

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5480619号
(P5480619)

(45) 発行日 平成26年4月23日 (2014. 4. 23)

(24) 登録日 平成26年2月21日 (2014. 2. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 233/90 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4164 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

C O 7 D 233/90 C S P C

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

請求項の数 4 (全 215 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-506740 (P2009-506740)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月18日 (2007. 4. 18)
 (65) 公表番号 特表2009-534404 (P2009-534404A)
 (43) 公表日 平成21年9月24日 (2009. 9. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/066864
 (87) 国際公開番号 W02007/124318
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日 (2007. 11. 1)
 審査請求日 平成22年3月26日 (2010. 3. 26)
 (31) 優先権主張番号 60/793, 694
 (32) 優先日 平成18年4月20日 (2006. 4. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/871, 171
 (32) 優先日 平成18年12月21日 (2006. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

前置審査

最終頁に続く

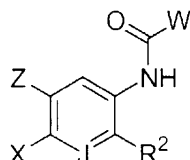
(54) 【発明の名称】 c - f m s キナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



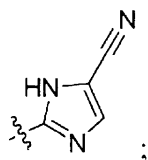
I

10

[式中、

Wは、

【化 1 3】

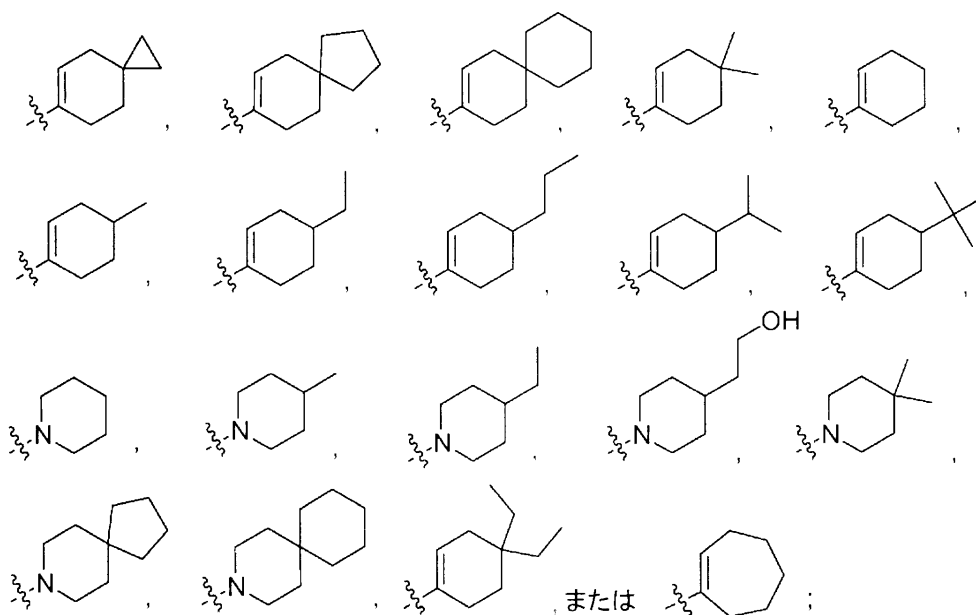


20

であり；

R^2 は

【化14】



10

20

であり；

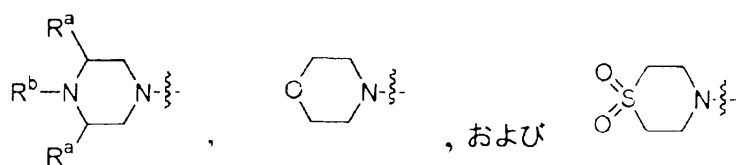
Zは、Hであり；

Jは、CHまたはNであり；

Xは、-C₍₁₋₆₎アルキルR¹またはプロペニル-N A¹A²であり；かつ

R¹は、-S-C(O)C₍₁₋₄₎アルキル、-S-CH₂-4-メトキシフェニルまたは-N A¹A²であり、かつA¹とA²はこれらの結合している窒素と一緒に

【化15】



30

から選択される複素環式環を形成しており；かつ

R^aは、HまたはC₍₁₋₄₎アルキルであり；そして

R^bは、-C₍₁₋₄₎アルキル-OH、-C₍₁₋₄₎アルキル-O-C₍₁₋₄₎アルキル、-C₍₁₋₄₎アルキル-C(O)O-C₍₁₋₄₎アルキル、-C₍₁₋₄₎アルキルC(O)OHまたは-C₍₁₋₄₎アルキルC(O)ONaである]

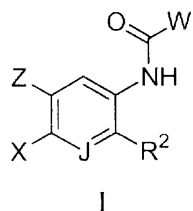
で表される化合物または該化合物の溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式I

40

【化 6 1】

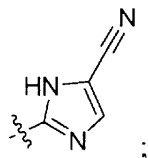


[式中、

Wは、

10

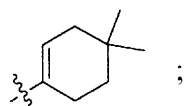
【化 6 2】



であり；

R²は、

【化 6 3】



20

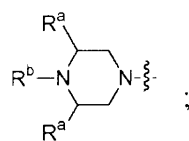
であり；

Zは、Hであり；

Jは、CHまたはNであり；

Xは、-C₍₁₋₆₎アルキルR¹であり；かつR¹は、

【化 6 4】



30

であり；かつ

R^aは、HまたはC₍₁₋₄₎アルキルであり；そして

R^bは、-C₍₁₋₄₎アルキル-OH、-C₍₁₋₄₎アルキル-O-C₍₁₋₄₎アルキル、-C₍₁₋₄₎アルキル-C(O)O-C₍₁₋₄₎アルキル、-C₍₁₋₄₎アルキルC(O)OHまたは-C₍₁₋₄₎アルキルC(O)ONaである]

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

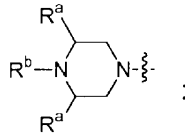
40

【請求項 3】

JがCHであり；

Xが-C₍₁₋₄₎アルキルR¹であり；かつR¹が

【化 6 5】



であり；かつ

R^a が H であり；そして R^b が $-C_{(1-4)}$ アルキル - OH である；

請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物および製薬学的に許容される担体を含有して成る製薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願に対する相互参照】

【0001】

本出願は、2006 年 4 月 20 日付けで出願した米国仮出願の出願番号 60 / 793, 694 および 2006 年 12 月 21 日付けで出願した米国仮出願の出願番号 60 / 871, 171（これらの両方の内容は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる）による優先権を主張するものである。

【技術分野】

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

蛋白質キナーゼは、アデノシンの 5' - 三リン酸塩（ATP）から末端のリン酸塩が蛋白質のチロシン、セリンおよびトレオニン残基が有するヒドロキシ基に移る転移に触媒作用を及ぼすことによってシグナル伝達経路の鍵となる成分として働く酵素である。結果として、蛋白質キナーゼの阻害剤および基質は蛋白質キナーゼ活性化の生理学的因果関係の評価するための価値有るツールである。哺乳動物における正常または変異蛋白質キナーゼの過剰発現または不適切な発現が癌および糖尿病を包含するいろいろな病気の発症に重要な役割を果たしていることが立証されている。

【0004】

蛋白質キナーゼは下記の 2 種類に分類分け可能である：チロシン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ（蛋白質チロシンキナーゼ）およびセリンおよび / またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ（蛋白質セリン / トレオニンキナーゼ）。蛋白質チロシンキナーゼは細胞の増殖および分化の刺激から細胞増殖の阻止に及ぶ範囲の多様な機能を果たす。それらは受容体蛋白質チロシンキナーゼまたは細胞内蛋白質チロシンキナーゼのいずれかとして分類分け可能である。受容体蛋白質チロシンキナーゼは 20 種類のサブファミリーに分配され、それらは細胞外リガンド結合領域および細胞内触媒作用領域を有することに加えて固有のチロシンキナーゼ活性を有する。

【0005】

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

【0006】

インスリン受容体（“IR”）とインスリン様増殖因子 I 受容体（“IGF - 1R”）

は構造および機能的に関係しているが、異なる生物学的効果を及ぼす。I G F - 1 R の過剰発現は乳癌に関係している。

【 0 0 0 7 】

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

【 0 0 0 8 】

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

10

【 0 0 0 9 】

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

【 0 0 1 0 】

細胞内蛋白質チロシンキナーゼはまた非受容体型蛋白質チロシンキナーゼとしても知られる。そのようなキナーゼが 2 4 種類以上同定されかつ 1 1 種類のサブファミリーに分類分けされた。セリン / トレオニン蛋白質キナーゼは、細胞蛋白質チロシンキナーゼと同様に、主に細胞内に存在する。

20

【 0 0 1 1 】

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

【 0 0 1 2 】

【特許文献 1】米国特許第 6, 3 8 3, 7 9 0 号

【特許文献 2】米国特許第 6, 3 4 6, 6 2 5 号

30

【特許文献 3】米国特許第 6, 2 3 5, 7 4 6 号

【特許文献 4】米国特許第 6, 1 0 0, 2 5 4 号

【特許文献 5】P C T 国際出願 W O 0 1 / 4 7 8 9 7

【特許文献 6】P C T 国際出願 W O 0 0 / 2 7 8 2 0

【特許文献 7】P C T 国際出願 W O 0 2 / 0 6 8 4 0 6

【発明の開示】

【 0 0 1 3 】

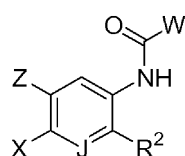
発明の要約

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

40

【 0 0 1 4 】

【化 1】



I

50

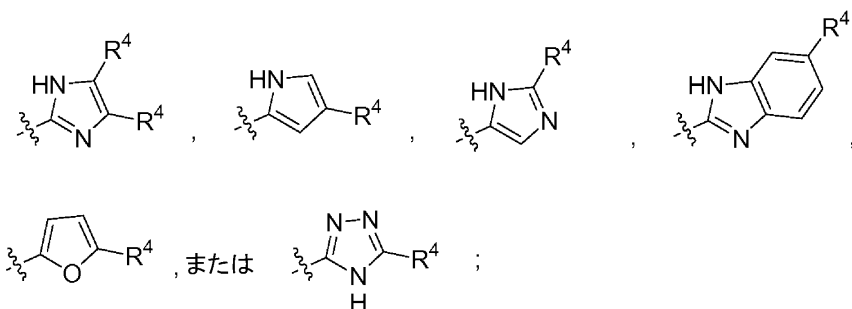
【 0 0 1 5 】

[式中、

Wは、

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 7 】

であり；かつ

各 R^4 は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $SC(1-4)$ アルキル、 $SOC(1-4)$ アルキル、 $SO_2C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-3)$ アルキル、 $-CO_2R^d$ 、 $CONR^eR^f$ 、 $-C-CR^g$ または CN であり；かつ

20

R^d は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^e は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^f は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；そして

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

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

Z は、H、F または CH_3 であり；

J は、CH または N であり；

30

X は、 $-C(1-6)$ アルキル R^1 、アルケニル、プロペニル - NA^1A^2 、 $-CH=CH-CO_2R^a$ (ここで、前記 $CH=CH$ 結合には E および Z 立体化学の両方が含まれる)、 $-C(1-4)$ アルキル R^3R^4 または $-CH_2$ - ヘテロアリール - $-C(1-4)$ アルキル - R^1 であり；かつ

R^1 は、 $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-S-C(O)C(1-4)$ アルキル、 $-S-CH_2-4$ -メトキシフェニル、 $-OC(1-4)$ アルキル NA^1A^2 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHCO_2R^a$ 、 $-NHCOR^a$ 、 $-NHCO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、

$-NHCOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CONHCH_2CH_2N(C(1-4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCONH_2$ 、 $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 CO_2R^a 、ピリジニル、2-メチルピリジニル、 $-OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-OCH_2CH_2NA^1CH_2CH_2OR^a$ 、 $-NA^1CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCOR^a$ または $-CH_2OCOCH_3$ であり；

40

A^1 は、H または $-C(1-4)$ アルキル であり；

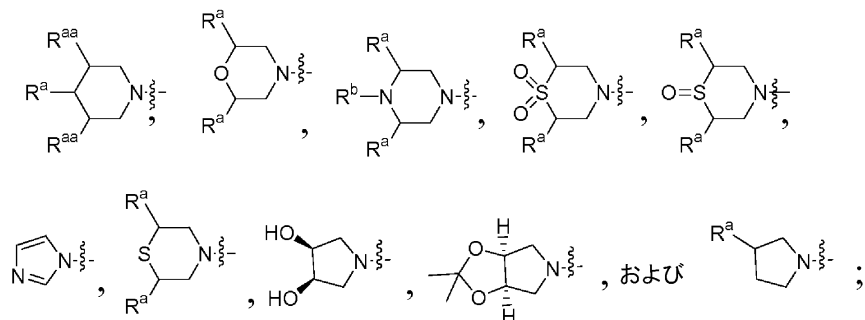
A^2 は、 $-C(1-4)$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CH_2CH_2SC(1-4)$ アルキル、 $-CH_2CH_2SOC(1-4)$ アルキル、ピリジニル、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$ または $-CH_2CH_2SO_2C(1-4)$ アルキル であるか；あるいは

50

A¹ と A² がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【 0 0 1 8 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 9 】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a は、H または C₍₁₋₄₎ アルキルであり；

R^{aa} は、H または C₍₁₋₄₎ アルキルであり；

R^b は、H、-C₍₁₋₄₎ アルキル、アルコシエーテル、-C(O)C₍₁₋₄₎ アルキル、-C₍₁₋₄₎ アルキル-OH、-C₍₁₋₄₎ アルキル-O-C₍₁₋₄₎ アルキル、-C₍₁₋₄₎ アルキル-C(O)O-C₍₁₋₄₎ アルキル、-C₍₁₋₄₎ アルキルC(O)OH、-C₍₁₋₄₎ アルキルC(O)ONa または -CH₂C(O)C₍₁₋₄₎ アルキルであり；そして

20

R³ および R^{4a} は、独立して、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CO₂H、-CO₂C₍₁₋₄₎ アルキル、-OC(O)C₍₁₋₄₎ アルキルまたは -OH である]

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

【 0 0 2 0 】

本明細書および本出願の全体に渡って、例えば -C₍₁₋₄₎ アルキル R³ R^{4a} などのように 1 個のアルキル基上に 2 個の置換基が現れる場合にはその 2 個の置換基は独立して同じまたは異なる炭素原子に結合していてもよいと理解する。

30

【 0 0 2 1 】

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

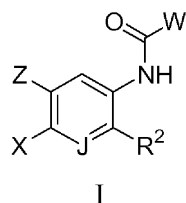
【 0 0 2 2 】

発明の詳細な記述

本発明は式 I：

【 0 0 2 3 】

【 化 4 】



40

【 0 0 2 4 】

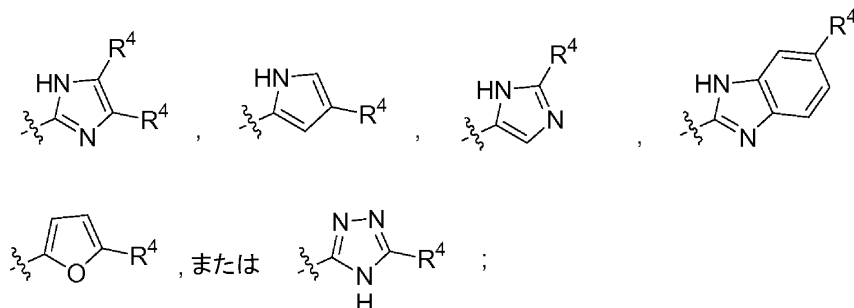
[式中、

Wは、

【 0 0 2 5 】

50

【化5】



10

【0026】

であり；かつ

各 R^4 は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $SC(1-4)$ アルキル、 $SOC(1-4)$ アルキル、 $SO_2C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-3)$ アルキル、 $-CO_2R^d$ 、 $CONR^eR^f$ 、 $-C-CR^g$ または CN であり；かつ

R^d は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^e は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^f は、H または $-C(1-3)$ アルキル であり；そして

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

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

20

Z は、H、F または CH_3 であり；

J は、CH または N であり；

X は、 $-C(1-6)$ アルキル R^1 ($-CH_2R^1$ 、 $-CH_2CH_2R^1$ および $-C(C(1-4)アルキル)_2R^1$ を包含)、アルケニル（プロペニルを包含）、プロペニル- NA^1A^2 、 $-CH=CH-CO_2R^a$ （前記 $CH=CH$ 結合には E および Z 立体化学の両方が含まれる）、 $-C(1-4)$ アルキル R^3R^4 または $-CH_2$ -ヘテロアリール- $-C(1-4)$ アルキル- R^1 であり；かつ

40

R^1 は、 $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-S-C(O)C(1-4)アルキル$ ($-S-C(O)CH_3$ を包含)、 $-S-CH_2$ -4-メトキシフェニル、 $-OC(1-4)アルキルNA^1A^2$ ($-OCH_2CH_2NA^1A^2$ を包含)、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHCO_2R^a$ ($-NHCO_2CH_3$ を包含)、 $-NHCO_2R^a$ ($-NHCO_2CH_3$ を包含)、 $-NHCO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CONHCH_2CH_2N(C(1-4)アルキル)_2$ ($CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ を包含)、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCONH_2$ 、 $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 CO_2R^a 、ピリジル、 $-OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCH_2CH_2OCH$

50

${}^2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{OCOR}^a$ ($-\text{OCOCH}_3$ を包含) または $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ であり;

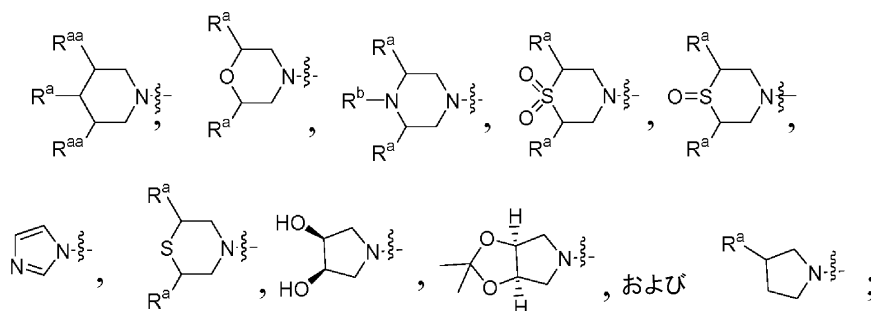
A^1 は、H または $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり;

A^2 は、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ を包含)、 $-\text{COR}^a$ ($-\text{COCH}_3$ を包含)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$ アルキル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ を包含)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_{(1-4)}$ アルキル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3$ を包含)、ピリジル、2-メチルピリジル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ を包含) であるか; あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記:

【0027】

【化6】



【0028】

から選択される複素環式環を形成していてもよく; かつ

R^a は、H または $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり;

R^{aa} は、H または $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり;

R^b は、H、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、アルコキシエーテル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-OH ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-O-C ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-C ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルC ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルC ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{ONa}$ を包含) または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり; そして

R^3 および R^{4a} は、独立して、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキル ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ を包含)、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキル ($-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ を包含) または $-\text{OH}$ である]

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

【0029】

式 I で表される好適な化合物は、W が 1 個の $-\text{CN}$ で置換されている化合物である。

【0030】

式 I で表される他の好適な化合物は、
W が

【0031】

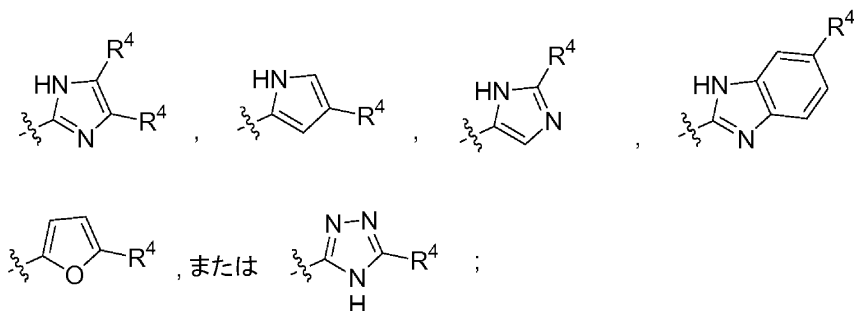
10

20

30

40

【化 7】



10

【 0 0 3 2 】

であり；かつ

各 R⁴ が独立して H、F、Cl、Br、I、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、SC(1-4)アルキル、SOC(1-4)アルキル、SO₂C(1-4)アルキル、-C(1-3)アルキル、CO₂R^d、CONR^eR^f、C(CR^g)またはCNであり；かつ

R^d が H または -C₍₁₋₃₎ アルキルであり；

R^e が H または -C₍₁₋₃₎ アルキルであり；

R^f が H または $-C(1-3)$ アルキルであり；そして

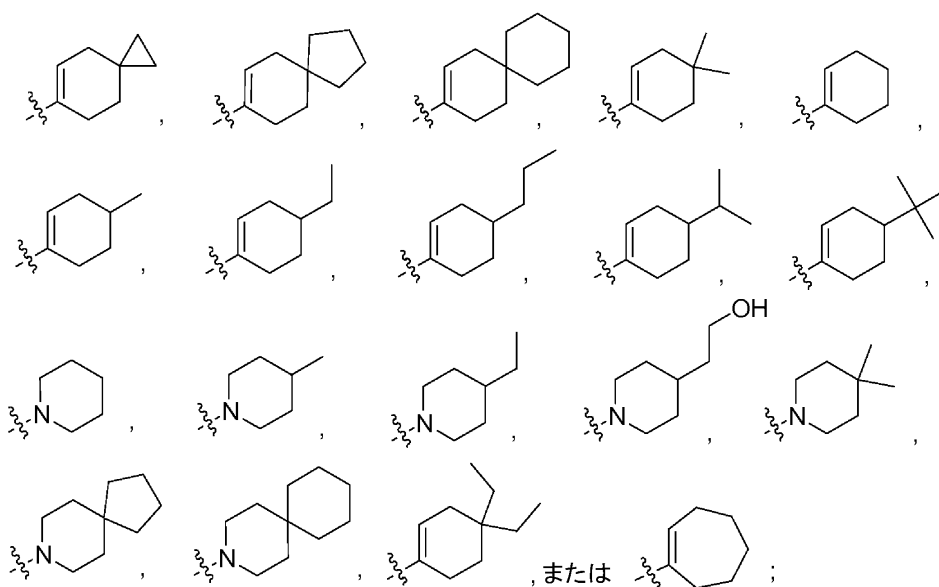
R^gがH、-CH₂OHまたは-CH₂CH₂OHであり；

 R^2 が

20

【 0 0 3 3 】

【化 8】



30

【 0 0 3 4 】

であり；

40

Z が H、F または CH_3 であり；

J が C H または N であり ;

