767	A26-M-B19	1.32	296.1
768	A26-M-B30	1.27	284.1
769	A26-M-B3	1.34	298.1
770	A26-M-B8	1.52	376.1
771	A26-M-B25	1.44	324.1
772	A26-M-B41	1.25	300.1
773	A19-M-B34	1.42	358.2
774	A19-M-B2	1.18	282.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
775	A19-M-B37	1.57	364.2
776	A19-M-B36	1.32	310.2
777	A19-M-B19	1.3	308.1
778	A19-M-B30	1.25	296.1
779	A19-M-B3	1.32	310.2
780	A19-M-B8	1.49	388.2
781	A19-M-B25	1.42	336.2
782	A19-M-B41	1.23	312.1
783	A39-M-B2	1.14	258.1
784	A39-M-B37	1.52	340.1
785	A39-M-B36	1.28	286.1
786	A39-M-B19	1.25	284.1
787	A39-M-B30	1.21	272.1
788	A39-M-B3	1.28	286.1
789	A39-M-B8	1.46	364.1
790	A39-M-B25	1.39	312.1
791	A35-M-B2	1.18	252.1
792	A35-M-B37	1.57	334.2
793	A35-M-B36	1.33	280.1
794	A35-M-B19	1.29	278.1
795	A35-M-B30	1.25	266.1
796	A35-M-B3	1.32	280.1
797	A35-M-B8	1.5	358.2
798	A35-M-B25	1.43	306.2

10

20

30

40

【表 10 - 18】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
799	A35-M-B41	1.23	282.1
800	A22-M-B34	1.49	342.2
801	A22-M-B2	1.27	266.1
802	A22-M-B37	1.64	348.2
803	A22-M-B36	1.4	294.2
804	A22-M-B19	1.37	292.1
805	A22-M-B30	1.33	280.1
806	A22-M-B3	1.4	294.2
807	A22-M-B8	1.57	372.2
808	A22-M-B25	1.5	320.2
809	A22-M-B41	1.32	296.1
810	A37-M-B2	1.18	282.1
811	A37-M-B37	1.55	364.2
812	A37-M-B36	1.31	310.2
813	A37-M-B19	1.29	308.1
814	A37-M-B30	1.24	296.1
815	A37-M-B3	1.31	310.2
816	A37-M-B8	1.49	388.2
817	A37-M-B25	1.41	336.2
818	A37-M-B41	1.22	312.1
819	A38-M-B2	1.14	258.1
820	A38-M-B37	1.54	340.1
821	A38-M-B36	1.29	286.1
822	A38-M-B19	1.27	284.1

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
823	A38-M-B3	1.29	286.1
824	A38-M-B8	1.47	364.1
825	A38-M-B25	1.39	312.1
826	A38-M-B41	1.2	288.1
827	A28-M-B23	1.36	322.2
828	A28-M-B32	1.42	388.2
829	A28-M-B4	1.6	434.18
830	A28-M-B29	1.33	334.11
831	A28-M-B33	1.48	350.2
832	A26-M-B23	1.39	310.13
833	A26-M-B32	1.44	376.1
834	A26-M-B4	1.64	422.16
835	A26-M-B44	1.51	376.14
836	A26-M-B29	1.36	322.1
837	A26-M-B33	1.52	338.2
838	A19-M-B23	1.37	322.2
839	A19-M-B32	1.43	388.2
840	A19-M-B4	1.62	434.2
841	A19-M-B5	1.57	386.18
842	A19-M-B44	1.49	388.16
843	A19-M-B29	1.34	334.11
844	A19-M-B33	1.49	350.18
845	A19-M-B7	1.39	324.16
846	A39-M-B23	1.33	298.09

10

20

30

40

【表 10 - 19】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
847	A39-M-B32	1.4	364.1
848	A39-M-B4	1.59	410.12
849	A39-M-B44	1.46	364.1
850	A39-M-B29	1.3	310.06
851	A39-M-B33	1.46	326.12
852	A35-M-B23	1.37	292.14
853	A35-M-B4	1.62	404.17
854	A35-M-B44	1.49	358.15
855	A35-M-B29	1.34	304.1
856	A35-M-B7	1.39	294.15
857	A22-M-B23	1.45	306.15
858	A22-M-B4	1.68	418.18
859	A22-M-B44	1.56	372.16
860	A22-M-B29	1.41	318.12
861	A22-M-B33	1.57	334.18
862	A37-M-B23	1.36	322.15
863	A37-M-B32	1.42	388.16