X が - C₍₁₋₆₎ アルキル R¹、アルケニル、プロペニル - N A¹ A²、- CH = CH - CO₂ R^a、- C₍₁₋₄₎ アルキル R³ R^{4 a} または - CH₂ - ヘテロアリール - C₍₁₋₄₎ アルキル - R¹ であり；かつ

R¹が-CN、-SO₂NA¹A²、-SO₂R^a、-SCH₂CH₂NA¹A²、-SOCH₂CH₂NA¹A²、-S-C(O)C(1-4)アルキル、-S-CH₂-4-メトキシフェニル、-OC(1-4)アルキルNA¹A²、-NA¹A²、-NH₂SO₂CH₃、-NHCOCH₃、-CONH₂、-CONHCH₂CH₂CH₂OH、-CONHCH₂CH₂N(C(1-4)アルキル)₂、-

50

NHCONH_2 、 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCONH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、ピリジル、 $-\text{OCOCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ であり；

A^1 がHまたは $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；

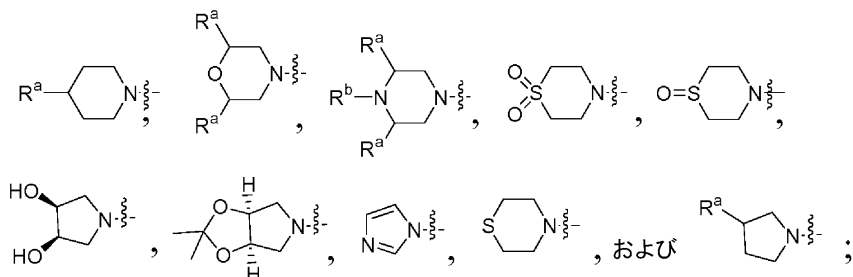
A^2 が $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_{(1-4)}$ アルキル、ピリジル、2-メチルピリジルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0035】

【化9】

10



【0036】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

20

R^a がHまたは $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^b がH、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、アルコキシエーテル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-OH、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-O- $\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル-C(O)O- $\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルC(O)OH、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルC(O)ONaまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；そして

R^3 および R^4 が独立して $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ アルキルまたは $-\text{OH}$ である；

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

30

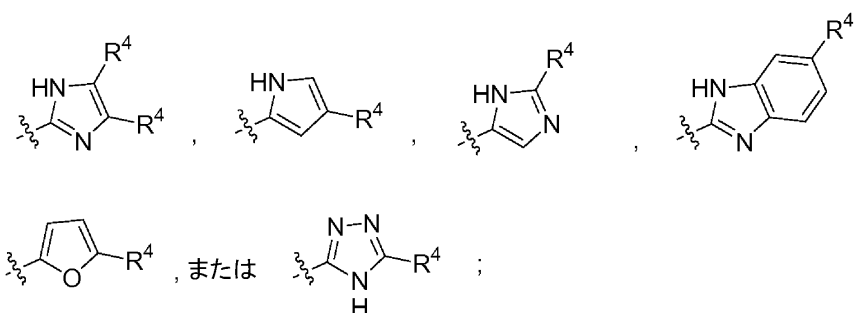
【0037】

式Iで表される他の好適な化合物は、

Wが

【0038】

【化10】



40

【0039】

であり；かつ

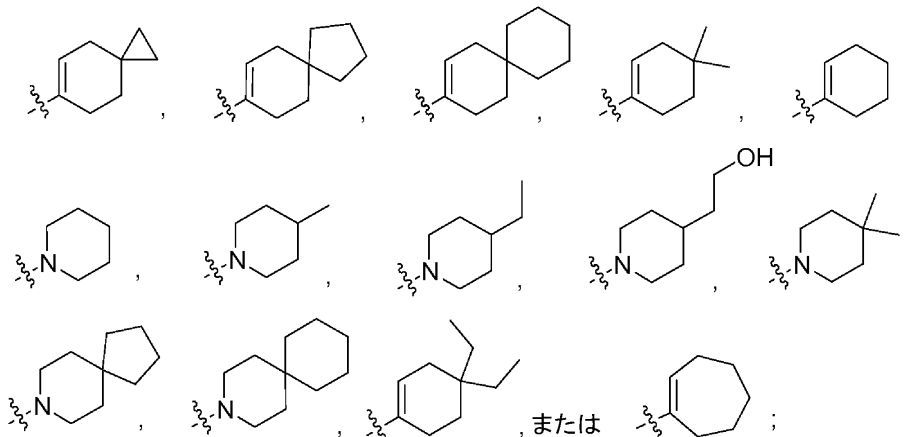
各 R^4 が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ アルキル、 $\text{SOC}_{(1-4)}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{C}_{(1-3)}$ アルキル、 CO_2R^d 、 CONR^eR^f 、 $\text{C}=\text{CR}^g$ またはCNであり；かつ

50

R^d が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり ;
 R^e が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり ;
 R^f が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり ; そして
 R^g が H、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり ;
 R^2 が

【 0 0 4 0 】

【 化 1 1 】



10

20

【 0 0 4 1 】

であり ;

Z が H、F または CH_3 であり ;

J が CH または N であり ;

X が $-C_{(1-5)}$ アルキル R^1 、アルケニル、プロペニル - NA^1A^2 、 $-CH=CH$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C_{(1-4)}$ アルキル R^3R^4 または $-CH_2$ - ヘテロアリアル - $C_{(1-4)}$ アルキル - R^1 であり ; かつ

R^1 が $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-S-C(O)C_{(1-4)}$ アルキル、 $-S-CH_2-4$ -メトキシフェニル、 $-OC_{(1-4)}$ アルキル NA^1A^2 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CONHCH_2CH_2N(C_{(1-4)} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCONH_2$ 、 $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-CO_2R^a$ 、ピリジル、 $-OCOCH_3$ または $-CH_2OCOCH_3$ であり ;

30

A^1 が H または $-C_{(1-4)}$ アルキルであり ;

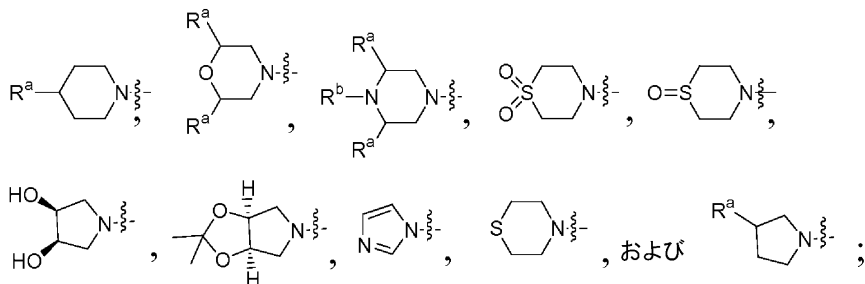
A^2 が $-C_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ アルキル、ピリジル、2-メチルピリジルまたは $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ アルキルであるか ; あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記 :

40

【 0 0 4 2 】

【化 1 2】



10

【0043】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a が H または $C(1-4)$ アルキルであり；

R^b が H、 $-C(1-4)$ アルキル、アルコキシエーテル、 $-C(O)C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-4)$ アルキル-OH、 $-C(1-4)$ アルキル-O- $C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-4)$ アルキル-C(O)O- $C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-4)$ アルキルC(O)OH、 $-C(1-4)$ アルキルC(O)ONa または $-CH_2C(O)-C(1-4)$ アルキルであり；そして

R^3 および R^{4a} が独立して $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C(1-4)$ アルキル、 $OC(O)C(1-4)$ アルキルまたは $-OH$ である；

20

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

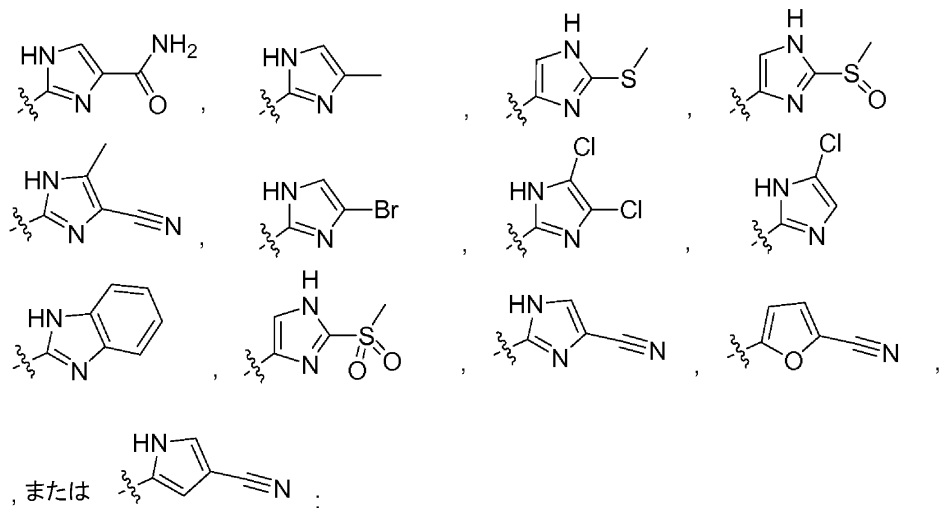
【0044】

式 I で表される他の好適な化合物は、

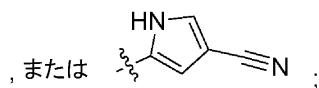
W が

【0045】

【化 1 3】



30



40

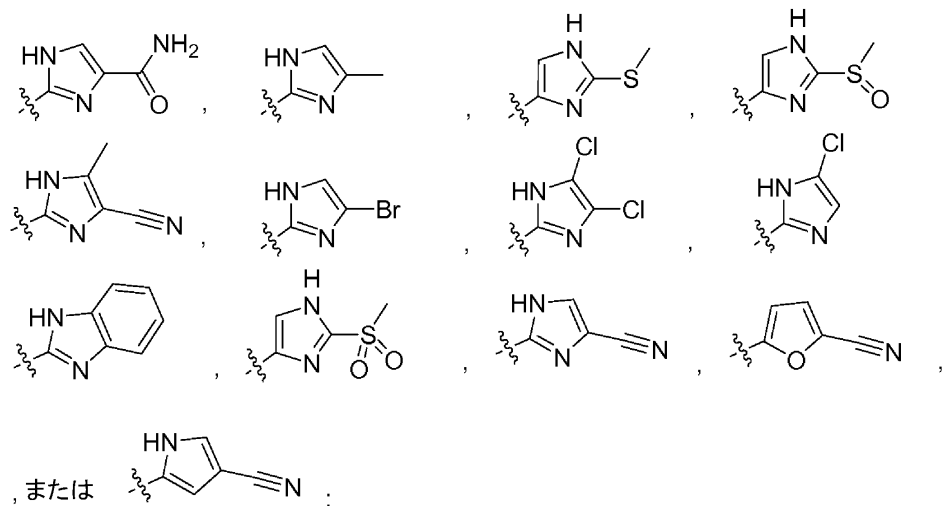
【0046】

であり；

R^2 が

【0047】

【化 16】



10

【0053】

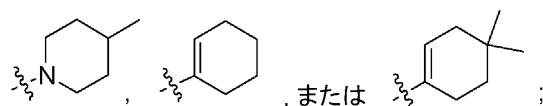
であり；

 R^2 が

【0054】

【化 17】

20



【0055】

であり；

Z が H であり；

J が CH または N であり；

X が $-CH_2R^1$ 、 $-CH_2CH_2R^1$ 、 $-C(CH_3)_2R^1$ 、 $-CH=CH-CO_2$ H (ここで、前記 $CH=CH$ 結合は E 立体化学を有する)、 $-C_{(1-4)}R^3$

30

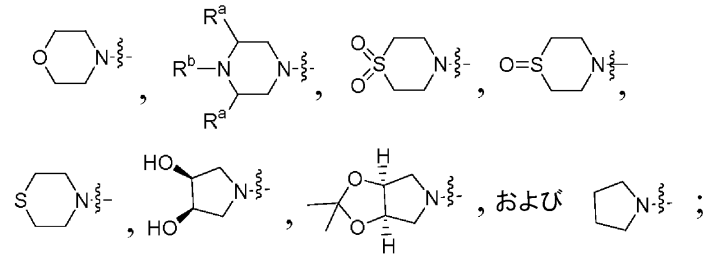
 R^4 、プロペニル- NA^1A^2 または プロペニル であり；かつ R^1 が $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-S-C(O)CH_3$ 、 $-S-CH_2-4$ -メトキシフェニル、 $-OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCONH_2$ または $-CO_2R^a$ であり； A^1 が H または $-C_{(1-4)}$ アルキル であり； A^2 が $-C_{(1-4)}$ アルキル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$ CH_2OH 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、ピリジル、2-メチルピリジル または $-CH_2C$

40

 $H_2SO_2CH_3$ であるか；あるいは A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0056】

【化 18】



【0057】

10

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a が H 、 CH_3 または CH_2CH_3 であり；

R^b が H 、 CH_2CH_2OH 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)ONa$ 、 CH_2CH_3 、 $C(O)CH_3$ または CH_3 であり；そして

R^3 および R^{4a} が独立して $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OC(O)CH_3$ または $-OH$ である；

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

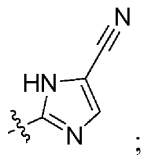
【0058】

20

式 I で表される他の好適な化合物は、
W が

【0059】

【化 19】



【0060】

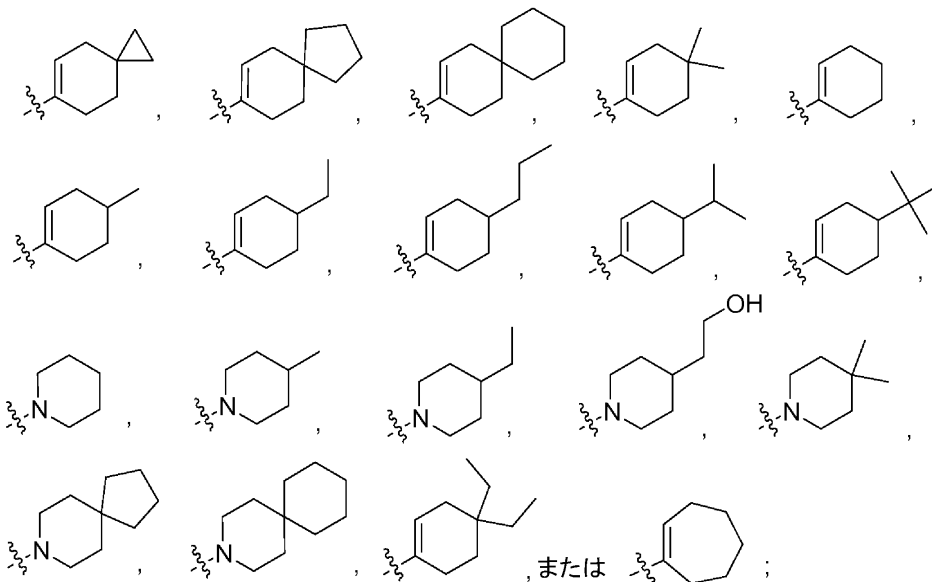
30

であり；

R^2 が

【0061】

【化 20】



40

50

【 0 0 6 2 】

であり；

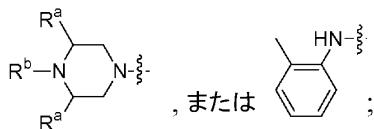
Z が H であり；

J が C H または N であり；

X が $-C_{(1-6)}$ アルキル R^1 またはプロペニル - N A ¹ A ² であり；かつ R^1 が $-S-C(O)C_{(1-4)}$ アルキル、 $-S-CH_2-4$ -メトキシフェニル、

【 0 0 6 3 】

【 化 2 1 】



10

【 0 0 6 4 】

であり；かつ

 R^a が H または $C_{(1-4)}$ アルキルであり；そして

R^b が $-C_{(1-4)}$ アルキル - OH、 $-C_{(1-4)}$ アルキル - O - $C_{(1-4)}$ アルキル、 $-C_{(1-4)}$ アルキル - C(O)O - $C_{(1-4)}$ アルキル、 $-C_{(1-4)}$ アルキル C(O)OH または $-C_{(1-4)}$ アルキル C(O)ONa である；

化合物またはこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体または製薬学的に許容される塩である。

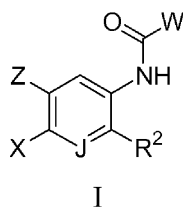
20

【 0 0 6 5 】

式 I：

【 0 0 6 6 】

【 化 2 2 】



I

30

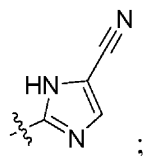
【 0 0 6 7 】

で表される好適な化合物は、

W が

【 0 0 6 8 】

【 化 2 3 】



40

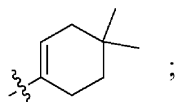
【 0 0 6 9 】

であり；

 R^2 が

【 0 0 7 0 】

【化 2 4】



【0071】

であり；

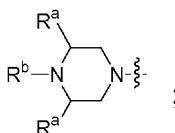
ZがHであり；

JがCHまたはNであり（好適には、JがCHであり）；

Xが $-C_{(1-6)}$ アルキル R^1 （好適には $-C_{(1-4)}$ アルキル R^1 ）であり；かつ 10
 R^1 が

【0072】

【化 2 5】



【0073】

であり；かつ 20

R^a がHまたは $C_{(1-4)}$ アルキル（好適にはH）であり；そして

R^b が $-C_{(1-4)}$ アルキル-OH、 $-C_{(1-4)}$ アルキル-O- $C_{(1-4)}$ アルキル、 $-C_{(1-4)}$ アルキル-C(O)O- $C_{(1-4)}$ アルキル、 $-C_{(1-4)}$ アルキルC(O)OHまたは $-C_{(1-4)}$ アルキルC(O)ONa（好適には $-C_{(1-4)}$ アルキル-OH）である；

化合物およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体または製薬学的に許容される塩である。

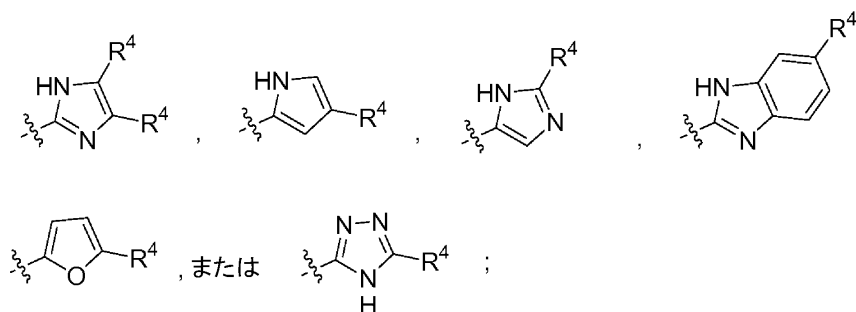
【0074】

別の態様は、

Wが 30

【0075】

【化 2 6】



40

【0076】

であり；かつ

各 R^4 が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、SC₍₁₋₄₎アルキル、SOC₍₁₋₄₎アルキル、SO₂C₍₁₋₄₎アルキル、 $-C_{(1-3)}$ アルキル、CO₂R^d、CONR^eR^f、C₍₁₋₃₎CR^gまたはCNであり；かつ

R^d がHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R^e がHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R^f がHまたは $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；そして

R^g がH、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり； 50

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

Z が H、F または CH_3 であり；

J が CH または N であり；

X が $-C_{(1-6)}$ アルキル R^1 、アルケニル、 $-CH=CH-CO_2R^a$ 、 $-C_{(1-4)}$ アルキル R^3R^4 または $-CH_2-$ ヘテロアリール $-C_{(1-4)}$ アルキル $-R^1$ であり；かつ

R^1 が $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-OC_{(1-4)}$ アルキル NA^1A^2 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHCO_2R^a$ 、 $-NHCOR^a$ 、 $-NHCO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CONHCH_2CH_2N(C_{(1-4)} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCNH_2$ 、 $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 CO_2R^a 、ピリジル、 $-OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-OCH_2CH_2NA^1CH_2CH_2OR^a$ 、 $-NA^1CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCOR^a$ または $-CH_2OCOCH_3$ であり；

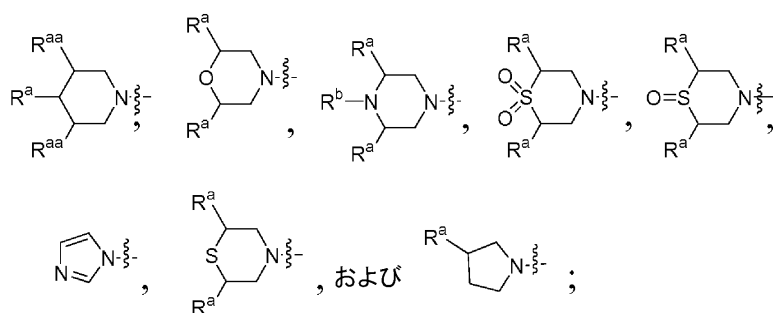
A^1 が H または $-C_{(1-4)}$ アルキルであり；

A^2 が $-C_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ アルキル、ピリジル、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$ または $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ アルキルであるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0077】

【化27】



【0078】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a が H または $C_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^{aa} が H または $C_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^b が H、 $-C_{(1-4)}$ アルキル、アルコキシエーテル、 $-C(O)C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ アルキルであり；そして

R^3 および R^4 が独立して $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{(1-4)}$ アルキル、 $OC(O)C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-OH$ である；

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

【0079】

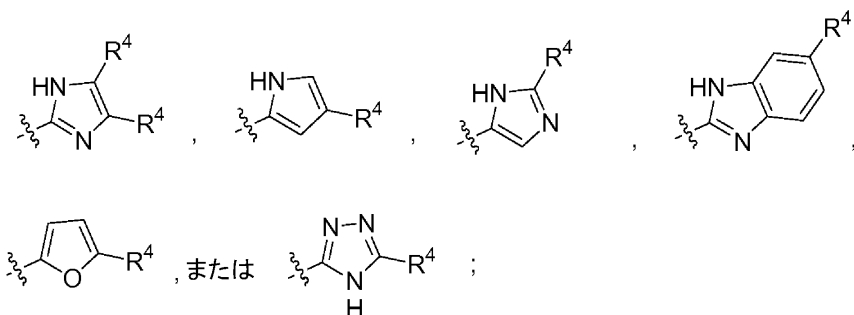
式 I で表される好適な化合物は、W が 1 個の $-CN$ で置換されている化合物である。

【0080】

式 I で表される他の好適な化合物は、
W が

【 0 0 8 1 】

【 化 2 8 】



10

【 0 0 8 2 】

であり；かつ

各 R^4 が独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $SC(1-4)$ アルキル、 $SOC(1-4)$ アルキル、 $SO_2C(1-4)$ アルキル、 $-C(1-3)$ アルキル、 CO_2R^d 、 $CONR^eR^f$ 、 $C-CR^g$ または CN であり；かつ

R^d が H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

R^e が H または $-C(1-3)$ アルキル であり；

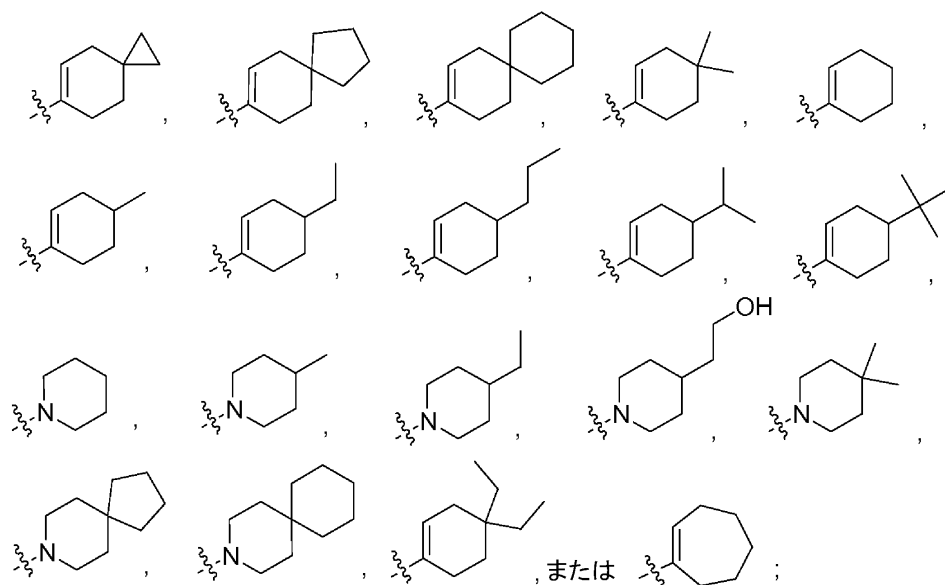
R^f が H または $-C(1-3)$ アルキル であり；そして

R^g が H、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり；

R^2 が

【 0 0 8 3 】

【 化 2 9 】



30

【 0 0 8 4 】

であり；

Z が H、F または CH_3 であり；

J が CH または N であり；

X が $-C(1-6)$ アルキル R^1 、アルケニル、 $-CH=CH-CO_2R^a$ 、 $-C(1-4)$ アルキル R^3R^4 または $-CH_2-$ ヘテロアリール $-C(1-4)$ アルキル $-R^1$ であり；かつ

R^1 が $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-S$

50

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{1-4})$ アルキ
 $\text{ルNA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{NSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NCOCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}$
 $\text{ONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}(\text{1-4}) \text{アルキル})_2$ 、
 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCONH}_2$ 、 $-\text{NR}_a$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 CO_2R^a 、ピリジル、 $-\text{OCOCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{OCO}$
 CH_3 であり；

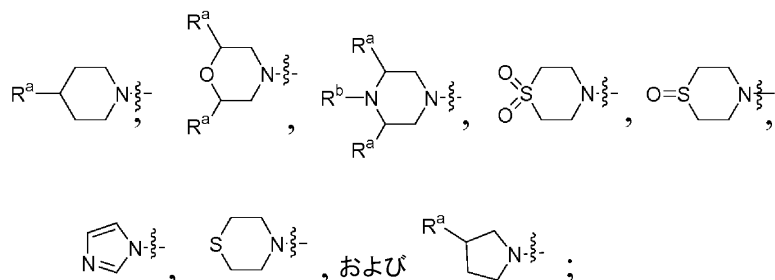
A^1 が H または $-\text{C}(\text{1-4})$ アルキルであり；

A^2 が $-\text{C}(\text{1-4})$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$
 $\text{C}(\text{1-4})$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}(\text{1-4})$ アルキル、ピリジルまたは $-\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}(\text{1-4})$ アルキルであるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0085】

【化30】



【0086】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a が H または $\text{C}(\text{1-4})$ アルキルであり；

R^b が H、 $-\text{C}(\text{1-4})$ アルキル、アルコキシエーテル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{1-4})$ アル
 キルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{1-4})$ アルキルであり；そして

R^3 および R^4 が独立して $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$
 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{1-4})$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{1-4})$ アルキルまたは $-\text{OH}$ である
 ；

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

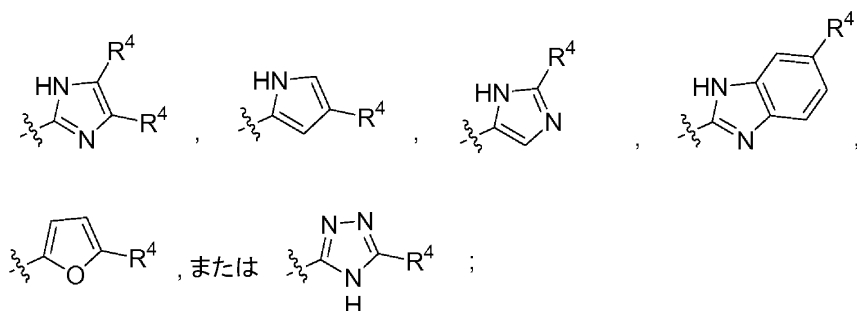
【0087】

式 I で表される他の好適な化合物は、

W が

【0088】

【化31】



【0089】

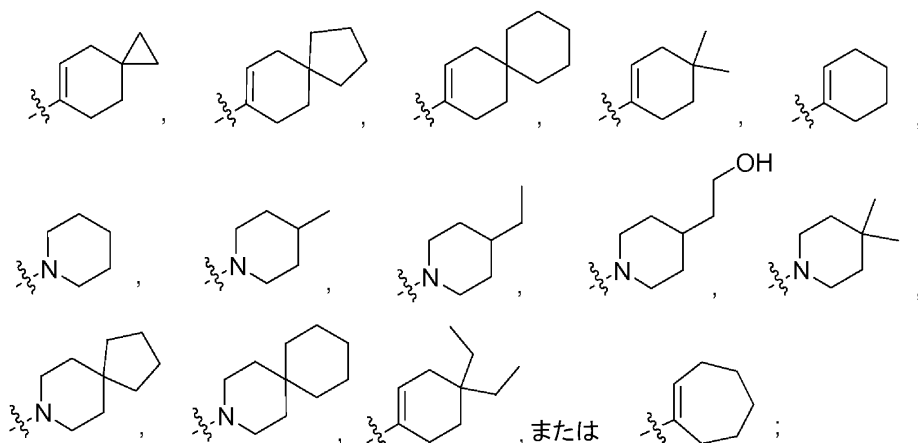
であり；かつ

各 R^4 が独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{SC}(\text{1-4})$
 アルキル 、 $\text{SOC}(\text{1-4})$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{C}(\text{1-4})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{1-3})$
 アルキル 、 CO_2R^d 、 CONR^eR^f 、 $\text{C}(\text{CR}^g)$ または CN であり；かつ

R^d が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；
 R^e が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；
 R^f が H または $-C_{(1-3)}$ アルキルであり；そして
 R^g が H、 $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ であり；
 R^2 が

【0090】

【化32】



10

20

【0091】

であり；

Z が H、F または CH_3 であり；

J が CH または N であり；

X が $-C_{(1-5)}$ アルキル R^1 、アルケニル、 $-CH=CH-CO_2R^a$ 、 $-C_{(1-4)}$ アルキル R^3 R^{4a} または $-CH_2$ -ヘテロアリール- $C_{(1-4)}$ アルキル- R^1 であり；かつ

R^1 が $-CN$ 、 $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-OC_{(1-4)}$ アルキル NA^1A^2 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NSO_2CH_3$ 、 $-NCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CONHCH_2CH_2N(C_{(1-4)} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCOCH_2CH_2OH$ 、 $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 CO_2R^a 、ピリジル、 $-OCOCH_3$ または $-CH_2OCOCH_3$ であり；

30

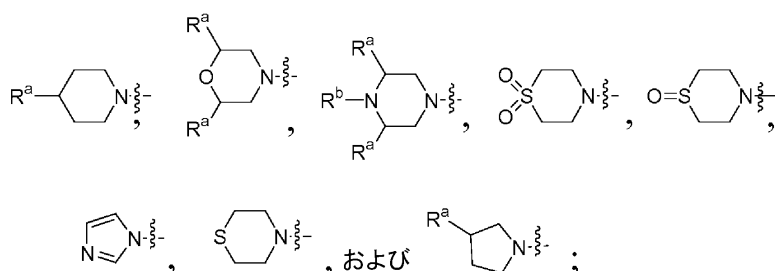
A^1 が H または $-C_{(1-4)}$ アルキルであり；

A^2 が $-C_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ アルキル、ピリジルまたは $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ アルキルであるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0092】

【化33】



40

【0093】

50

10

【化 3 4】



30

【化 3 5】



50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCONH_2 、 $\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 NHCOCONH_2 、 CO_2R^a またはピリジルであり；

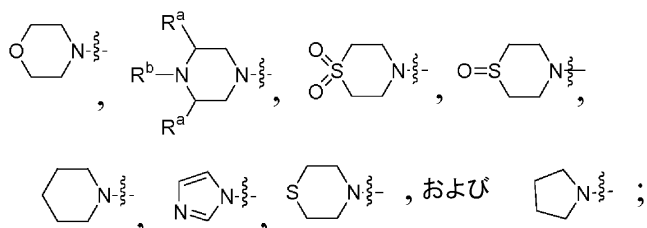
A^1 が H または $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；

A^2 が $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$ アルキル、ピリジルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記：

【0099】

【化36】



10

【0100】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ

R^a が H または $\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^b が H または $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；そして

R^3 および R^4 が独立して $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ または $-\text{OH}$ である；

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

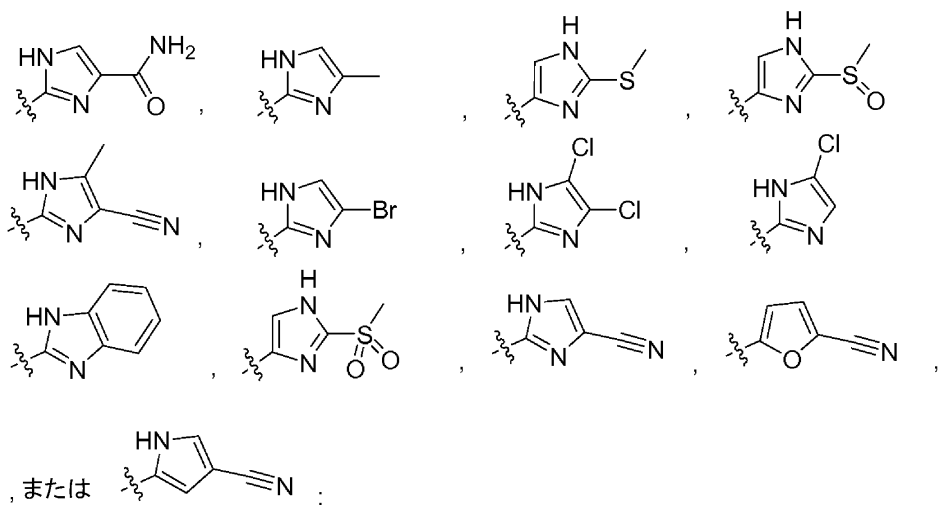
【0101】

式 I で表される他の好適な化合物は、

W が

【0102】

【化37】



30

40

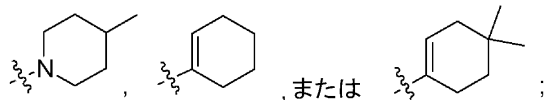
【0103】

であり；

R^2 が

【0104】

【化 3 8】



【0105】

であり；

ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが $-\text{CH}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2$ 10
H（ここで、前記 $\text{CH}=\text{CH}$ 結合はE立体化学を有する）、 $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル R^3
 R^4 またはプロペニルであり；かつ

R^1 が $-\text{SO}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 NA^1A^2 、 NHCH_2CH_2
 NA^1A^2 、 NHCH_2CH_2 、 NCOCH_3 、 CONH_2 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$
 H_2OH 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCONH_2 、 NHCONHCH_2
 CH_2OH 、 NHCOCONH_2 または CO_2R^a であり；

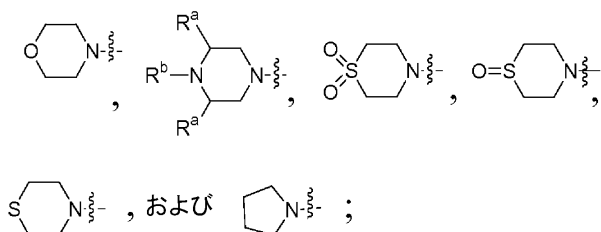
A^1 がHまたは $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキルであり；

A^2 が $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ また
は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ であるか；あるいは

A^1 と A^2 がこれらが結合している窒素と一緒に下記： 20

【0106】

【化 3 9】



【0107】

から選択される複素環式環を形成していてもよく；かつ 30

R^a がH、 CH_3 または CH_2CH_3 であり；

R^b がHまたは CH_3 であり；そして

R^3 および R^4 が独立して、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$
 CH_3 または $-\text{OH}$ である；

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

【0108】

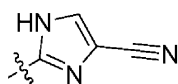
更に別の態様は、実施例1から122の化合物、これらの化合物の溶媒和物、水和物、
互変異性体および製薬学的に許容される塩およびこれらの任意組み合わせである。 40

【0109】

別の態様は、Wが

【0110】

【化 4 0】



【0111】

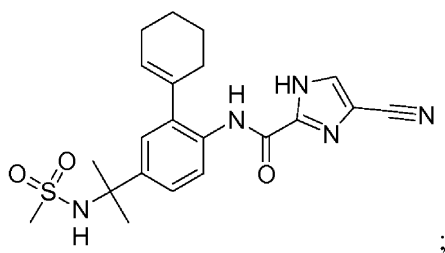
である式Iで表される化合物である。

【0112】

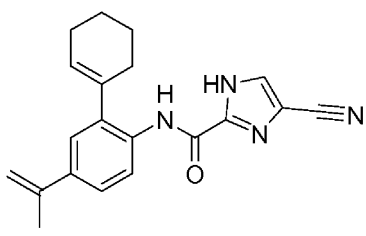
更に別の態様は、下記：

【 0 1 1 3 】

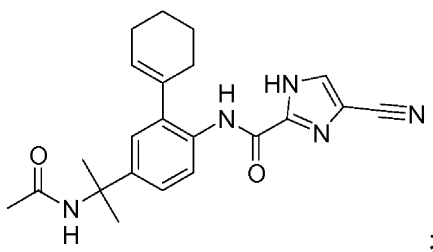
【 化 4 1 】



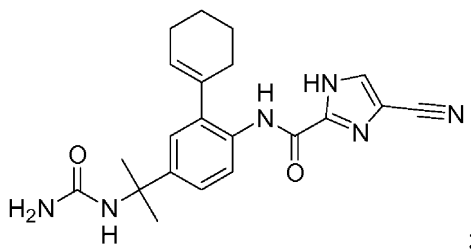
10



20

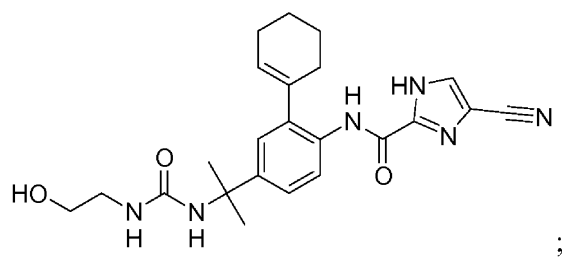


30



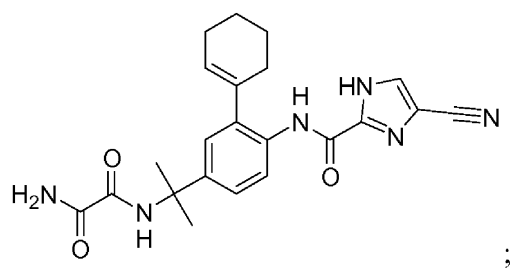
【 0 1 1 4 】

【化 4 2】



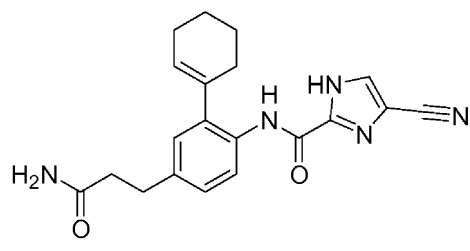
;

10



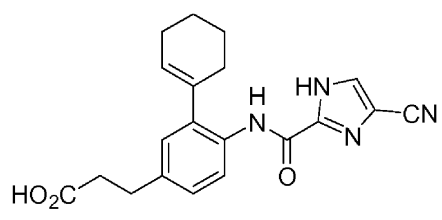
;

20



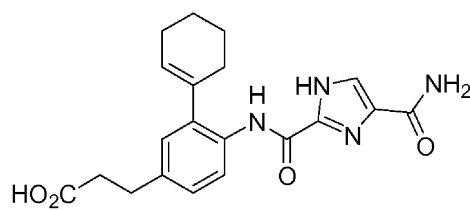
;

30



;

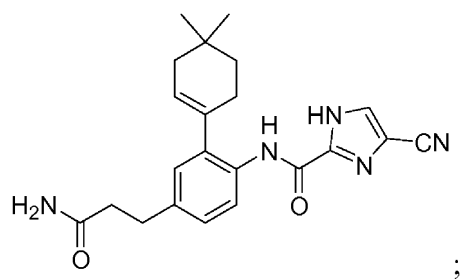
40



;

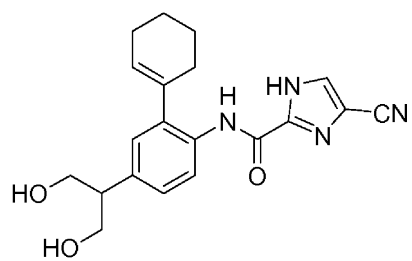
【 0 1 1 5】

【化 4 3】



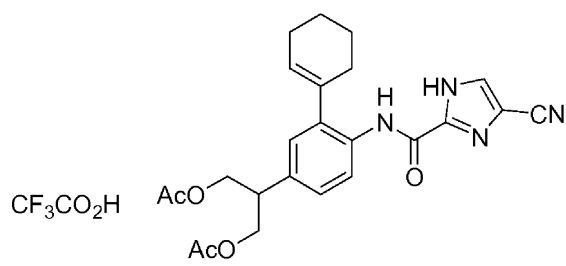
;

10



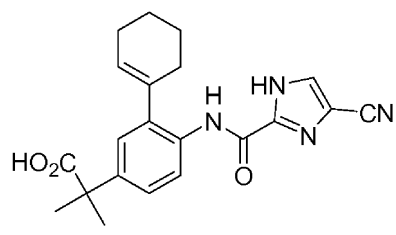
;

20



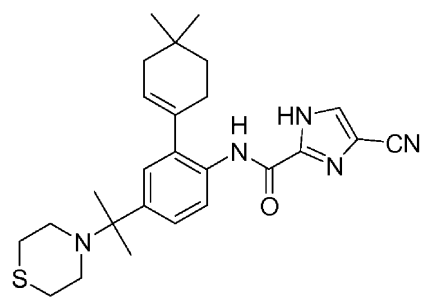
;

30



;

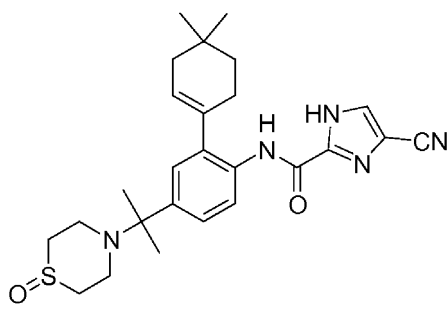
40



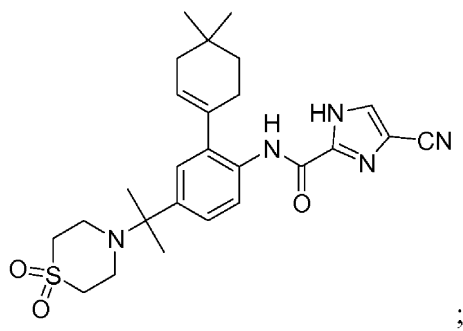
;

【 0 1 1 6】

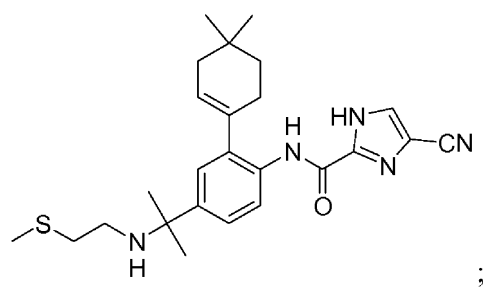
【化 4 4】



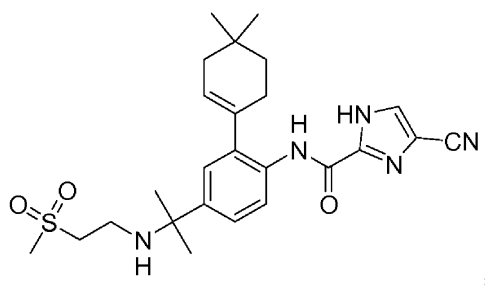
10



20

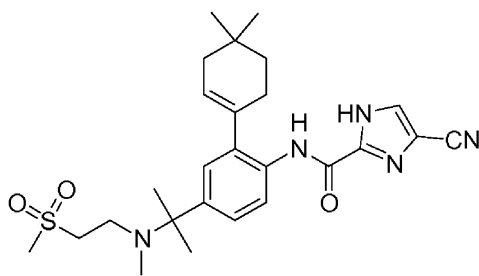


30



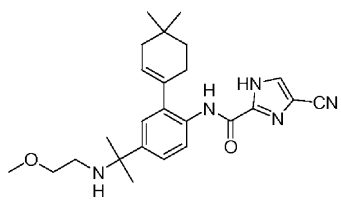
【 0 1 1 7】

【化 4 5】

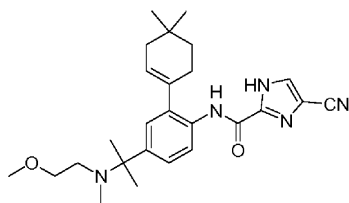


;