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
864	A37-M-B4	1.61	434.18
865	A37-M-B44	1.48	388.16
866	A37-M-B29	1.33	334.11
867	A37-M-B33	1.47	350.18
868	A38-M-B23	1.35	298.09
869	A38-M-B32	1.4	364.1
870	A38-M-B4	1.6	410.12
871	A38-M-B44	1.47	364.1
872	A38-M-B29	1.31	310.06

## 【実施例 7】

N-イソプロピル-N'-[6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレア

先に記載した方法によって得られた、6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンを有するトリチル-樹脂を充填した「ミニブロック」リアクター(Bohdan)で反応を行った。

## 【0252】

6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン(1.2 mmol/g)を有する樹脂(70 mg)に、ピリジン(2 ml)中のイソプロピル イソシアネート(0.2 mmol)を添加した。反応混合物を、55℃で48時間振盪した。

## 【0253】

樹脂を以下のように洗浄した：

5 × a) 1 ml DFM ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

得られた6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンのイミドは、単離されるか、又は水溶性のアンモニアのような適切な塩基を用いてアミドに転換され得る。アンモニア処理は、樹脂からの切断前又は切断後に行われることができる：



水溶性の $\text{NH}_4\text{OH}$  (20%)を氷冷ジオキサンに溶解し、アンモニア/ジオキサン溶液1:4 V/Vを得た。この溶液を適切なリアクターに加え、これを密封し、55℃で48時間動揺させた。次いで樹脂を洗浄した

5 × a) 1 ml DMF; b) 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$

5 × a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DCM

5 × a) 1 ml DCM

切断は、以下のように行った：

1 × 0.5 ml 20% TFA/DCM 5 分。

【 0 2 5 4 】

4 × 0.2 ml 20% TFA/DCM 2 分。

【 0 2 5 5 】

切断溶液を混合し、次いで乾燥した。固体は、ジメチルスルホキシド中に取り、ろ過して粒子物質を除去した。清澄なDMSO溶液は機器1（上記参照）を用いる逆相HPLC（C-18）の準備に供された。

【 0 2 5 6 】

生成物画分が捕集され、生成物を含むそれらは貯蔵された。次いで、溶媒を蒸発させて、乾燥N-イソプロピル-N'-[6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレアを乾燥粉末として得た。HPLC 室温（方法I）：5.61； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.33$

切断溶液は混合し、次いで乾燥させた。

【 0 2 5 7 】

6-アリール-1H-インダゾール-3-アミン誘導体（6-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンのための方法によって得られる）から開始される、類似した方法によって、以下の生成物を樹脂から切断した：

エチル N-([6-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノカルボニル)グリシネート (glycinate)

HPLC 室温（方法 1）；5.26； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369.29$

N-エチル-N'-[6-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.14； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.33$

N-[6-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]-N'-プロピルウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.66； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.33$

N-3-[3-((2-メトキシフェニル)アミノ)カルボニルアミノ]-1H-インダゾール-6-イル]フェニルアセトアミド

HPLC 室温（方法 1）；5.57； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.28$

エチルN-([6-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1H-インダゾール-3-イルアミノ)カルボニル]グリシネート

HPLC 室温（方法 I）；4.17； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.3$

エチルN-([6-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノカルボニル)グリシネート

HPLC 室温（方法 I）；5.45； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.28$

N-[6-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]-N'-プロピルウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.88； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.35$

N-[6-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]-N'-イソプロピルウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.7； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.35$

エチルN-([6-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノカルボニル)グリシネート

HPLC 室温（方法 I）；5.33； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.28$

N-エチル-N'-[6-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.21； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.34$

N-[6-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]-N'-プロピルウレア

HPLC 室温（方法 I）；5.76； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.35$

10

20

30

40

50

N-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル-N'-イソプロピルウレア

HPLC 室温 (方法 I) : 4.17 ;  $[M+H]^+ = 325.33$

N-エチル-N'-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イルウレア

HPLC 室温 (方法 I) : 3.7 ;  $[M+H]^+ = 311.31$

N-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-インダゾール-3-イル-N'-プロピルウレア

HPLC 室温 (方法 I) : 4.48 ;  $[M+H]^+ = 325.33$

【実施例 8】

N-ブチル-N'-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレア

先に記載した方法によって得られた、6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンを有するトリチル-樹脂を充填した「ミニブロック」リアクター(Bohdan)で反応を行った。