10

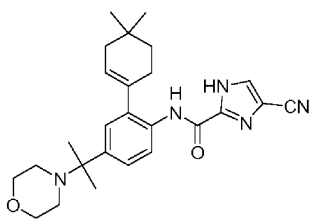


;



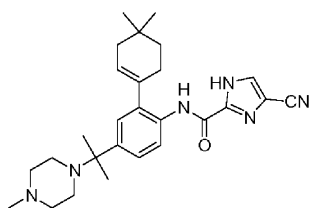
;

20

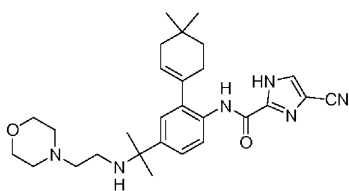


;

30



;

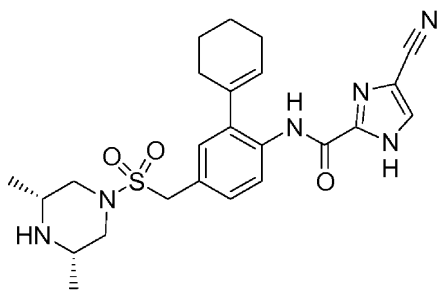


;

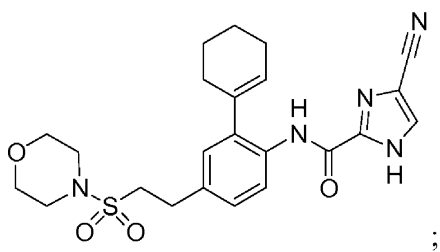
40

【 0 1 1 8】

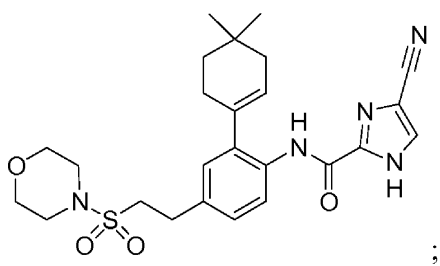
【化 4 6】



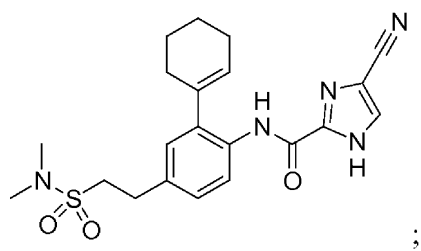
10



20

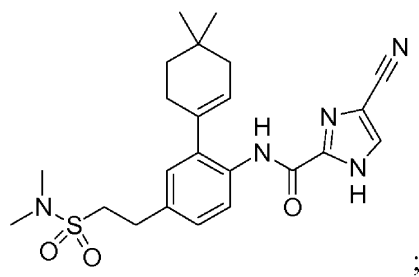


30



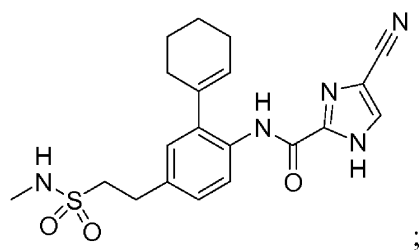
【 0 1 1 9】

【化 4 7】



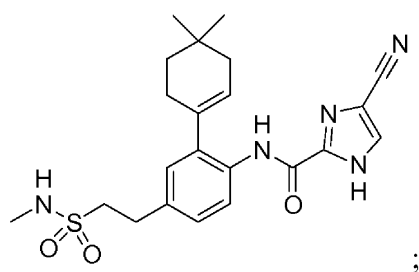
;

10



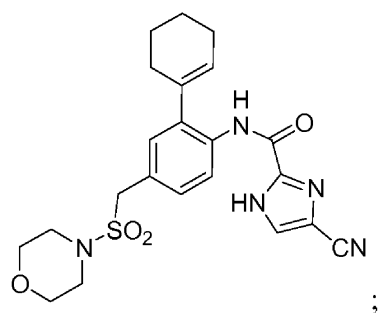
;

20



;

30



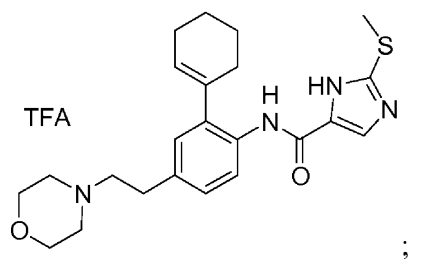
;

40

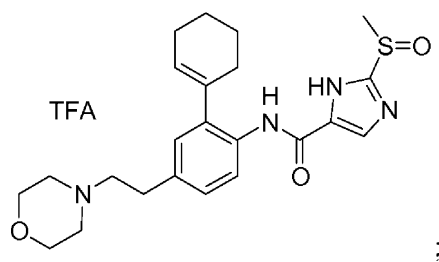
【 0 1 2 0 】

Cc1c(C#N)n[nH]c1C(=O)Nc2cc(ccc2C3CCCCC3)CCN4CCOCC4

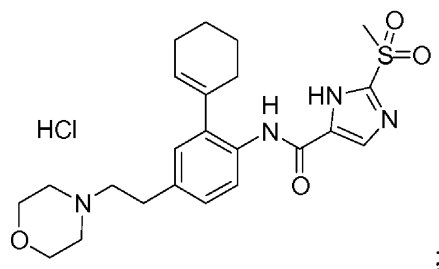
10



20

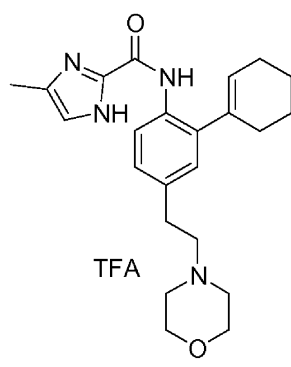


30

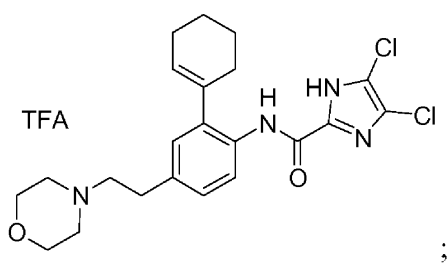


【 0 1 2 1 】

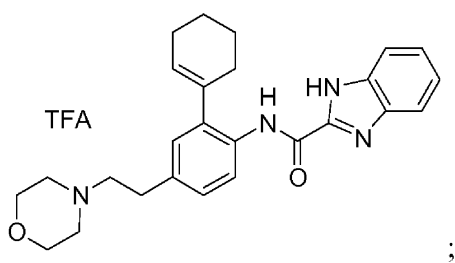
【化 4 9】



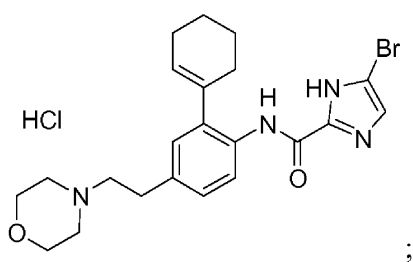
10



20

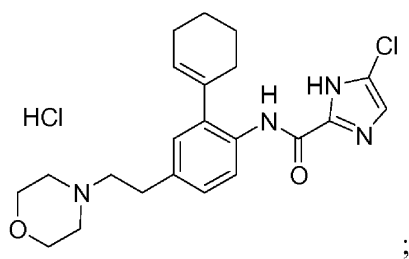


30

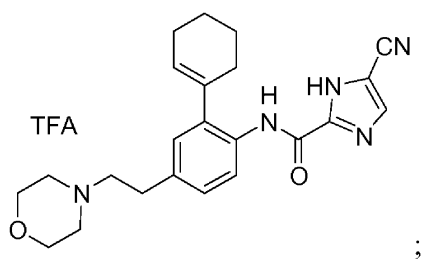


【 0 1 2 2 】

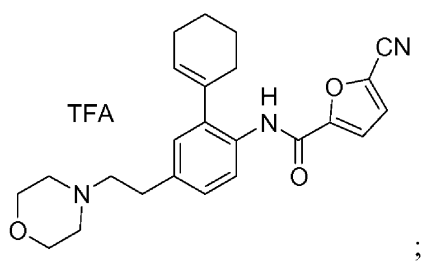
【化 5 0】



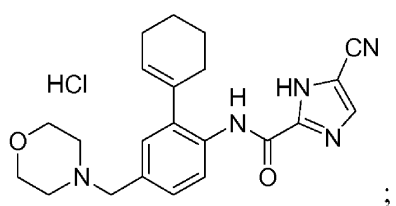
10



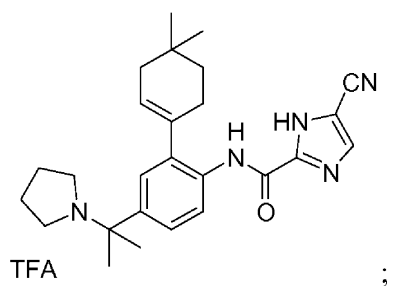
20



30

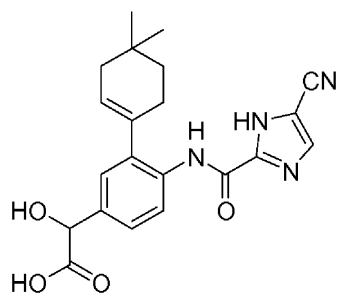


40



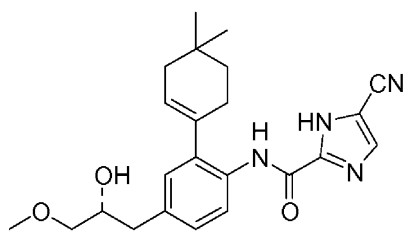
【 0 1 2 3】

【化 5 1】



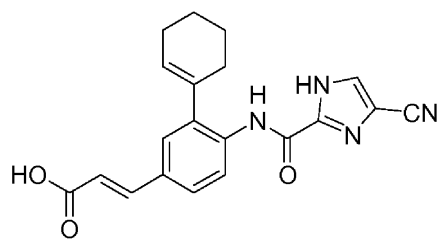
;

10



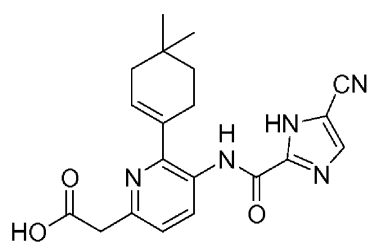
;

20



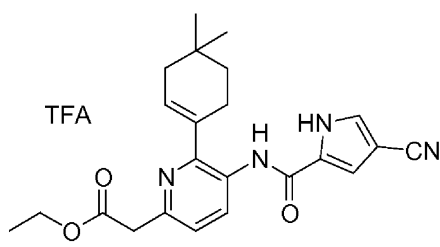
;

30



;

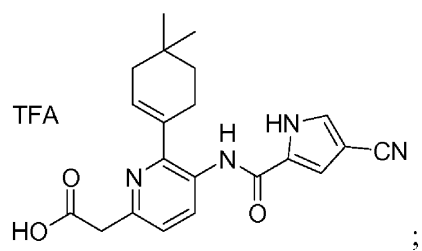
40



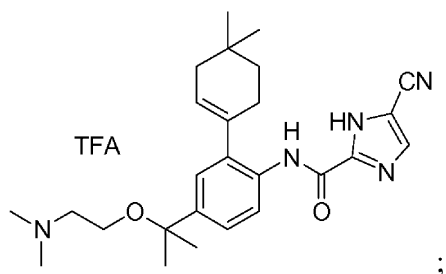
;

【 0 1 2 4】

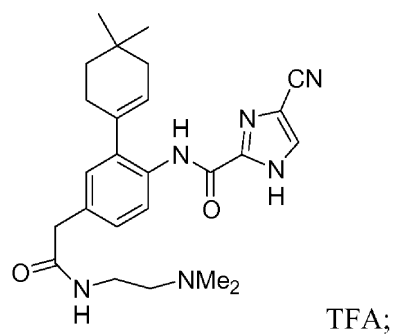
【化 5 2】



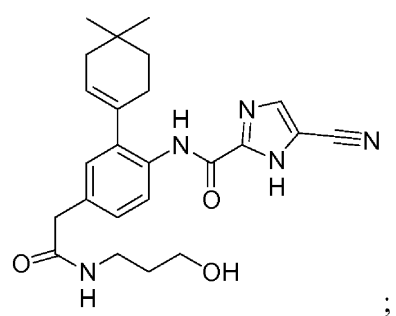
10



20

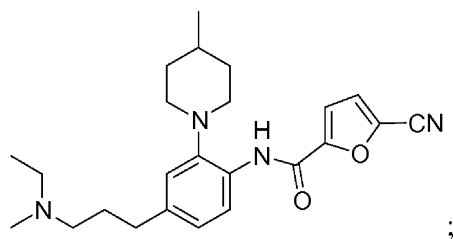


30



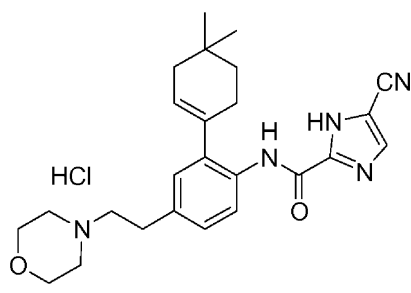
【 0 1 2 5】

【化 5 3】



;

10



;

【 0 1 2 6】

およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。この態様の化合物は実施例 1 - 5 5 および 6 0 に示す化合物である。

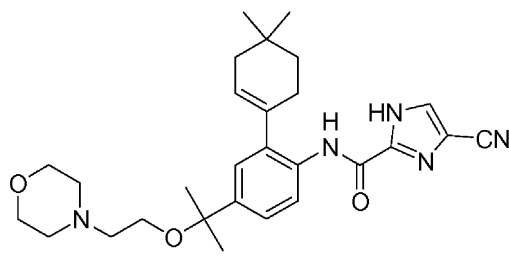
20

【 0 1 2 7】

本発明の別の態様は、下記：

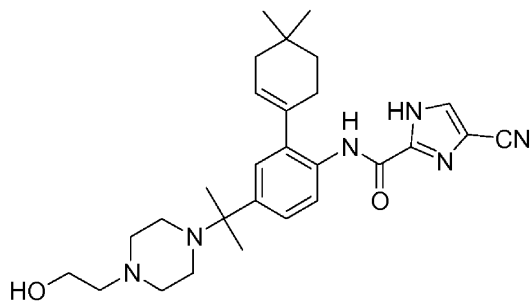
【 0 1 2 8】

【化 5 4】



;

30



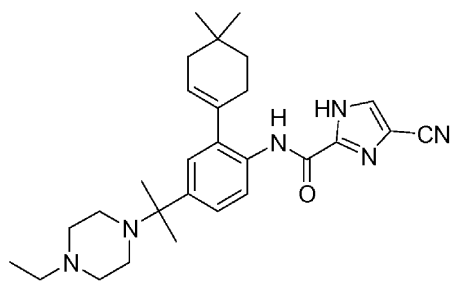
;

40

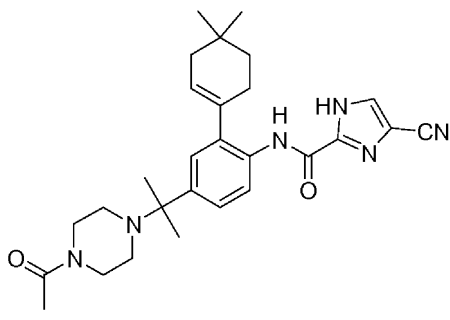
【 0 1 2 9】

CC(C)(N1CCN(CC1)CCO)C2=CC=C(C=C2C3=CC=CC(C3)C4=CC=CC(C4)C(=O)NC5=NC=CC(=N5)C#N)NC6=CC=CC(C6)C

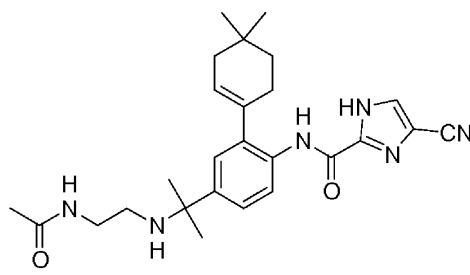
10



20



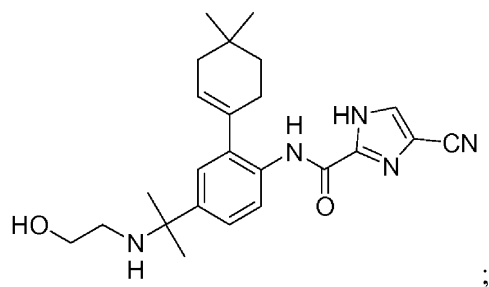
30



40

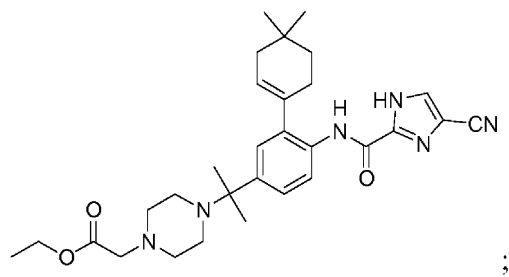
【 0 1 3 0 】

【化 5 6】



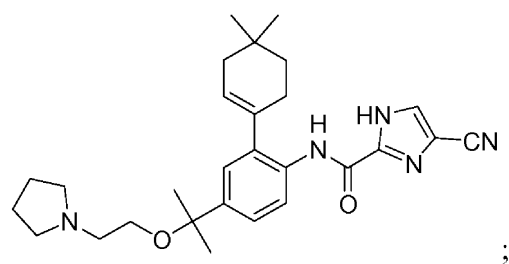
;

10



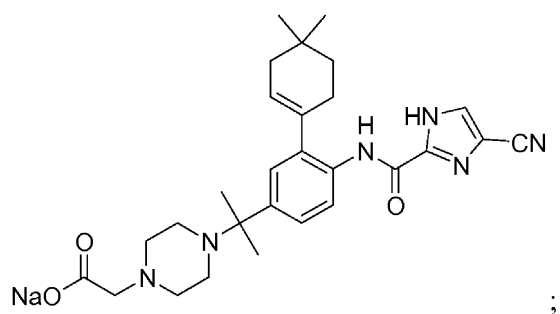
;

20



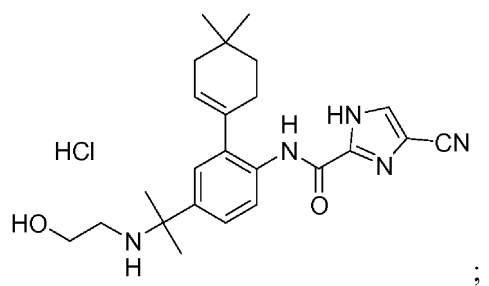
;

30



;

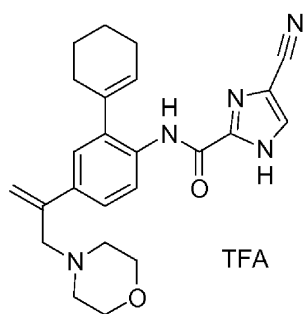
40



;

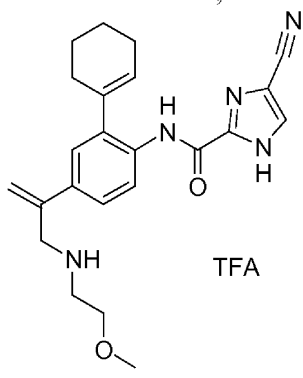
【 0 1 3 1】

【化 5 7】



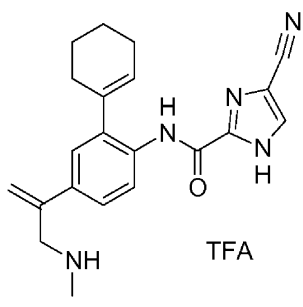
;

10



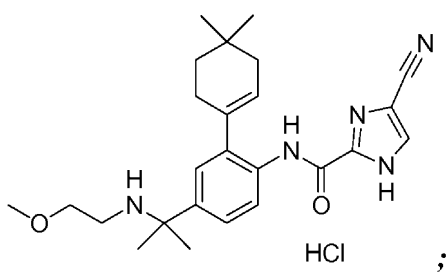
;

20



;

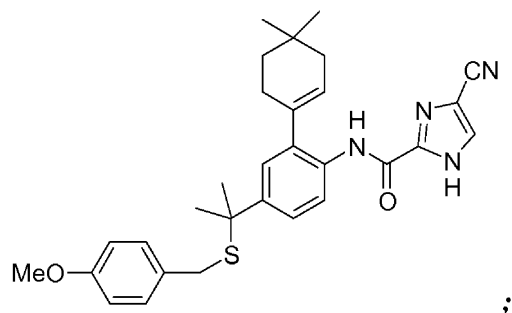
30



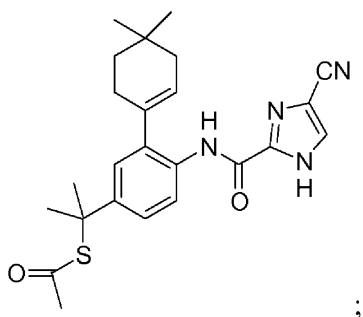
;

【 0 1 3 2 】

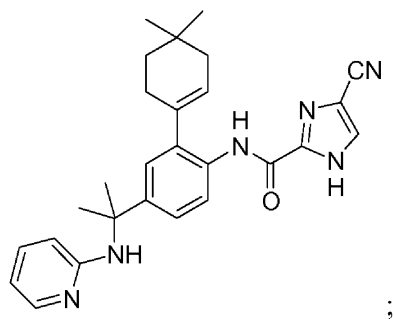
【化 5 8】



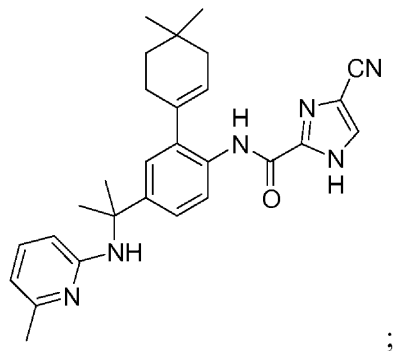
10



20



30



【 0 1 3 3 】

およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。

40

【 0 1 3 4 】

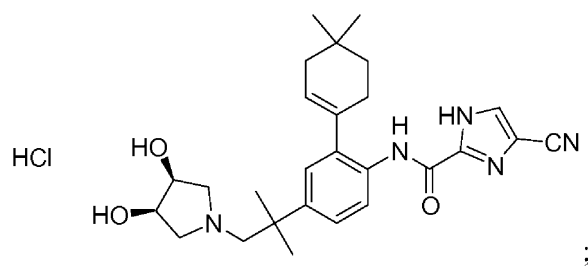
この態様の化合物は実施例 6 1 - 8 0 に示す化合物である。

【 0 1 3 5 】

別の態様は、下記：

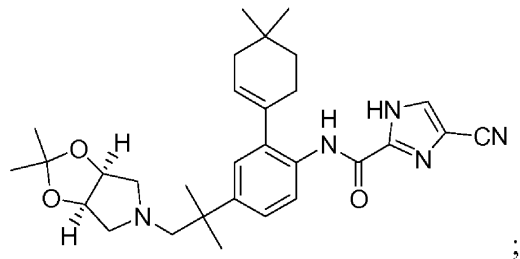
【 0 1 3 6 】

【化 5 9】

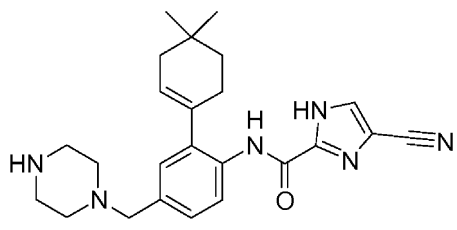


;

10

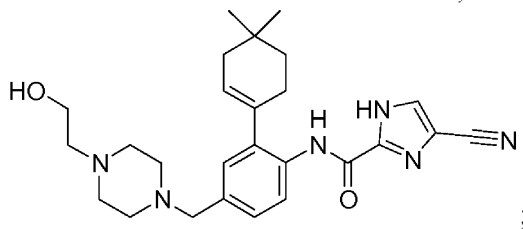


;

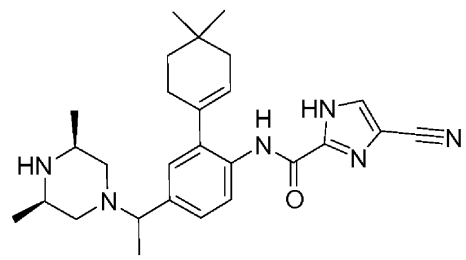


;

20

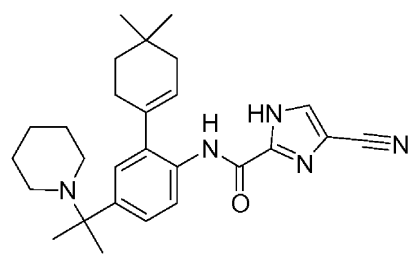


;



;

30

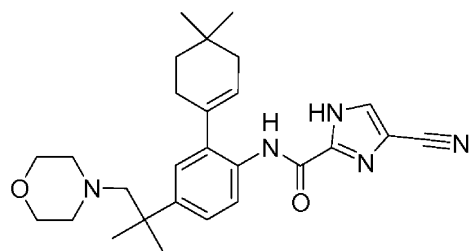


;

40

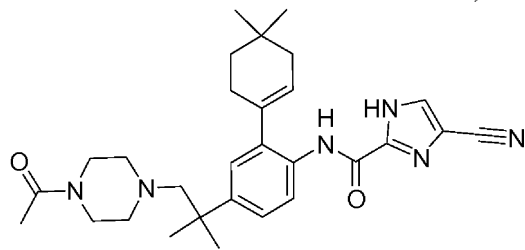
【 0 1 3 7 】

【化 6 0】

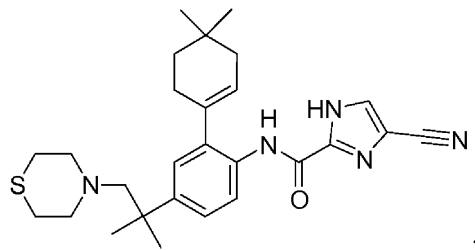


;

10

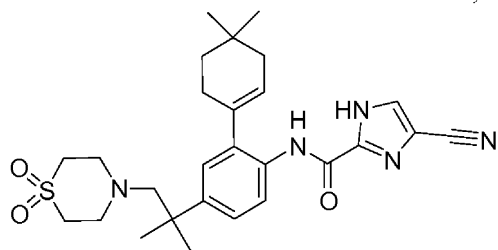


;



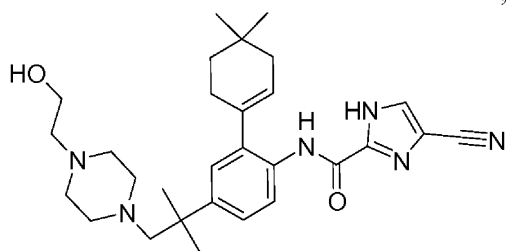
;

20

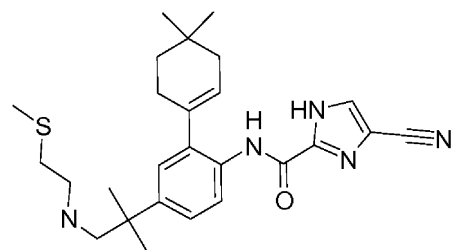


;

30



;

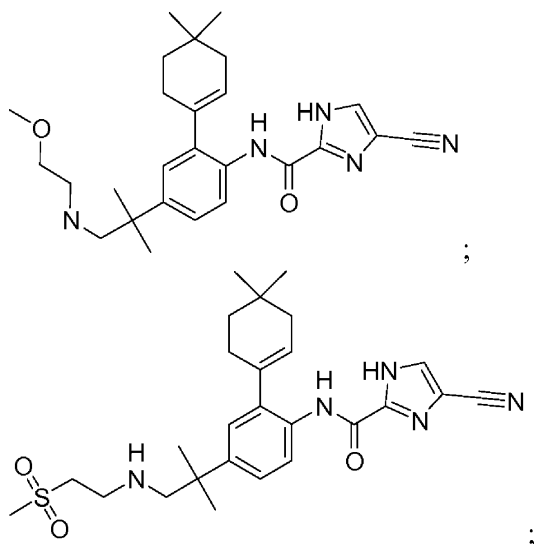


;

40

【 0 1 3 8】

【化 6 1】



10

【0139】

およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。実施例 138 - 151 の化合物が存在する。

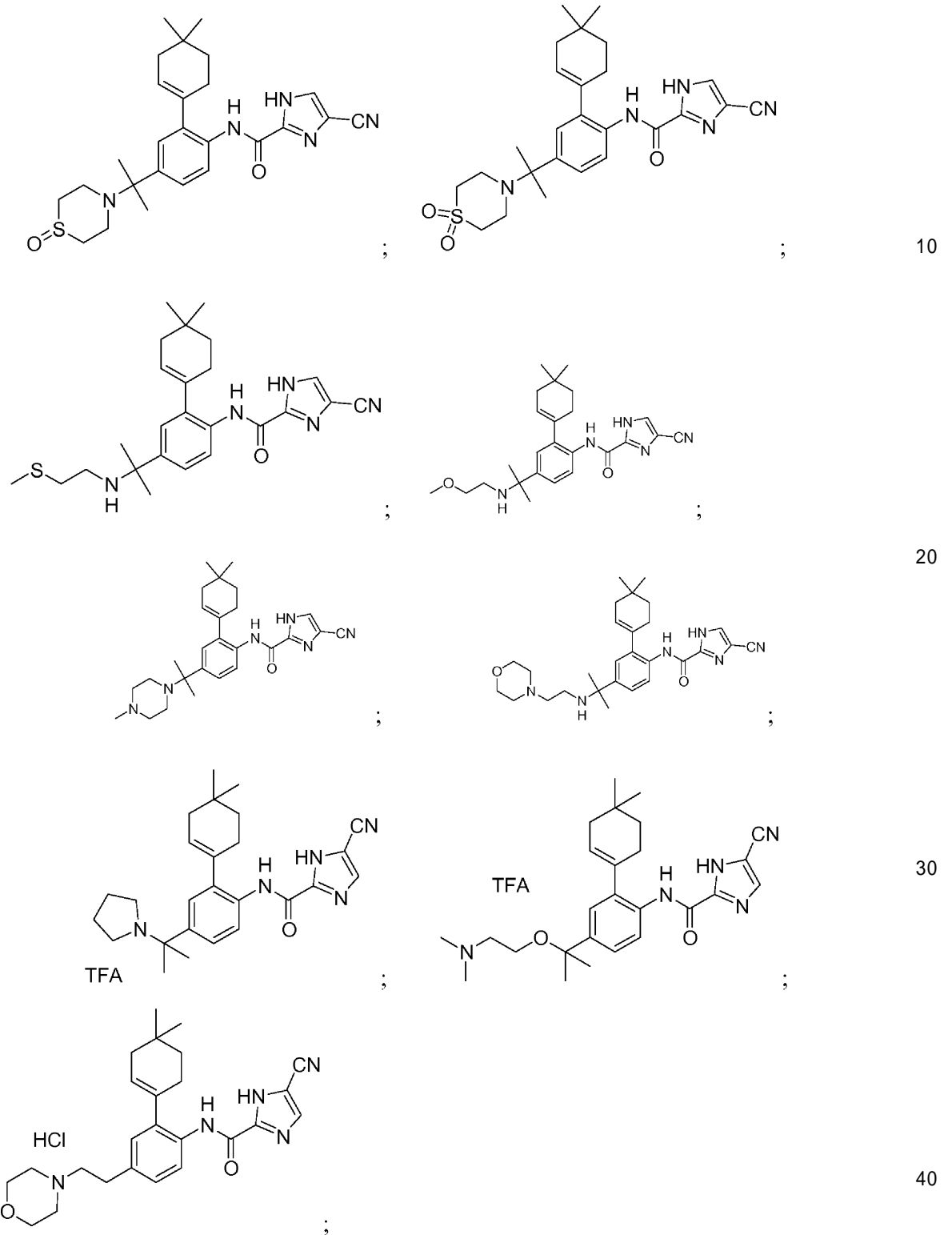
【0140】

20

更に別の態様は、下記：

【0141】

【化 6 2】



【0142】

およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。それらは実施例15、16、17、20、23、24、45、52および60の化合物である。

【0143】

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

【 0 1 4 4 】

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

【 0 1 4 5 】

I . 定義

用語“アルキル”は、特に明記しない限り炭素原子数が 1 2 以下、好適には炭素原子数が 6 以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指し、これには、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2 , 2 , 4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが含まれる。

【 0 1 4 6 】

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

【 0 1 4 7 】

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

【 0 1 4 8 】

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

【 0 1 4 9 】

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

【 0 1 5 0 】

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

【 0 1 5 1 】

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

【 0 1 5 2 】

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

【 0 1 5 3 】

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

【 0 1 5 4 】

用語“アルコキシ”は、酸素原子と結合している特に明記しない限り炭素原子数が 1 2 以下の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシが含まれる。

【 0 1 5 5 】

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

【 0 1 5 6 】

用語“アラルキル”は、アリール置換基を含有する C_{1-6} アルキル基を指す。例にはベンジル、フェニルエチルまたは2-ナフチルメチルが含まれる。

【 0 1 5 7 】

用語“スルホニル”は、基 $-S(O)_2R_a$ [ここで、 R_a は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである]を指す。“スルホニル化剤”は $-S(O)_2R_a$ 基を分子に付加させる作用剤である。

10

【 0 1 5 8 】

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

【 0 1 5 9 】

【 化 6 3 】



20

【 0 1 6 0 】

などを指す。

【 0 1 6 1 】

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

【 0 1 6 2 】

【 化 6 4 】



30

【 0 1 6 3 】

などを指す。

【 0 1 6 4 】

II. 治療用途

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

【 0 1 6 5 】

本発明は、また、蛋白質チロシンキナーゼを阻害する方法も提供し、この方法は、前記蛋白質チロシンキナーゼを有効阻害量の式Iで表される化合物の中の少なくとも1種と接触させることを含んで成る。好適なチロシンキナーゼはc-fmsである。本発明の化合物はまたFLT3チロシンキナーゼ活性の阻害剤でもある。蛋白質チロシンキナーゼを阻害する1つの態様では、式Iで表される化合物の中の少なくとも1種を公知のチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせる。

40

【 0 1 6 6 】

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

【 0 1 6 7 】

50

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

【0168】

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

10

【0169】

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

【0170】

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

20

【0171】

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

30

【0172】

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

【0173】

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

【0174】

本発明の化合物を蛋白質チロシンキナーゼ阻害剤として用いる時、これを約 0.5 mg から約 10 g、好適には約 0.5 mg から約 5 g の投薬範囲内の有効量で日に 1 回または分割して投与してもよい。その投薬量は投与経路、受益者の健康、体重および年齢、治療頻度および同時治療および非関連治療の存在の如き要因の影響を受けるであろう。

40

【0175】

また、本発明の化合物またはこれの製薬学的組成物の治療的に有効な量は所望効果に応じて多様であることも当技術分野の技術者に明らかである。従って、当技術分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、かつ最適な投薬量は使用する個々の化合物、投与様式、製剤の濃度および病気状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の被験体に関連した要因の結果として投与量を適切な治療レ

50

ベルに調整する必要もあり、そのような要因には、被験体の年齢、体重、食事および投与時間が含まれる。従って、この上に示した投薬量は平均的な症例の典型である。勿論、投薬量の範囲を高くするか或は低くする方が有利である個々のケースも存在する可能性があり、それも本発明の範囲内である。

【0176】

前記式 I で表される化合物は公知の製薬学的に許容される担体のいずれかを含有して成る製薬学的組成物に構築可能である。典型的な担体には、これらに限定するものでないが、適切な溶媒、分散用媒体、被膜、抗菌剤、抗菌・カビ剤および等張剤のいずれも含まれる。本製剤の成分になり得る典型的な賦形剤には、また、充填剤、結合剤、崩壊剤および滑剤も含まれる。

10

【0177】

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

20

【0178】

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

【0179】

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

30

【0180】

多形体および溶媒和物

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

40

【0181】

本発明はこれの範囲内に本発明の化合物の溶媒和物を包含することを意図する。従って、本発明の治療方法における用語“投与”は、本発明の化合物または具体的には開示しな

50

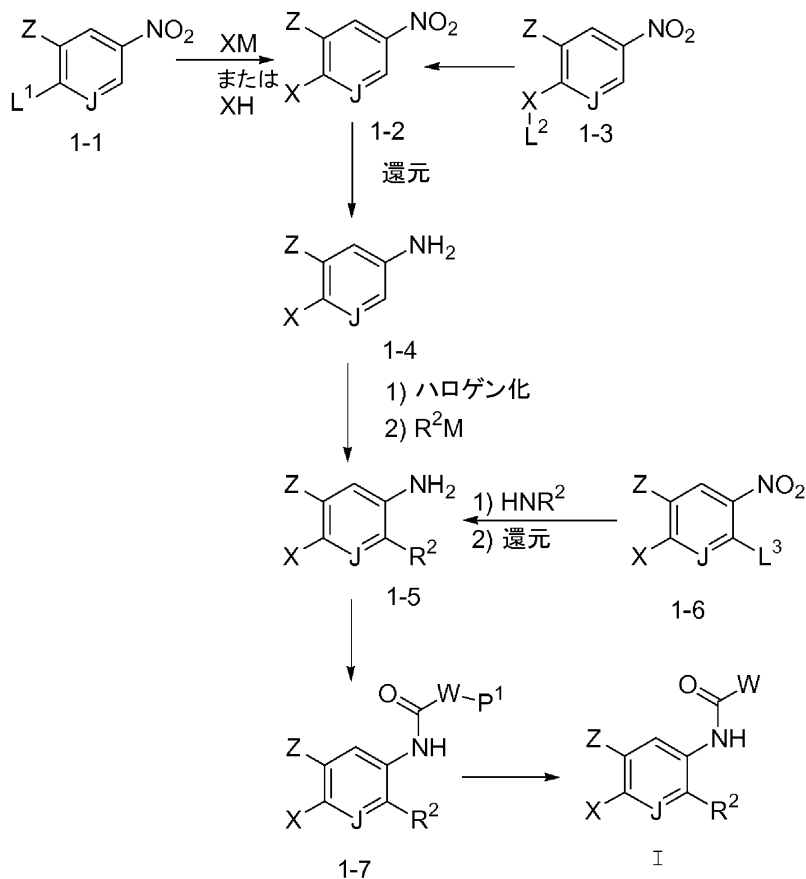
かったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらの溶媒和物を用いて本明細書に記述する症候群、疾患または病気を治療、改善または予防する手段を包含する。

【 0 1 8 2 】

調製方法

【 化 6 5 】

スキーム 1



【 0 1 8 3 】

スキーム 1 に、X が CO_2H でも $-\text{NA}^1\text{A}^2$ (ここで、 A^1 は H である) でもない式 I で表される化合物を生じさせるに適した一般的方法を例示する。このスキームの方法を例示する目的で、J が CH である化合物に関して反応体および条件を定義する。J が N の場合には反応条件を若干修飾しかつ好適な反応体が必要であり得ると理解する。

【 0 1 8 4 】

式 1 - 4 で表されるアニリンおよびアミノピリジンは、商業的に入手可能であるか、或は式 1 - 2 で表されるニトロ化合物に還元を標準的合成方法 (Reductions in Organic Chemistry、M. Hudlicky、Wiley、New York、1984 を参照) を用いて受けさせることで得ることができる。好適な条件は、パラジウム触媒を適切な溶媒、例えばメタノールまたはエタノールなどで用いる接触水添である。

【 0 1 8 5 】

必要な官能性が式 1 - 2 で表される化合物に存在しない場合、式 1 - 1 で表される化合物の脱離基 L^1 (好適にはフルオロまたはクロロ) [これはニトロ基で活性化されている] に炭素求核剤 (例えばマロン酸エステル、この場合の X は $\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)})\text{アルキル})_2$ である) に求核芳香置換を適切な塩基、例えば NaH などの存在下で受けさせることを通してそれを得ることができる。次に、マロン酸エステルにさらなる合成、例え

ば加水分解などによる合成を受けさせた後に脱カルボキシルを受けさせることでXが $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である酢酸誘導体を生じさせることができる。加うるに、脱離基 L^1 が金属触媒使用カップリングに適する（好適にはブromo、ヨードまたはトリフルオロメタン-スルホニルオキシ）場合には、いろいろなクロスカップリング反応、例えばヘック（H e c k）、スティルまたは鈴木カップリング（総説に関しては下記を参照：N . M i y a u r a および A . S u z u k i、Chem . R e v .、95：2457（1995）；J . K . S t i l l e、Angew . C h e m、Int . E d . E n g l .、25：508-524（1986）；S . B r a e s e および A . d e M e i j e r e、Metal - C a t a l y z e d C r o s s - C o u p l i n g R e a c t i o n s（第2版）、217-315頁、A . d e M e i j e r e、F . D i e d e r i c h 編集、W i l e y - V C H、W e i n h e i m（2004）；および A . S u z u k i、Metal - C a t a l y z e d C o u p l i n g R e a c t i o n s、F . D e i d e r i c h、P . S t a n g 編集、W i l e y - V C H、W e i n h e i m（1988））などが実施可能である。

【0186】

式1-2で表される化合物をまたXが $\text{C}_{(1-6)}$ アルキルである式1-3で表される化合物の L^2 （好適にはヨードまたはブromo）に適切な求核剤（例えば HNA^1A^2 ）などによる置換を適切な塩基、例えば K_2CO_3 、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（D I E A）または NEt_3 などの存在下で受けさせて例えばXが $\text{C}_{(1-6)}$ アルキル NA^1A^2 である式1-2で表される化合物を得ることなどで得ることも可能である。

【0187】

R^2 がシクロアルキルである式1-5で表される化合物は、式1-4で表されるアミノ化合物にオルソハロゲン化、好適には臭素化を受けさせた後に中間体であるハロ化合物にホウ素酸またはホウ素酸エステル（鈴木反応、 R^2M が $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ またはホウ素酸エステルの場合）または錫反応体（スティル反応、 R^2M が $\text{R}^2\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ の場合）（この上に示した論評を参照）を用いた金属触媒使用カップリング反応を受けさせることで得ることができる。1-5の臭素化に好適な条件は、N-ブromoskシニミド（N B S）を適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド（D M F）、ジクロロメタン（D C M）またはアセトニトリルなど中に用いる条件である。金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応は、標準的方法に従って、好適にはパラジウム触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、塩基水溶液、例えば Na_2CO_3 水溶液および適切な溶媒、例えばトルエン、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン（D M E）またはD M Fなどの存在下で実施可能である。

【0188】

R^2 がシクロアルキルアミノ（例えばピペリジノ）である式1-5で表される化合物は、ニトロ基で活性化されている式1-6で表される化合物が有する脱離基 L^3 （好適にはフルオロまたはクロロ）にシクロアルキルアミン（例えばピペリジン）による求核芳香置換を適切な塩基、例えば K_2CO_3 、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（D I E A）または NEt_3 などの存在下で受けさせた後にそのニトロ基に還元を上述したようにして受けさせることで得ることができる。

【0189】

次に、式1-5で表される化合物が有するアミノ基と複素環式酸 $\text{P}^1\text{-WCOOH}$ （またはこれの相当する塩 $\text{P}^1\text{-WCOOM}^2$ 、ここで、 M^2 はLi、NaまたはKである）[ここで、 P^1 は、Wが例えばイミダゾール、トリアゾール、ピロールまたはベンゾイミダゾールなどの場合には任意の保護基（例えば2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（S E M））であるか、或は P^1 は、Wが例えばフランなどの場合には存在しない]のカップリングを実施してもよい（W用の保護基のリストに関してはTheodora W . g r e e n e および P e t e r g . M . W u t s、Protective groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、Inc .、NY（1991）を参照）。前記カップリングをアミド結合形成に適した標