【0258】

無水DCM(100 ml)中の樹脂(9.0 g, 0.7 mmol/g, 6.3 mmol)に、トリエチルアミン(6.363 g, 63.0 mmol)及びフェニルクロロホルメート(9.860 g, 63 mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間振盪し、濾過して樹脂を単離した。続いて樹脂を、DMF (50 ml), DCM (50 ml), DMF (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml), TBME (50 ml x 2)で洗浄し、真空中で乾燥して樹脂に結合したフェニルカルバメート(9.90 g, > 100 % 回収)を得た。無水DCM (1 ml)中の75 mgの該樹脂(75 mg, 0.0525 mmol)を、n-ブチルアミン(38.4 mg, 0.525 mmol)に添加した。反応混合物を室温で72時間振盪し、次いで、濾過して単離した。続いて樹脂を、DMF (1 ml), DCM (1 ml), DMF (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml), TBME (1 ml x 2)で洗浄し、真空中で乾燥させて樹脂に結合したウレアを得た。

【0259】

切断は以下のように行った：

1 x 0.5 ml 20% TFA/DCM 5分。

【0260】

4 x 0.2 ml 20% TFA/DCM 2分。

【0261】

切断溶液を混合し、次いで乾燥させた。固体は、ジメチルスルホキシド中に取り、濾過して粒子物質を除去した。清澄なDMSO溶液は機器1(上記参照)を用いる逆相HPLC(C-18)の準備に供された。

【0262】

生成物画分が捕集され、生成物を含むそれらは貯蔵された。次いで、溶媒を蒸発させて、乾燥N-ブチル-N'-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル]ウレアを乾燥粉末として得た。HPLC 室温 (方法 II) : 1.43 ;  $[M+H]^+ = 327$

同様の方法で、以下の化合物を合成した。

【0263】

同様の方法(実施例8)で進めることによって、176の生成物を平行して合成し、以前に示したように、表XIにコードした；関連するHPLC保持時間(方法II)及び実験的に発見された $[M+H]^+$ が報告される。

【表 1 1 - 1】

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
1	A28-M-C3	1.31	351.2
2	A28-M-C21	1.39	339.2
3	A28-M-C15	1.08	396.2
4	A28-M-C13	1.09	391.2
5	A28-M-C8	1.25	367.2
6	A28-M-C9	1.44	387.2
7	A28-M-C12	1.5	401.2
8	A28-M-C22	1.32	325.2

エント リー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
9	A28-M-C16	1.38	339.2
10	A28-M-C7	1.33	337.2
11	A28-M-C24	1.09	394.2
12	A19-M-C3	1.32	351.2
13	A19-M-C21	1.4	339.2
14	A19-M-C15	1.09	396.2
15	A19-M-C13	1.09	391.2
16	A19-M-C5	1.02	352.2

【表 1 1 - 2】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
17	A19-M-C8	1.27	367.2
18	A19-M-C9	1.45	387.2
19	A19-M-C12	1.51	401.2
20	A19-M-C16	1.39	339.2
21	A19-M-C7	1.34	337.2
22	A19-M-C24	1.11	394.2
23	A39-M-C3	1.27	327.1
24	A39-M-C15	1.05	372.1
25	A39-M-C13	1.06	367.1
26	A39-M-C5	0.98	328.1
27	A39-M-C8	1.22	343.1
28	A39-M-C9	1.44	363.1
29	A39-M-C12	1.48	377.1
30	A39-M-C22	1.29	301.1
31	A39-M-C16	1.35	315.1
32	A39-M-C7	1.3	313.1
33	A39-M-C24	1.07	370.2
34	A22-M-C3	1.39	335.2
35	A22-M-C21	1.47	323.2
36	A22-M-C15	1.15	380.2
37	A22-M-C13	1.17	375.2
38	A22-M-C5	1.08	336.2
39	A22-M-C12	1.59	385.2
40	A22-M-C22	1.4	309.2
41	A22-M-C16	1.47	323.2
42	A22-M-C7	1.42	321.2
43	A22-M-C24	1.17	378.2
44	A37-M-C21	1.39	339.2
45	A37-M-C15	1.08	396.2
46	A37-M-C13	1.09	391.2
47	A37-M-C5	1.02	352.2
48	A37-M-C8	1.26	367.2
49	A37-M-C9	1.45	387.2
50	A37-M-C12	1.5	401.2
51	A37-M-C22	1.32	325.2
52	A37-M-C16	1.39	339.2