10

20

30

40

50

準的手順（論評に関しては下記を参照：M. BodanskyおよびA. Bodansky、*The Practice of Peptide Synthesis*、Springer-Verlag、NY（1984））に従ってか或は酸クロライド $P^1-WCOCl$ または活性エステル $P^1-WCO_2R^q$ （ここで、 R^q は脱離基、例えばペンタフルオロフェニルまたはN-スクシニミドなどである）との反応で実施することで式1-7で表される化合物を生じさせることができる。 $P^1-WCOOH$ または $P^1-WCOOM^2$ とのカップリングに好適な反応条件は、Wがフラン（任意の保護基 P^1 は存在させない）の場合に塩化オクザリルをジクロロメタン（DCM）中で触媒としてのDMFと一緒に用いることで酸クロライド $WCOCl$ を生じさせた後にカップリングをトリアルキルアミン、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）などの存在下で起こさせる条件；Wがピロール（任意の保護基 P^1 は存在させない）の場合に塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（EDCI）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を用いる条件；そしてWがイミダゾール、ピロールまたはベンゾイミダゾール（任意の P^1 を存在させる）の場合の好適な条件はヘキサフルオロリン酸ブモトリピロリジノホスホニウム（PyBroP）およびDIEAを溶媒、例えばDCMまたはDMFなど中で用いる条件である。

【0190】

式1-7で表される化合物中のWに上述した如き任意の保護基 P^1 を含有させた場合には、それをその時点で除去することで式Iで表される化合物を生じさせることができる。例えば、Wが窒素がSEM基で保護されているイミダゾールの場合、そのSEM基の除去は酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）などまたはフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）などのいずれかを用いて実施可能である（前記GreeneおよびWutsを参照）。

【0191】

最後に、式Iで表される化合物にさらなる誘導体化を受けさせてもよいと理解する。Iで表される化合物のさらなる誘導体化の例には、これらに限定するものでないが、下記が含まれる：式Iで表される化合物がシアノ基を含有する場合には、その基に加水分解を酸性もしくは塩基性条件下で受けさせることでアミドまたは酸を生じさせてもよく、式Iで表される化合物がエステルを含有する場合には、そのエステルに加水分解を受けさせて酸を生じさせそしてその酸をアミド結合形成に関して上述した方法でアミドに変化させてもよい。酸に還元を受けさせることでアルコールを生じさせることができ、そしてアルコールに酸化を受けさせることでアルデヒドおよびケトンを生じさせることができる。カルボン酸に還元をシアノ基の存在下で受けさせるに好適な条件には、ホウ水素化ナトリウムおよびクロロ蟻酸エチルをテトラヒドロフラン（THF）中で用いる条件が含まれ；そしてアルコールの酸化をDess-Martinペエオジナン（periodinane）反応体を用いて実施してもよい（Adv. Syn. Catalysis、346、111-124（2004））。アルデヒドおよびケトン在第一級もしくは第二級アミンと還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（J. Org. Chem.、61、3849-3862、（1996）を参照）の存在下で反応させることによる還元アミノ化でアミンを得ることができる。オレフィン〔アクリル酸およびアクリル酸エステル（Xが $CH=CHCO_2R^a$ である）を包含〕に接触水添による還元を受けさせてもよいが、或は R^2 がアルケンを含有する場合には1,4-共役付加を R^2 のアルケンが還元を受けてアルキルになる（Xが $CH_2CH_2CO_2R^a$ である）ことのないように受けさせてもよい（Larock、Richard C.、Comprehensive Organic Transformation；VCH：New York、1989；8-17頁を参照）。式Iで表される化合物が非環式もしくは環式のスルフィドを含有する場合、前記スルフィドにさらなる酸化を受けさせることで相当するスルホキサイドまたはスルホンを生じさせることができる。スルホキサイドは、適切な酸化剤、例えば1当量のメタ-クロロ過安息香酸（MCPBA）などを用いた酸化でか或は $NaIO_4$ を用いた処理（例えば、J. Med. Chem.、46：4676-86（2003）を参照）で得ることができ

10

20

30

40

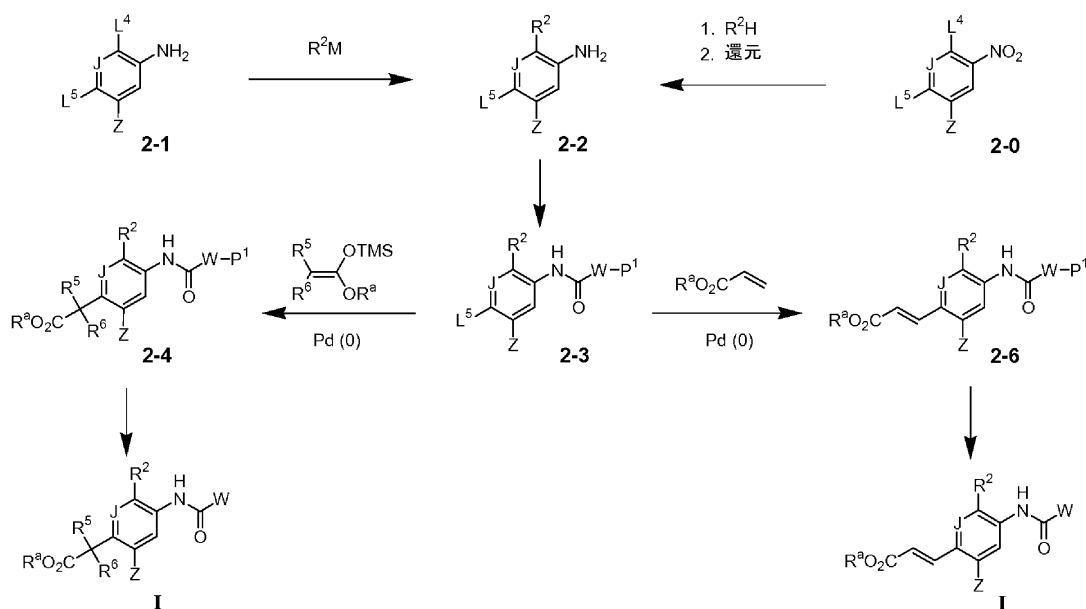
50

、そしてスルホンは、MCPBAを2当量用いることでか或は4-メチルモルホリンN-オキサイドおよび触媒量の四酸化オスミウムを用いた処理（例えば、PCT出願WO 01/47919を参照）で得ることができる。また、スルホキサイドおよびスルホンの両方の調製をチタン（IV）イソプロポキサイドの存在下で H_2O_2 をそれぞれ1当量および2当量用いることで実施することも可能である（例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)を参照）。

【0192】

【化66】

スキーム2



ここで、 R^8 は $C_{(1-4)}$ アルキルであり、
そしてTMSはトリメチルシリルである

【0193】

スキーム2に、ZがHであり、XがC(R^5 , R^6) R^1 または $-CH=CH-R^1$ であり、 R^5 および R^6 がHまたはMeでありそして R^1 が $-CO_2A^1$ である式Iで表される化合物を生じさせるに適した一般的方法を例示する。

【0194】

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

【0195】

R^2 がシクロアルキル（特にシクロアルケニル）である場合、化合物2-2をホウ素酸またはホウ素酸エステル（Mが $B(OH)_2$ またはホウ素酸エステルである）を用いた金属触媒使用カップリング反応で得ることができ、その出発材料2-1は、 L^4 がプロモまたは好適にはヨードでありそして L^5 がクロロまたは好適にはプロモであるジハロアニリンである。この金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応はスキーム1に記述した如き標準的方法に従って実施可能であり、好適にはパラジウム触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（ $Pd(PPh_3)_4$ ）など、塩基水溶液、例えば Na_2CO_3 水溶液などおよび適切な溶媒、例えばトルエン、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン（DME）またはDMFなどの存在下で実施可能である。

【0196】

R^2 がシクロアルキルアミノ（例えばピペリジノ）の場合、化合物 2 - 2 を出発材料 2 - 0 の脱離基 L^4 （好適にはフルオロまたはクロロ）[これはニトロ基で活性化されている]にシクロアルキルアミン R^2H （例えばピペリジン）を用いた求核芳香置換を受けさせた後にニトロ基に還元をスキーム 1 に記述したようにして受けさせることで得ることができる。

【0197】

化合物 2 - 3 の調製は、化合物 2 - 2 とカルボン酸 $P^1 - WCOOH$ [ここで、 P^1 は任意の保護基である] をスキーム 1 に 1 - 7 を生じさせる目的で記述した如きアミド結合形成手順に従って反応させることで実施可能である。

【0198】

化合物 2 - 4 は、化合物 2 - 3 にパラジウム媒介クロスカップリング反応（例えば J. Am. Chem. Soc. 2004、126、5182 を参照）をシリルケテンアセタールを用いてパラジウム触媒、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）- ジパラジウム（0）（ $Pd_2(dba)_3$ ）または好適にはビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（ $Pd(dba)_2$ ）など、適切な配位子、例えばトリ - t - ブチルホスフィン（ $P(t-Bu)_3$ ）など、適切な添加剤、例えば ZnF_2 などおよび適切な溶媒、例えば DMF などの存在下で受けさせることで得ることができる。

【0199】

化合物 2 - 4 が有する任意の保護基 P^1 の除去をスキーム 1 に記述したようにして起こさせることで化合物 I を生じさせることができる。例えば、W がイミダゾールの場合、SEM 基の除去はフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム（TBAF）などまたは好適には酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）などのいずれかを用いることで実施可能である。

【0200】

エステル I（この場合の R^a は $C_{(1-4)}$ アルキルである）に加水分解を適切な金属水酸化物反応体、例えば水酸化ナトリウムなどを用いて受けさせることで酸 I（この場合の R^a は H である）を生じさせることができる。

【0201】

化合物 2 - 6 は、化合物 2 - 3 にアクリル酸アルキルを用いたパラジウム媒介ヘック反応（論評に関しては I. Beletskaya、A. Cheprakov、Chem. Rev.、100：3009（2000）を参照）を適切なパラジウム触媒、例えばビス（トリ - t - ブチルホスフィン）パラジウム（0）（ $Pd(t-Bu_3P)_2$ ）など、適切な塩基、例えば Cs_2CO_3 などおよび適切な溶媒、例えば 1,4 - ジオキサンなどの存在下で受けさせることで得ることができる。

【0202】

化合物 2 - 6 が有する任意の保護基 P^1 の除去をスキーム 1 に記述した方法を用いて実施することができ、そしてエステル基（ R^a が $C_{(1-4)}$ アルキルである）に加水分解を塩基、例えば水酸化ナトリウムなどを用いて受けさせることで酸 I（ R^a が H である）を生じさせることができる。t - ブチルエステルの場合には、t - ブチル基と任意の保護基の両方の除去を酸性反応体、例えば塩酸または好適にはトリフルオロ酢酸（TFA）などを用いて実施することで I（ R^a が H である）を生じさせることができる。

【0203】

I 中の官能基、特に X にさらなる誘導体化をスキーム 1 に概略を示すようにして受けさせることができると理解する。

【0204】

10

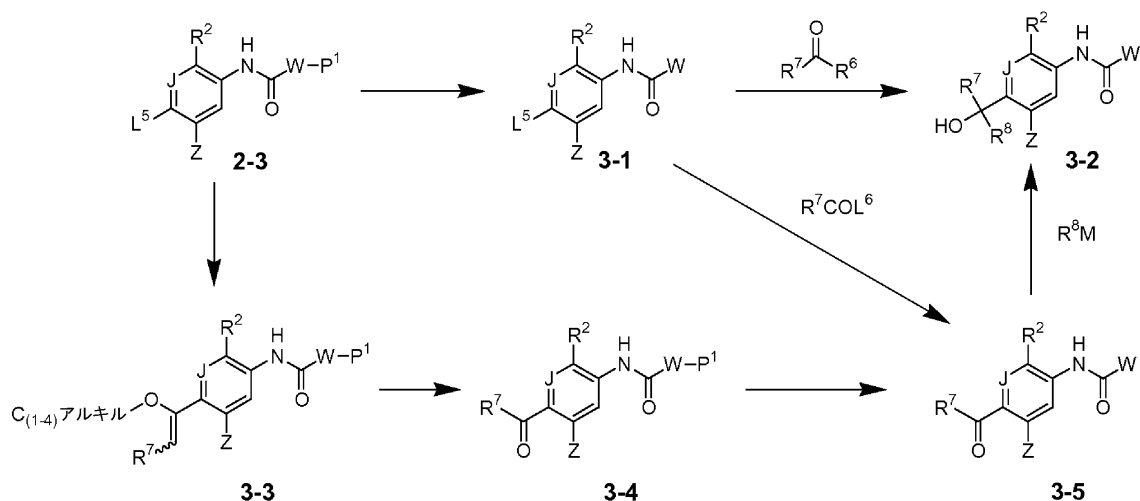
20

30

40

【化 6 7】

スキーム3



10

【0205】

20

スキーム3に、スキーム4で構成ブロックとして用いる鍵となる中間体である化合物3-2を生じさせるに適した2つの一般的合成を例示する。

【0206】

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

【0207】

出発材料である化合物2-3をスキーム2に記述したようにして得る。その任意の保護基P¹の除去をその時点でスキーム1に記述したようにして実施することで化合物3-1を生じさせることができる。

30

【0208】

ハロ化合物3-1からアルコール3-2を生じさせる変換は、最初に適切な塩基、例えばイソプロピルマグネシウムクロライド(i-PrMgCl)などを用いて脱プロトンを起こさせた後にリチウム-ハロゲンの交換を適切なりチウム反応体、例えばn-ブチルリチウムまたは好適にはt-ブチルリチウムなどを用いて起こさせそして次に有機リチウム中間体の捕捉をケトンまたはアルデヒドR⁷R⁸CO[ここで、R⁷およびR⁸は独立してHまたはC(1-4)アルキルである]を用いて行うことで実施可能である。

【0209】

化合物3-2を生じさせる代替方法は、材料3-3[これをアルコキシビニル錫反応体と化合物2-3のスティルカップリング(例えばJ. Org. Chem., 48:1559-60(1983)を参照)を起こさせることで得る]を用いて出発する方法である。化合物3-3が有するビニルアルキルエーテル基(C(1-4)アルキルOC=CH(R⁷)-)に加水分解を酸性反応体、例えばトリフルオロ酢酸または酢酸などを用いて受けさせることでケトン3-4を生じさせることができる。

40

【0210】

化合物3-4が有する任意の保護基P¹の除去をその時点で2-3から3-1を生じさせる変換に関して記述したようにして実施することで化合物3-5を生じさせることができる。

【0211】

化合物3-5中のケトンを実適切な有機金属反応体R⁸M、例えばグリニヤール試薬(M

50

がMgBrまたはMgClである)または適切な還元剤、例えば NaBH_4 (ここで、 R^8 はHでありそしてMは NaBH_3 である)などと反応させることでアルコール化合物3-2を生じさせることができる。

【0212】

別法として、3-1と有機リチウム中間体を3-1から3-2を生じさせる変換に関して記述したようにして適切な親電子剤 R^7COL^6 、例えば酸クロライド(ここで、 R^7 はアルキルでありそして L^6 はClである、例えばJ. Med. Chem., 48(11):3930-34(2005)を参照)またはWeinrebアミド(L^6 はN(OMe)Meである、例えばBioorg. Med. Chem. Lett., 14(2):455-8(2004)を参照)を用いて反応させることで3-5を直接得ることも可能である。

10

【0213】

3-1から3-2を生じさせそして3-1から3-5を生じさせる変換に関して記述した如き有機リチウム中間体はいろいろな親電子剤と反応し得る多用途反応体であることを注目すべきである。

【0214】

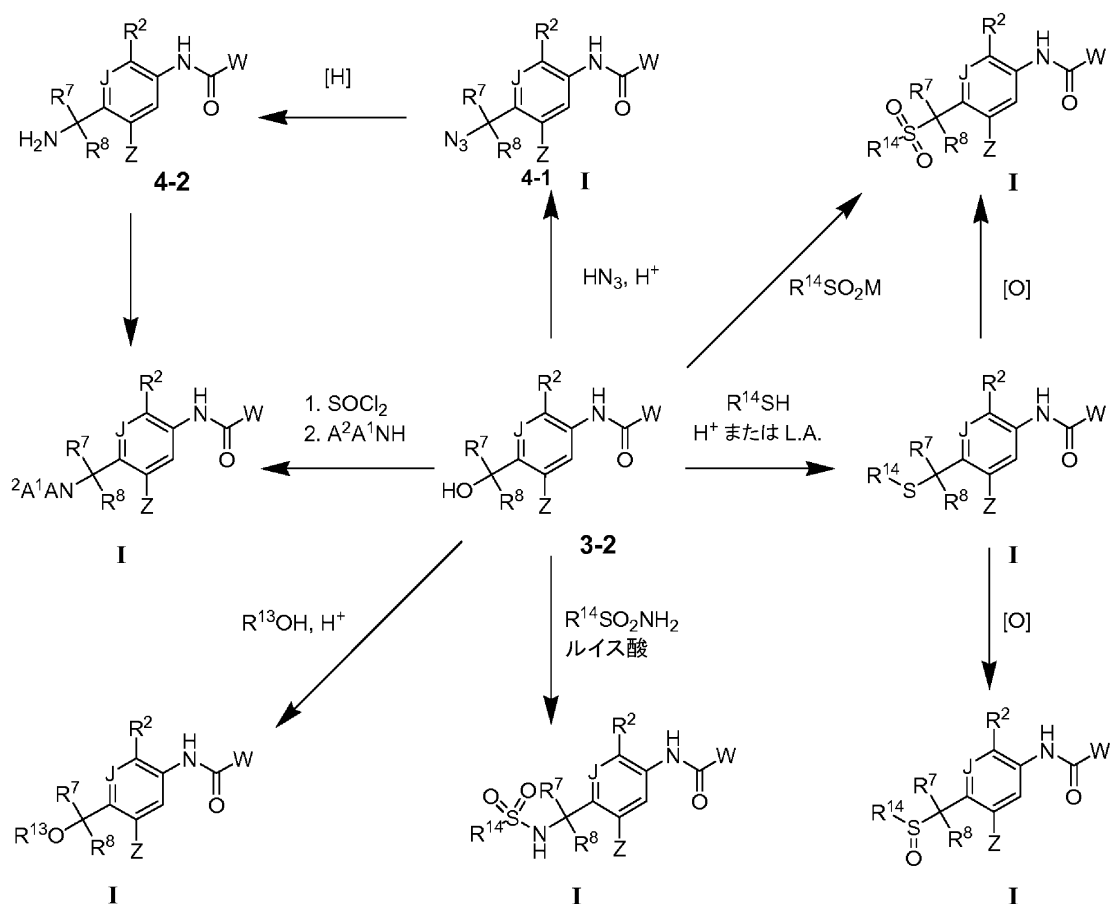
このスキームに示した化合物が有する官能基にさらなる誘導体化をスキーム1に概略を示すようにして受けさせることができると理解する。

【0215】

【化68】

20

スキーム4



30

40

【0216】

スキーム4に、スキーム3で調製したままの鍵となる中間体3-2を用いてXが-C(

50

$C_{(1-4)}$ アルキル $)_2 R^1$ および $-CHC_{(1-4)}$ アルキル R^1 でありそして R^1 が式 I で定義した通りである式 I で表される化合物を合成することを記述する。

【0217】

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

【0218】

アジド化合物 4 - 1 は、化合物 3 - 2 にアジド反応体、例えばアジ化ナトリウムまたは好適にはアジ化水素酸 (HN_3) などおよび適切な酸性反応体、例えば TFA などを用いた処理を適切な溶媒、例えば THF など中で受けさせることで得ることができる。

10

【0219】

化合物 4 - 1 が有するアジド基に還元を好適には R^2 がアルケニルである場合にオレフィンに還元を受けさせない還元剤、例えば鉄粉などを NH_4Cl の存在下で用いるか或は好適には亜鉛粉末を酢酸の存在下で用いて受けさせてアミノ基を生じさせることで化合物 4 - 2 を得ることができる。

【0220】

化合物 3 - 2 中の第三ヒドロキシル基から化合物 I 中のアミノ基を生じさせる変換もまた 3 - 2 に塩化チオニル ($SOCl_2$) などの如き反応体を用いた活性化を受けさせそしてその結果として生じた中間体 1 種または 2 種以上の捕捉を第一級もしくは第二級アミンを用いて起こさせることで実施可能である。

20

【0221】

R^1 がアルコキシである式 I で表される化合物は、ヒドロキシル化合物 3 - 2 に酸性反応体、例えば硫酸または好適にはトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いた処理を受けさせた後に結果として生じた第三カチオンの捕捉をアルコール $R^{13}OH$ (ここで、 R^{13} は $CH_2CH_2NA^1A^2$ または $CH_2CH_2OR^a$ である) を用いて行うことで得ることができる。

【0222】

また、ヒドロキシル化合物 3 - 2 とスルホンアミド $R^{14}SO_2NR^aH$ をルイス酸 (L.A.)、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート ($BF_3 \cdot OEt_2$) などの存在下の適切な溶媒、例えば THF など中で反応させることで化合物 I (ここで、 R^{14} は $CH_2CH_2NA^1A^2$ または R^a である) を生じさせることも可能である。

30

【0223】

R^1 がスルフィドである式 I で表される化合物は、化合物 3 - 2 に酸性反応体、例えば TFA またはルイス酸、例えば $BF_3 \cdot OEt_2$ などを用いた処理を受けさせた後に結果として生じた第三カチオンの捕捉をチオール $R^{14}SH$ (ここで、 R^{14} は $CH_2CH_2NA^1A^2$ または R^a である) を用いて行うことで得ることができる。

【0224】

R^1 がスルフィドである式 I で表される化合物にさらなる酸化をスキーム 1 に記述した如きスルフィド酸化手順に従って受けさせることで相当する式 I で表されるスルホキサイドまたはスルホンを生じさせることができる。

40

【0225】

また、化合物 3 - 2 を金属スルフィン酸塩 $R^{14}SO_2M$ (ここで、M は Na または K である) と反応 (例えば B. Koutek 他、Synth. Commun., 6 (4), 305 - 8 (1976) を参照) させることで R^1 がスルホンである式 I で表される化合物を直接得ることも可能である。

【0226】

このスキームに示した官能基にさらなる誘導体化をスキーム 1 に概略を示したようにして受けさせることも可能であると理解する。例えば、化合物 4 - 2 中のアミノ基をいろいろな親電子剤と反応させることができる。前記アミノ基をスキーム 1 に記述したようにしてカルボン酸と標準的アミド結合形成手順に従って反応させるか或は酸クロライドまたは

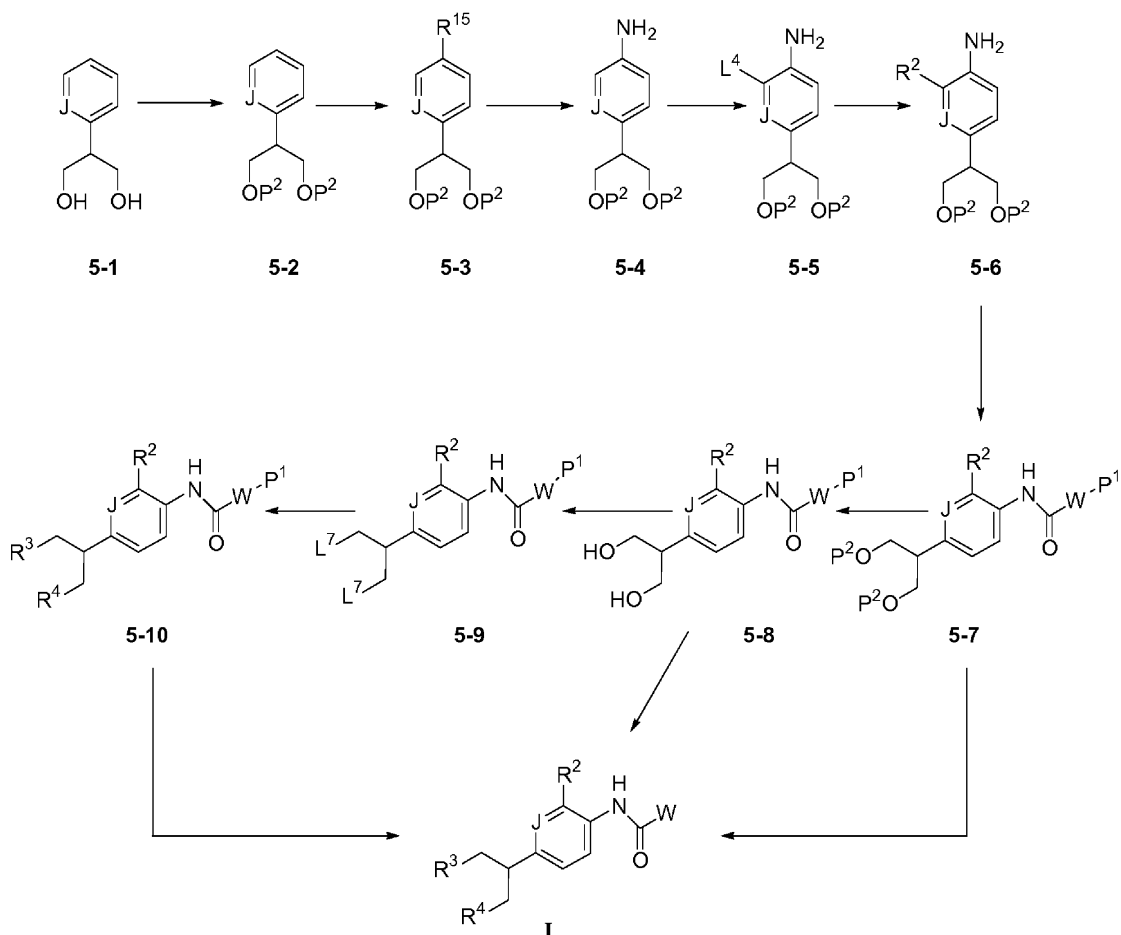
50

活性エステルと反応させることでアミド化合物を生じさせることができる。それをまた適切なカルボニル化剤、例えばホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたは好適にはトリホスゲンと塩基、例えばピリジンまたはDIEAなどの存在下で反応させることも可能である。そのようにして生じさせた中間体を第一級もしくは第二級アミンで捕捉することで相当する尿素化合物を得ることができる。同様に、化合物4-2中のアミノ基を適切なオクザリル化剤、例えば塩化オクザリルなどと塩基、例えばピリジンまたはDIEAなどの存在下で反応させた後にそのようにして生じた中間体の捕捉を第一級もしくは第二級アミンを用いて行うことでオクザルアミド化合物を得ることができる。その上、前記アミノ基を適切なアルデヒドまたはケトンと適切な還元剤、例えば NaBH_4 または NaBH_3CN または好適には $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの存在下でスキーム1に記述した如き標準的還元アミノ化手順に従って反応させることで R^1 が $-\text{NA}^1\text{A}^2$ である式Iで表される化合物を生じさせることも可能である。

【0227】

【化69】

スキーム5



【0228】

スキーム5に、 X が C_{1-4} アルキル R^3R^4 でありそして Z が H である式1で表される化合物の合成を記述する。このスキームの方法を例示する目的で、商業的に入手可能な2-フェニルプロパン-1,2-ジオールを出発材料5-1として用いる時の J が CH である基質に関して反応体および条件を定義する。 J が N の場合に(2-ピリジル)プロパンジオール(Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187, (1997))を出発材料5-1として用いる時には反応条件を若干修飾しかつ好適な反応体が必要であり得ると理解する。

【0229】

10

20

30

40

50

この合成プロトコルでは P^2 保護 2 - フェニルプロパン - 1 , 2 - ジオール 5 - 2 を用いることができる。適切な O - 保護基の例を “ Protective groups in Organic Synthesis , ” Theodora W. Greene および Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc、NY、(1999) に見ることができる。ヒドロキシルの好適な保護には、ジオール 5 - 1 を相当するジアセテート 5 - 2 [ここで、 P^2 は CH_3CO である] に変化させること (Tetrahedron、46 (20)、7081、(1990)) が含まれる。

【 0230 】

中間体 5 - 2 から 5 - 4 を生じさせる変換は、中間体 5 - 2 にハロゲン化、好適には臭素化を受けさせることで中間体 5 - 3 (ここで、 R^{15} は Br である) を得た後にハロ中間体 5 - 3 の金属触媒使用アミノ化 (論評に関しては下記を参照 : S. L. Buchwald 他、Top. Curr. Chem.、219 : 131 - 209 (2001) および J. F. Hartwig、 “ Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis , ” Wiley Interscience、NY (2002)) を実施するか或は中間体 5 - 2 にニトロ化を受けさせてニトロ中間体 5 - 3 (ここで、 R^{15} は NO_2 である) を得た後に前記ニトロ基に還元を受けさせる (文献に関しては下記を参照 ; The Nitro Group in Organic Synthesis ” Noboru Ono 著、John Wiley & Sons, Inc、) ことのいずれかで達成可能である。この変換に好適な方法は、中間体 5 - 2 に濃 HNO_3 を用いたニトロ化を受けさせることでニトロ化合物 5 - 3 を得た後に前記ニトロ基に還元を好適には接触水添で受けさせることで相当するアミン 5 - 4 を得る方法である。

【 0231 】

式 5 - 6 で表される化合物は、アニリン基質 5 - 4 にオルソ - ハロゲン化、好適には臭素化を受けさせることで中間体 5 - 5 (L^4 がハロゲンである) を得た後に適切な相手を用いた金属触媒使用カップリング反応をこの上のスキーム 1 に記述したようにして起こさせて R^2 を導入することで得ることができる。中間体 5 - 4 の臭素化に好適な条件は、NBS を適切な溶媒、例えば DMF、DCM またはアセトニトリルなどに入れて用いる条件である。金属触媒使用カップリング、好適には鈴木反応は標準的な方法に従って実施可能であり、好適にはパラジウム (0) 触媒、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ($Pd_2(dba)_3$) などの存在下で非水性塩基、例えば K_3PO_4 などおよびホスフィン配位子、例えば 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジメトキシ - 1 , 1' - ビフェニル (S - Phos) などを存在させて適切な溶媒、例えばトルエン、DME またはジオキサンなど中で実施可能である。

【 0232 】

次に、化合物 5 - 6 が有するアミノ基と複素環式酸 $P^1 - WCOOH$ (またはこれの相当する塩 $P^1 - WCOOM^2$ 、ここで、 M^2 は Li、Na または K である) のカップリングをスキーム 1 に記述した如きアミド結合形成手順に従って起こさせることでアミド 5 - 7 を生じさせることができる。

【 0233 】

P^2 が最終的化合物に存在させる基でありかつ化合物 5 - 7 中の W が任意の保護基 P^1 を含有する場合、 P^1 の除去をその時点で実施する。例えば W が場合により SEM で保護されていてもよいイミダゾールの場合、その SEM 基の除去を酸性反応体、例えば TFA またはフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) などを用いて起こさせることで最終的生成物 I (ここで、 R^3 および R^{4a} は OP^2 である) を得ることができる。そのような脱保護の好適な方法は化合物 5 - 7 に TFA を用いた処理を受けさせる方法である。

【 0234 】

P^2 が最終的化合物に存在せずかつそれを単に保護基として用いた場合には、中間体 5 - 7 が有する P^2 の除去をその時点で標準的方法 (この上に示した Green および Wu

10

20

30

40

50

t s の文献を参照) で実施することでジオール官能を露出させると同時に、保護基 P^1 が存在する時にはそれを残存させたままにする。例えば P^2 が CH_3CO の場合の好適な脱保護方法は、ジアセテート 5 - 7 に無機塩基、例えば KOH などを用いた鹼化を適切な溶媒、例えば $EtOH$ など中で受けさせることで 5 - 8 を生じさせることを伴う。

【0235】

ヒドロキシル基が最終的化合物に存在しかつ化合物 5 - 8 中の W が任意の保護基 P^1 を含有する場合、 P^1 の除去をその時点でこの上に記述したようにして起こさせることで最終的生成物 I (ここで、 R^3 および R^{4a} は OH である) を得ることができる。

【0236】

また、さらなる官能化に適することが知られている文献方法を用いて、ジオール 5 - 8 が有するヒドロキシル基を脱離基 L^7 に変化させることで中間体 5 - 9 を得ることも可能である。適切な脱離基 L^7 の例は、メシレート、トシレート、トリフレートおよびハロゲン、例えば Br または I などである。好適な脱離基はメシレートであり、これの調製はジオール 5 - 8 と CH_3SO_2Cl と第三級アミン塩基、例えば Et_3N など DCM 中で反応させることで実施可能である。

【0237】

中間体 5 - 9 に求核剤、例えばアミン、アルコールおよびチオールなどを用いたいろいろな置換反応を適切な反応条件下で受けさせて中間体 5 - 10 に R^3 および R^{4a} (ここで、 R^3 は R^{4a} である) を導入することができることは当技術分野の技術者に明らかであろう。化合物 5 - 10 中の W が任意の保護基 P^1 を含有する場合、その除去をその時点でこの上に記述したようにして起こさせることで最終的生成物 I を得ることができる。

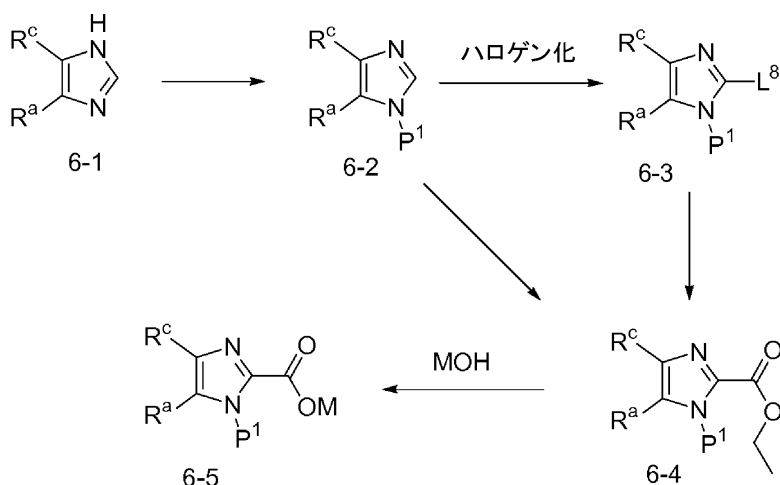
【0238】

中間体 5 - 10 および I が有する R^3 および R^{4a} にさらなる官能化をスキーム 1 に記述したようにして受けさせることができると理解する。

【0239】

【化70】

スキーム6



【0240】

スキーム 6 に、 R^a が H または $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして R^c が H 、アルキル、 $-CN$ または $-CONH_2$ である式 6 - 5 で表される 2 - イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それを W がイミダゾールである式 I で表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

【0241】

R^a が H または $C_{(1-4)}$ アルキルでありそして R^c が H 、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $-CN$ である式 6 - 1 で表されるイミダゾールは商業的に入手可能であるか、或は R

R^C が $-CN$ の場合には商業的に入手可能なアルデヒド (R^C が CHO である 6 - 1) をヒドロキシルアミンと反応させた後に適切な反応体、例えばオキシ塩化磷または無水酢酸などを用いた脱水を実施することで容易に得ることができる (Synthesis、677、2003)。式 6 - 1 で表されるイミダゾールに適切な基 (P^1)、例えばメトキシメチルアミン (MOM) または好適には SEM 基などによる保護を受けさせることで式 6 - 2 で表される化合物を得る (Theodora W. Greene および Peter G. M. Wuts、Protective groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、Inc.、NY (1991) を参照)。

【0242】

R^C が $-CN$ である式 6 - 2 で表されるイミダゾールに適切な反応体、例えば N - ブロモスクシニミドまたは N - ヨードスクシニミドなどを用いたハロゲン化を溶媒、例えば DCM または CH_3CN など中で親電子条件下でか或は溶媒、例えば CCl_4 など中で開始剤、例えばアゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) などの存在下のラジカル条件下で受けさせることで L^8 が脱離基 (好適にはブromoまたはヨード) である式 6 - 3 で表される化合物を生じさせる。式 6 - 3 で表される化合物にハロゲン - マグネシウム交換を受けさせることで有機マグネシウム種を生じさせた後、それを適切な親電子剤と反応させることで式 6 - 4 で表される化合物を生じさせる。そのハロゲン - マグネシウム交換に好適な条件は、アルキル - マグネシウム反応体、好適にはイソプロピルマグネシウムクロライドを適切な溶媒、例えば THF などに入れて - 78 から 0 の温度で用いる条件である。好適な親電子剤はクロロ蟻酸エチルまたはシアノ蟻酸エチルである。シアノイミダゾールにハロゲン - マグネシウム交換を受けさせる例に関しては J. Org. Chem. 65、4618、(2000) を参照のこと。

【0243】

R^C が $-CN$ ではない式 6 - 2 で表されるイミダゾールの場合には、それに脱プロトン適切な塩基、例えばアルキルリチウムなどを用いて受けさせた後にそれと親電子剤をこの上で有機マグネシウム種に関して記述したようにして反応させることでそれを式 6 - 4 で表されるイミダゾールに直接変化させることができる。好適な条件は、前記イミダゾールに n - ブチルリチウムを用いた処理を - 78 の THF 中で受けさせた後に結果として生じた有機リチウム種の反応をクロロ蟻酸エチルで消滅させる条件である (例えば Tetrahedron Lett.、29、3411 - 3414、(1988) を参照)。

【0244】

次に、式 6 - 4 で表されるエステルに加水分解を 1 当量の金属水酸化物 (MOH) 水溶液、好適には水酸化カリウムを用いて適切な溶媒、例えばエタノールまたはメタノールなど中で受けさせることで式 6 - 5 で表されるカルボン酸 (M が H である) またはカルボン酸塩 (M が Li 、 Na または K である) を生じさせることができる。 R^C が $-CONH_2$ である式 6 - 5 で表される化合物の合成では、最初に R^C が $-CN$ である式 6 - 4 で表される化合物を適切なアルコキサイド、例えばカリウムエトキサイドなどで処理することでシアノ基をイミデート基に変化 (Pinner 反応) させた後にエステルとイミデート基の両方の加水分解を 2 当量の金属水酸化物水溶液を用いる起こさせることで合成を達成する。

【0245】

10

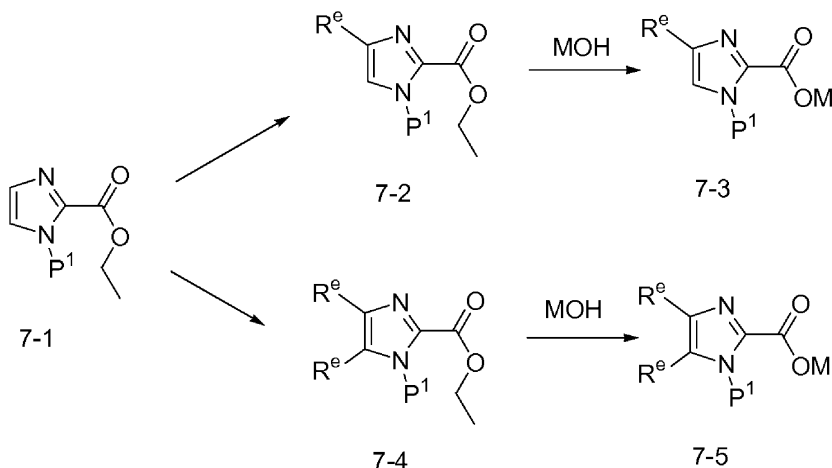
20

30

40

【化 7 1】

スキーム7



10

【0246】

スキーム7に、 R^e がクロロまたはプロモでありそしてMがH、Li、KまたはNaである式7-3または7-5で表される2-イミダゾールカルボキシレートを生じさせる経路を例示するが、それらをWがイミダゾールである式Iで表される化合物を合成する時の中間体として用いる。

20

【0247】

式7-1で表される化合物の調製を最初に商業的に入手可能なイミダゾールカルボン酸エチルに保護をスキーム6に概略を示した方法に従って好適にはSEM基を用いて受けさせることで実施する。

【0248】

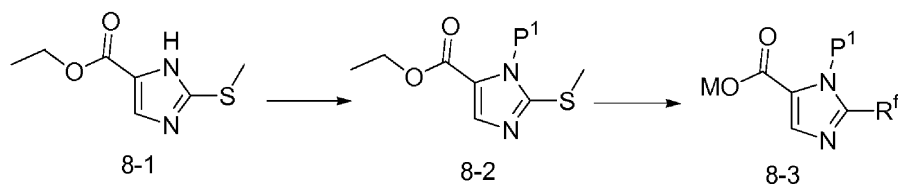
式7-2で表される化合物の調製を式7-1で表される化合物と1当量の適切なハロゲン化剤、例えばNBSまたはN-クロロスクシニミド(NCS)などを25の適切な溶媒、例えば CH_3CN 、DCMまたはDMFなど中で反応させることで実施する。式7-4で表される化合物の調製を式7-1で表される化合物と2当量の適切なハロゲン化剤、例えばNBSまたはNCSなどを30から80の範囲の温度の適切な溶媒、例えば CH_3CN またはDMFなど中で反応させることで実施する。次に、式7-3および7-5で表されるイミダゾールを個々のエステルに加水分解をスキーム6に記述したようにして受けさせることで得る。

30

【0249】

【化 7 2】

スキーム8



40

【0250】

スキーム8に、 R^f が $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SOCH}_3$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ でありそしてMがH、Li、KまたはNaである式8-3で表されるイミダゾールの調製方法を例示するが、それらをWがイミダゾールである式Iで表される化合物を合成する時に中間体として用いる。

50

イミダゾール 8 - 1 (WO 1 9 9 6 0 1 1 9 3 2) に保護をスキーム 6 に記述した方法に従って好適には S E M 保護基を用いて受けさせることで式 8 - 2 で表される化合物を生じさせる。エステルに加水分解をスキーム 6 に示した手順に従って受けさせることで R^f が - S C H₃ である式 8 - 3 で表される化合物を生じさせる。式 8 - 2 で表される 2 - メチルチオイミダゾールに 1 当量の適切な酸化剤を用いた酸化を受けさせた後にエステルの加水分解をスキーム 6 に示した手順に従って実施することで R^f が - S O C H₃ である式 8 - 3 で表される化合物を生じさせる。2 当量の適切な酸化剤を用いた酸化に続くエステルの加水分解をスキーム 6 に示した手順に従って実施することで R^f が - S O₂ C H₃ である式 8 - 3 で表される化合物を生じさせる。この酸化に好適な反応体は D C M 中の M C P B A である。スルフィドからスルホキサイドおよびスルホンを生じさせる変換に関してはスキーム 1 を参照のこと。

10

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

(実施例 1 および実施例 2)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - メタンスルホニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (1) および 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - イソプロベニル - フェニル) - アミド (2)

20

30

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

N#Cc1cnc(NSEM)n1

40

フラスコにイミダゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 5 0 g、5 . 2 ミリモル) (S y n t h e s i s、6 7 7、2 0 0 3)、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (S E M C l) (0 . 9 5 m L、5 . 3 ミリモル)、 K_2CO_3 (1 . 4 0 g、1 0 . 4 ミリモル) およびアセトン (5 m L) を仕込んで室温で 1 0 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル (E t O A c) (2 0 m L) で希釈し、水 (2 0 m L) そして食塩水 (2 0 m L) で洗浄した後、その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。粗生成物を 2 0 - g S P E カートリッジ (シリカ) から 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離させることで 0 . 8 0 g (7 0 %) の表題の化合物を無色の油として得た：質量スペクトル (C I (CH_3))

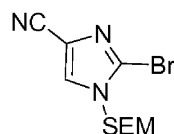
50

)、 m/z) 下記として計算した値： $C_{10}H_{17}N_3OSi$ 、224.1 (M+H)、
測定値：224.1.

【0256】

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

【化75】



10

【0257】

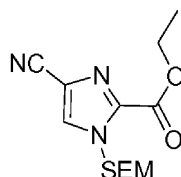
1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボ
ニトリル (0.70 g、3.1ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を CCl_4 (10 mL) に入れることで生じさせた溶液に N - ブロモスクシニミド (NBS) (0.61 g、3.4ミリモル) およびアゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) (触媒量) を加えた後、その混合物を 60 に 4 時間加熱した。その反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、 $NaHCO_3$ (2 x 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を 20 - g SPE カートリッジ (シリカ) から 30% EtOAc / ヘキサンで溶離させることで 0.73 g (77%) の黄色固体を得た：質量スペクトル ($CI(CH_4)$)、 m/z) 下記として計算した値： $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$ 、302.0 / 304.0 (M+H)、測定値：302.1 / 304.1.