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
53	A37-M-C7	1.34	337.2
54	A37-M-C24	1.11	394.2
55	A15-M-C3	1.39	335.2
56	A15-M-C21	1.48	323.2
57	A15-M-C15	1.16	380.2
58	A15-M-C13	1.17	375.2
59	A15-M-C5	1.09	336.2
60	A15-M-C9	1.53	371.2
61	A15-M-C22	1.41	309.2
62	A15-M-C16	1.47	323.2
63	A15-M-C24	1.17	378.2
64	A32-M-C3	1.11	378.2
65	A32-M-C21	1.19	366.2
66	A32-M-C15	0.9	423.2
67	A32-M-C13	0.92	418.2
68	A32-M-C8	1.05	394.2
69	A32-M-C9	1.25	414.2
70	A32-M-C12	1.32	428.2
71	A32-M-C22	1.11	352.2
72	A32-M-C7	1.13	364.2
73	A32-M-C24	0.92	421.2
74	A28-M-C19	1.39	365.2
75	A28-M-C25	1.01	366.2
76	A28-M-C33	1.16	408.2
77	A28-M-C27	1.06	340.2
78	A28-M-C28	1.04	326.2
79	A28-M-C35	1.07	367.2
80	A28-M-C36	1.12	341.2
81	A28-M-C11	1.08	388.2
82	A28-M-C14	1.12	394.2
83	A28-M-C2	1.21	337.2
84	A28-M-C32	1.09	368.2
85	A28-M-C30	1.09	394.2
86	A19-M-C19	1.41	365.2
87	A19-M-C25	1.03	366.2
88	A19-M-C33	1.17	408.2

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
89	A19-M-C35	1.11	367.2
90	A19-M-C36	1.15	341.2
91	A19-M-C11	1.12	388.2
92	A19-M-C14	1.15	394.2
93	A19-M-C2	1.23	337.2
94	A19-M-C32	1.13	368.2
95	A19-M-C30	1.12	394.2
96	A39-M-C19	1.37	341.1
97	A39-M-C25	1.01	342.1
98	A39-M-C33	1.15	384.1
99	A39-M-C27	1.06	316.1
100	A39-M-C28	1.04	302.1
101	A39-M-C35	1.07	343.1
102	A39-M-C36	1.11	317.1
103	A39-M-C11	1.08	364.1
104	A39-M-C14	1.12	370.2
105	A39-M-C2	1.19	313.1
106	A39-M-C32	1.09	344.1
107	A39-M-C30	1.08	370.1
108	A22-M-C19	1.48	349.2
109	A22-M-C25	1.12	350.2
110	A22-M-C33	1.25	392.2
111	A22-M-C27	1.16	324.2
112	A22-M-C28	1.14	310.2
113	A22-M-C35	1.18	351.2
114	A22-M-C36	1.23	325.2
115	A22-M-C11	1.18	372.2
116	A22-M-C14	1.23	378.2
117	A22-M-C2	1.3	321.2
118	A22-M-C32	1.2	352.2
119	A22-M-C30	1.19	378.2
120	A37-M-C19	1.4	365.2
121	A37-M-C25	1.05	366.2
122	A37-M-C33	1.18	408.2
123	A37-M-C27	1.1	340.2
124	A37-M-C28	1.08	326.2

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
125	A37-M-C35	1.11	367.2
126	A37-M-C36	1.15	341.2
127	A37-M-C11	1.12	388.2
128	A37-M-C14	1.15	394.2
129	A37-M-C2	1.22	337.2
130	A37-M-C32	1.12	368.2
131	A37-M-C30	1.11	394.2
132	A38-M-C28	1.04	302.1
133	A15-M-C19	1.48	349.2
134	A15-M-C25	1.12	350.2
135	A15-M-C33	1.25	392.2
136	A15-M-C27	1.16	324.2
137	A15-M-C28	1.14	310.2
138	A15-M-C35	1.18	351.2
139	A15-M-C36	1.22	325.2
140	A15-M-C11	1.19	372.2
141	A15-M-C14	1.23	378.2
142	A15-M-C2	1.3	321.2
143	A15-M-C32	1.19	352.2
144	A15-M-C30	1.18	378.2
145	A32-M-C19	1.21	392.2
146	A32-M-C33	1	435.2
147	A32-M-C27	0.91	367.2
148	A32-M-C28	0.9	353.2
149	A32-M-C35	0.93	394.2
150	A32-M-C36	0.96	368.2
151	A32-M-C11	0.93	415.2
152	A32-M-C14	0.96	421.2
153	A32-M-C32	0.94	395.2
154	A28-M-C26	1.23	355.2
155	A28-M-C20	1.39	365.2
156	A28-M-C4	1.07	429.2
157	A28-M-C1	1.53	441.2
158	A28-M-C23	1.13	394.2
159	A28-M-C31	1.19	446.2
160	A28-M-C10	1.39	393.1

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
161	A28-M-C34	1.1	395.2
162	A28-M-C6	1.27	369.1
163	A19-M-C26	1.25	355.2
164	A19-M-C20	1.4	365.2
165	A19-M-C17	1.45	353.2
166	A19-M-C4	1.09	429.2
167	A19-M-C1	1.56	441.2
168	A19-M-C29	1.26	450.2
169	A19-M-C18	1.47	379.2
170	A19-M-C23	1.14	394.2

エントリー	化合物	室温 (分)	[M+H] <sup>+</sup>
171	A19-M-C31	1.22	446.2
172	A19-M-C10	1.42	393.1
173	A19-M-C34	1.12	395.2
174	A19-M-C6	1.29	369.1
175	A39-M-C26	1.2	331.1
176	A39-M-C20	1.34	341.1

10

## 【実施例 9】

N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-3-クロロプロパン-1-スルホンアミド

20

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミンを有するトリチル-樹脂を充填した「ミニブロック」リアクター(Bohdan)で反応を行った。6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン(1.2 mmol/g)を有する樹脂(12.5 mg)に、ピリジン(2 ml)中の塩化3-クロロプロパンスルホニル(0.2 Mol)を加えた。反応混合物を 5 5 で 2 4 時間振盪した。

## 【0 2 6 4】

樹脂を以下のように洗浄した：

5 × 1 ml DMF

得られた6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミンのイミドは単離されるか、又はTHE中のフッ化テトラブチルアンモニウム(0.5 M)を用いてアミドに転化されうる(16時間)。

## 【0 2 6 5】

30

樹脂は次いで洗浄した

5 × DCM中10% 酢酸

5 × a) 1 ml DMF ; b) 1 ml H<sub>2</sub>O

5 × a) 1 ml MeOH ; b) 1 ml DCM

5 × a) 1 ml DCM

切断は以下のように行った：

1 × 0.5 ml 20% TFA/DCM 5 分。

## 【0 2 6 6】

4 × 0.2 ml 20% TFA/DCM 2 分。

## 【0 2 6 7】

40

切断溶液を混合し、次いで乾燥させた。

## 【0 2 6 8】

HPLC 室温 (方法 1) 5.56 ; [M-H]<sup>+</sup> = 354.1

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミンから開始される、同様の方法によって、以下の生成物を樹脂から切断した。

## 【0 2 6 9】

N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド

HPLC 室温 (方法 1) 5.25 ; [M+H]<sup>+</sup> = 359.89 ; [M-H]<sup>-</sup> = 357.98

N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

HPLC 室温 (方法 1) 6.0 ; [M+H]<sup>+</sup> = 367.93 ; [M-H]<sup>-</sup> = 366.04

50

N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)-1-[(1R, 4S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル]メタンスルホンアミド

HPLC 室温 (方法 1) 6.12 ;  $[M+H]^+ = 428.02$  ;  $[M-H]^- = 426.13$

4-アセチル-N-(6-ブロモ-1H-インダゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

HPLC 室温 (方法 1) 6.12 ;  $[M+H]^+ = 395, 436$  ( $M+1+MeCN$ )<sup>+</sup>。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>C 0 7 D 409/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 409/12	
<b>C 0 7 D 409/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 409/14	
<b>C 0 7 D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12	
<b>C 0 7 D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 417/14	
<b>C 4 0 B 40/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 4 0 B 40/04	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ブリル、ボルフガング

イタリア国、エムアイ、アイ - 2 0 0 2 0 ケサテ、ピア・プッチーニ 1 3 エー

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 3 0 7 1 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 5 - 5 1 6 9 2 7 ( J P , A )

特開平 0 8 - 0 2 2 1 0 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 231/00-417/14

CA/REGISTRY(STN)