20

【0258】

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

【化76】



30

【0259】

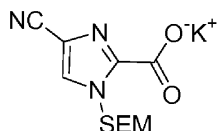
2 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0.55 g、1.8ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をテトラヒドロフラン (THF) (6 mL) に入れることで生じさせた - 40 の溶液に THF 中 2 M の $i\text{-PrMgCl}$ 溶液 (1 mL) を滴下した。その反応物を - 40 で 10 分間撹拌した後、- 78 に冷却し、そしてシアノ蟻酸エチル (0.30 g、3.0ミリモル) を加えた。その反応物を室温にして 1 時間撹拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液で反応を消滅させ、EtOAc (20 mL) を用いた希釈そして食塩水 (2 x 20 mL) を用いた洗浄を実施した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を 20 - g SPE カートリッジ (シリカ) から 30% EtOAc / ヘキサンで溶離させることで 0.40 g (74%) の無色の油を得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$ 、296.1 (M+H)、測定値：296.1.

40

【0260】

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

【化 77】



【0261】

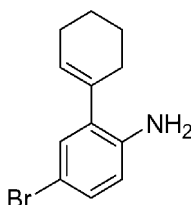
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (0 . 40 g、1 . 3 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をエタノール (3 mL) に入れることで生じさせた溶液に 6 M の KOH 溶液 (0 . 2 mL、1 . 2 ミリモル) を加え、その反応物を 10 分間攪拌した後、濃縮することで 0 . 40 g (100 %) の表題の化合物を黄色固体として得た： ^1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 7 . 98 (s、1 H)、5 . 92 (s、2 H)、3 . 62 (m、2 H)、0 . 94 (m、2 H)、0 . 00 (s、9 H) . 質量スペクトル (ESI - neg、m/z) : 下記として計算した値： $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$ 、266 . 1 (M - K)、測定値：266 . 0 .

10

【0262】

e) 4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニルアミン

【化 78】



20

【0263】

4 - ブロモ - 2 - ヨード - フェニルアミン (2 . 00 g、6 . 71 ミリモル)、2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン (1 . 40 g、6 . 71 ミリモル) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (388 mg、0 . 336 ミリモル) を 40 mL の 1,4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物に 2 . 0 M の Na_2CO_3 水溶液 (26 . 8 mL、53 . 7 ミリモル) を加えた。攪拌を Ar 下 80 で 5 時間行った後の反応物を室温 (RT) に冷却した。その混合物を EtOAc (100 mL) で処理し、 H_2O (3×30 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (10 - 20 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで 1 . 47 g (87 %) の表題の化合物を明褐色の油として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値： $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$ 、252 . 0 (M + H)、測定値：252 . 0 .

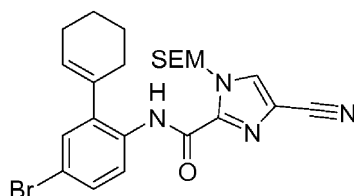
30

【0264】

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

40

【化 79】



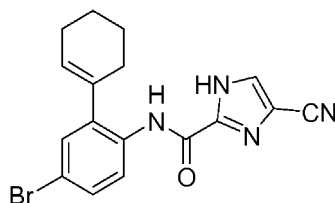
【0265】

4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、1.23 g、4.88ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例1の段階(d)で調製したまま、1.49 g、4.88ミリモル) およびヘキサフルオロリン酸プロモトリピロリジノホスホニウム (PyBroP) (2.27 g、4.88ミリモル) を25 mLのDMFに入れることで生じさせた混合物にN, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (2.55 mL、14.6ミリモル) を加えた。攪拌を室温で16時間行った後の混合物を100 mLのEtOAcで処理し、H₂O (2 x 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) をさせた。有機溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (5 - 10 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで2.21 g (90 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃; 400 MHz): 9.70 (s, 1H)、8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.78 (s, 1H)、7.36 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz)、7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz)、5.94 (s, 2H)、5.86 (m, 1H)、3.66 (t, 2H, J = 8.3 Hz)、2.19 - 2.33 (m, 4H)、1.75 - 1.88 (m, 4H)、0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz)、0.00 (s, 9H)。

【0266】

g) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド

【化 80】



【0267】

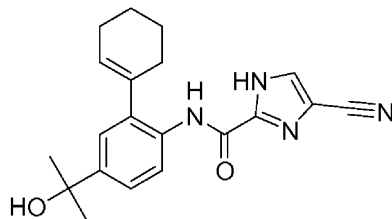
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド (この上に示した段階で調製したまま、1.20 g、2.39ミリモル) を10 mLのDCM (CH₂Cl₂) に入れることで生じさせた溶液に0.30 mLのEtOHに続いて5.0 mLのTFAを加えた。攪拌を室温で3時間行った後の混合物を20 mLのn - プロパノールで処理した後、真空下で濃縮した。その残留物をDCMと一緒にして磨り潰すことで853 mg (96 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (ジメチルスルホキシド (DMSO) - d₆; 400 MHz): 9.80 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.50 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz)、7.39 (d, 1H, J = 2.3 Hz)、5.80 (m, 1H)、2.12 - 2.25 (m, 4H)、1.61 - 1.77 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C₁₇H₁₅BrN₄O、371.0

(M + H)、測定値：371.0.

【0268】

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

【化81】



10

【0269】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド (この上に示した段階で調製したまま、50.0 mg、0.135ミリモル) を 2 mL の THF に入れることで生じさせた - 78 の溶液に Ar 下でイソプロピルマグネシウムクロライド (71 μ L、0.14ミリモル、THF 中 2.0 M) を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて15分間撹拌した後、再び - 78 に冷却した。その混合物に t - ブチルリチウム (240 μ L、0.405ミリモル、ペンタン中 1.7 M) を加え、その結果として得た混合物を - 78 で5分間撹拌した後、アセトン (0.40 mL、0.68ミリモル) を加えた。その反応物を室温に温めて Ar 下で1時間撹拌した。その混合物を 1 mL の飽和 NH₄Cl に続いて 40 mL の EtOAc で処理し、H₂O (10 mL) そして食塩水 (5 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 2 % MeOH / DCM) にかけることで 32.1 mg (68 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 11.88 (s、1 H)、9.58 (s、1 H)、8.29 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、7.74 (s、1 H)、7.42 (dd、1 H、J = 8.6、2.2 Hz)、7.35 (d、1 H、J = 2.2 Hz)、5.87 (m、1 H)、2.23 - 2.34 (m、4 H)、1.73 - 1.90 (m、4 H)、1.79 (s、1 H、OH)、1.61 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₀H₂₂N₄O₂、351.2 (M + H)、測定値：351.0.

20

30

【0270】

i) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - メタンスルホニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (1) および 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - イソプロペニル - フェニル) - アミド (2)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、30.0 mg、0.0856ミリモル) およびメタンスルホンアミド (40.7 mg、0.428ミリモル) を 1 mL の THF に入れることで生じさせた - 78 の溶液に Ar 下で BF₃ · OEt₂ (16.0 μ L、0.128ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を - 10 に温めて2時間撹拌した後、Ar 下室温で16時間撹拌した。その反応物を 2 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液および 10 mL の食塩水で処理した後、EtOAc (2 x 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして減圧下で濃縮した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (10 - 20 % EtOAc / DCM) で精製することで表題の化合物 1 (24.3 mg、66 %) を白色固体として得かつ表題の化合物 2 (9.3 mg、33 %) を白色の固体として得た。1 : ¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 11.89 (s、1 H)、9.55 (s、1 H)、8.30 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、7.72 (d、1 H、

40

50

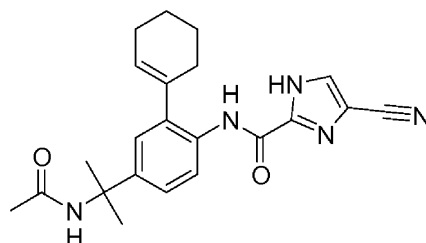
$J = 2.3 \text{ Hz}$)、 7.59 (dd、 1 H 、 $J = 8.6$ 、 2.3 Hz)、 7.29 (d、 1 H 、 $J = 2.3 \text{ Hz}$)、 5.84 (m、 1 H)、 5.64 (s、 1 H)、 2.82 (s、 3 H)、 $2.18 - 2.34$ (m、 4 H)、 $1.74 - 1.88$ (m、 4 H)、 1.80 (s、 6 H)。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 、 428.2 ($M+H$)、測定値： $428.0.2$ ； ^1H -NMR (CDCl_3 ； 400 MHz)： 12.56 (s、 1 H)、 9.65 (s、 1 H)、 8.30 (d、 1 H 、 $J = 8.6 \text{ Hz}$)、 7.77 (s、 1 H)、 7.43 (dd、 1 H 、 $J = 8.6$ 、 2.3 Hz)、 7.31 (d、 1 H 、 $J = 2.3 \text{ Hz}$)、 5.88 (m、 1 H)、 5.40 (br s、 1 H)、 5.11 (m、 1 H)、 $2.24 - 2.36$ (m、 4 H)、 2.17 (s、 3 H)、 $1.76 - 1.91$ (m、 4 H)。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ 、 333.2 ($M+H$)、測定値： 333.1 。

【0271】

(実施例3)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

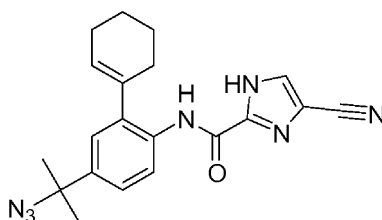
【化82】



【0272】

a) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アジド - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

【化83】

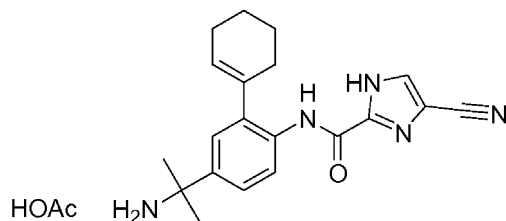


【0273】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例1の段階(h)で調製したまま、 15.0 mg 、 0.0428 ミリモル)および NaN_3 (27.8 mg 、 0.428 ミリモル)を 1 mL のクロロホルムに入れることで生じさせた0の混合物にAr下でTFA ($49 \mu\text{L}$ 、 0.64 ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物をAr下0で1時間撹拌した。 30 mL のEtOAcを用いて処理した後の混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)そして食塩水 (10 mL)で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4)させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (0 - 5% EtOAc / DCM) にかけることで 13.6 mg (84%)の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 、 376.2 ($M+H$)、測定値： 376.0 。

【0274】

b) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アミノ - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミドの酢酸塩
【化 8 4】



10

【 0 2 7 5 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アジド - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、13.6 mg、0.0362ミリモル) および亜鉛 (9.5 mg、0.15ミリモル) を1 mL のTHFに入れることで生じさせた混合物に酢酸 (0.20 mL) を加えた。その結果として得た混合物をAr下室温で3時間撹拌した。固体をセライトを用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせることで明褐色の油を得た。その混合物をDCM (2 x 4 mL) と一緒にして磨り潰した。溶媒を濾過で除去した後、その固体を真空下で乾燥させることで13.5 mg (91%) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD ; 400 MHz) : 8.27 (s、1 H)、7.70 (s、1 H)、7.43 (d、1 H、J = 7.3 Hz)、7.29 (s、1 H)、5.81 (m、1 H)、2.11 - 2.37 (m、4 H)、1.91 (s、3 H)、1.59 - 1.84 (m、4 H)、1.71 (s、6 H)。

20

【 0 2 7 6 】

c) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アセチルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アミノ - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミドの酢酸塩 (この上に示した段階で調製したまま、50.0 mg、0.122ミリモル) およびDIEA (85.0 μL、0.488ミリモル) を2 mL のCHCl₃に入れることで生じさせた混合物を室温で5分間撹拌した後、ジメチルアミノピリジン (DMAP) (4.1 mg、0.037ミリモル) を加えた。その混合物を0℃に冷却した後、塩化アセチル (10 μL、0.15ミリモル) を2 mL のCHCl₃に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応物を室温に温めてAr下で18時間撹拌した。その混合物をEtOAc (40 mL) で処理し、飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 2% MeOH / DCM) にかけることで7.6 mg (16%) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD ; 400 MHz) : 8.17 (s、1 H)、8.10 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、7.99 (s、1 H)、7.27 (dd、1 H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.16 (d、1 H、J = 2.3 Hz)、5.80 (m、1 H)、2.20 - 2.32 (m、4 H)、1.94 (s、3 H)、1.74 - 1.88 (m、4 H)、1.62 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₂H₂₅N₅O₂、392.2 (M + H)、測定値 : 391.8。

30

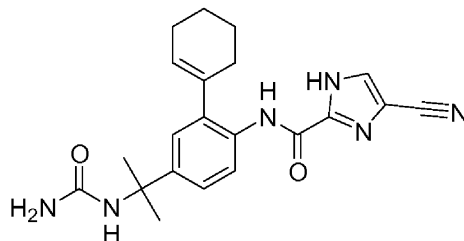
40

【 0 2 7 7 】

(実施例 4)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - メチル - 1 - ウレイド - エチル) - フェニル] - アミド

【化 8 5】



【 0 2 7 8 】

10

トリホスゲン（7.2 mg、0.024ミリモル）を2 mLのTHFに入れることで生じさせた0 の溶液に4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸〔4-（1-アミノ-1-メチル-エチル）-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル〕-アミドの酢酸塩（実施例3の段階（b）で調製したまま、25.0 mg、0.0611ミリモル）およびDIEA（32 μL、0.18ミリモル）を2 mLのTHFに入れることで生じさせた溶液をAr下で加えた。その結果として得た混合物を室温で20分間撹拌した後、0 に冷却した。その混合物にNH₃（g）を約4分間吹き込んだ後、その反応物を密封して室温で0.5時間撹拌した。その混合物を食塩水（10 mL）で処理した後、EtOAc（2×25 mL）で抽出した。その有機層を一緒にして真空下で濃縮した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（3-6% MeOH/DCM）で精製することで7.2 mg（30%）の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR（CD₃OD；400 MHz）：8.11（d、1H、J = 8.6 Hz）、7.98（s、1H）、7.32（dd、1H、J = 8.6、2.1 Hz）、7.22（d、1H、J = 2.1 Hz）、5.80（m、1H）、2.20-2.34（m、4H）、1.73-1.89（m、4H）、1.61（s、6H）。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₁H₂₄N₆O₂、393.2（M+H）、測定値：393.0。

20

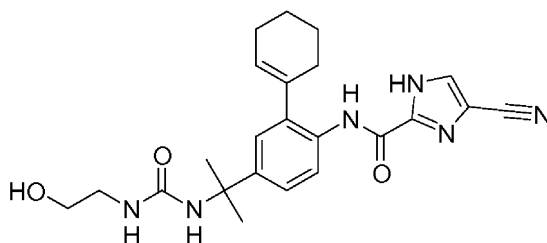
【 0 2 7 9 】

（実施例5）

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸（2-シクロヘキソ-1-エニル-4-〔1-〔3-（2-ヒドロキシ-エチル）-ウレイド〕-1-メチル-エチル〕-フェニル）-アミド

30

【化 8 6】



40

【 0 2 8 0 】

トリホスゲン（11.9 mg、0.0400ミリモル）を2 mLのTHFに入れることで生じさせた0 の溶液に4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸〔4-（1-アミノ-1-メチル-エチル）-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル〕-アミドの酢酸塩（実施例3の段階（b）で調製したまま、41.0 mg、0.100ミリモル）およびDIEA（52 μL、0.30ミリモル）を2 mLのTHFに入れることで生じさせた溶液をAr下で加えた。その結果として得た混合物を室温で10分間撹拌した後、0 に冷却した。その混合物に2-アミノ-エタノール（60.0 μL、1.00ミリモル）を加えた後、その反応物を室温で2時間撹拌した。その混合物を食塩水（10 mL）で

50

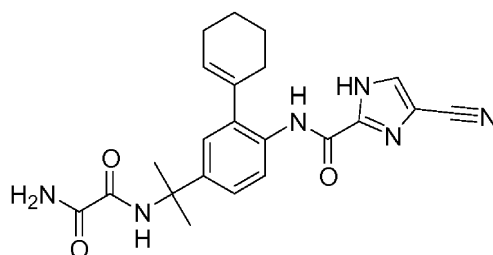
処理した後、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。その有機層を一緒にして真空下で濃縮した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (2 - 8 % MeOH / DCM) で精製することで 15.1 mg (35 %) の表題の化合物を明黄色の油として得た。¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): 8.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.99 (s, 1H)、7.31 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz)、7.21 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.48 (s, 1H)、5.80 (m, 1H)、3.52 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、3.16 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.20 - 2.33 (m, 4H)、1.73 - 1.88 (m, 4H)、1.60 (s, 6H)。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C₂₃H₂₈N₆O₃、437.2 (M+H)、測定値: 437.1。

10

【0281】

(実施例6)

N-(1-{4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-1-メチル-エチル)-オクザルアミド
【化87】



20

【0282】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミドの酢酸塩 (実施例3の段階(b)で調製したまま、28.0 mg、0.0684ミリモル)、塩化オクザリル (51 μL、0.10ミリモル、DCM中2.0 M) および DIEA (36 μL、0.21ミリモル) を用いて実施例4の手順に従った。シリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 2 % MeOH / DCM) で 9.2 mg (34 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): 8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.99 (s, 1H)、7.31 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz)、7.20 (d, 1H, J = 2.3 Hz)、5.81 (m, 1H)、2.22 - 2.31 (m, 4H)、1.74 - 1.89 (m, 4H)、1.71 (s, 6H)。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C₂₂H₂₄N₆O₃、421.2 (M+H)、測定値: 421.0。

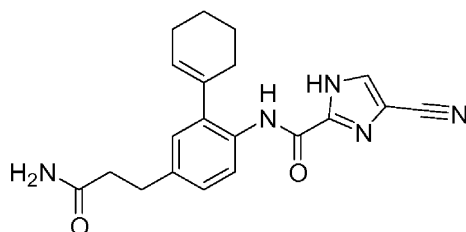
30

【0283】

(実施例7)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(2-カルバモイル-エチル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド
【化88】

40

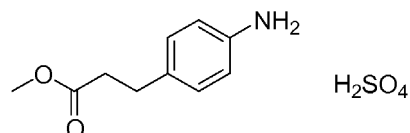


【0284】

a) 3-(4-アミノ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの硫酸塩

50

【化 8 9】



【0285】

3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオン酸 (1.00 g、6.05 ミリモル) を 10 mL のメチルアルコール (MeOH) に入れることで生じさせた混合物に 0.80 mL の濃 H_2SO_4 を加えた。その結果として得た混合物を 2 時間還流させ、蒸留で体積が約半分になるまで濃縮した後、45 に冷却した。メチル t - ブチルエーテル (MTBE、15 mL) を加えた。その混合物を 0 に冷却して 0.5 時間攪拌した。固体を濾過で集め、1 : 4 の MeOH / MTBE (2 x 10 mL) そして MTBE (3 x 10 mL) で洗浄した後、減圧下で乾燥させた。表題の化合物 (1.43 g、85%) を白色の固体として得た。 1H -NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): 8.40 - 11.0 (br s、4 H)、7.34 (d、2 H、 $J = 8.2$ Hz)、7.23 (d、2 H、 $J = 8.2$ Hz)、3.57 (s、3 H)、2.86 (t、2 H、 $J = 7.4$ Hz)、2.64 (t、2 H、 $J = 7.4$ Hz)。

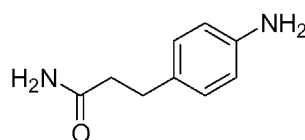
10

【0286】

b) 3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオンアミド

20

【化 9 0】



【0287】

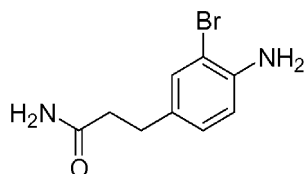
3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル硫酸塩 (この上に示した段階で調製したまま、277 mg、1.00 ミリモル) を 8 mL の濃 NH_4OH に入れることで生じさせた懸濁液に 0.75 g の NaCl を 3 mL の H_2O に入れて加えた。攪拌を室温で 16 時間行った後、その結果として得た混合物を 10 mL の食塩水で処理し、そして EtOAc (5 x 25 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥 (Na_2SO_4) させた後、濃縮することで 133 mg (81%) の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z): 下記として計算した値: $C_9H_{12}N_2O$ 、165.1 (M+H)、測定値: 165.0。

30

【0288】

c) 3 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - プロピオンアミド

【化 9 1】



40

【0289】

3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオンアミド (この上に示した段階で調製したまま、123 mg、0.749 ミリモル) を 10 mL の 1 : 1 DCM / CH_3CN に入れることで生じさせた 0 の混合物に N - ブロモスクシニミド (NBS) (133 mg、0.749 ミリモル) を 4 mL の 1 : 1 DCM / CH_3CN に入れて加えた。その混合物を室温に温めて Ar 下で 1 時間攪拌した。20 mL の食塩水で処理した後の混合物に Et

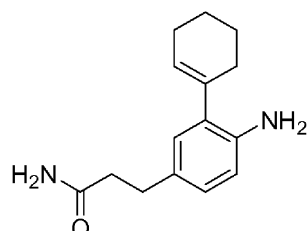
50

OA c (3 x 20 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして真空下で濃縮した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 4 % MeOH / DCM) で精製することで 133 mg (81 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_9H_{11}BrN_2O$ 、243.0 (M+H)、測定値 : 242.9.

【 0290 】

d) 3 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピオンアミド

【 化 92 】



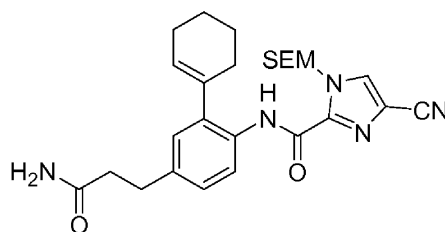
【 0291 】

3 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - プロピオンアミド (この上に示した段階で調製したまま、100 mg、0.411 ミリモル)、2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン (94.1 mg、0.452 ミリモル) および Pd (PPh₃)₄ (47.5 mg、0.0411 ミリモル) を 3 mL の 1,4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物に 2.0 M の Na₂CO₃ 水溶液 (1.64 mL、3.29 ミリモル) を加えた。攪拌を Ar 下 80 で 16 時間行った後の反応物を室温に冷却した後、15 mL の食塩水で処理した。その混合物に EtOAc (2 x 30 mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 3 % MeOH / DCM) で精製することで 88.1 mg (88 %) の表題の化合物を無色の油として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{15}H_{20}N_2O$ 、245.2 (M+H)、測定値 : 245.1.

【 0292 】

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

【 化 93 】



【 0293 】

3 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピオンアミド (この上に示した段階で調製したまま、85.0 mg、0.378 ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、117 mg、0.383 ミリモル) および PyBrOP (179 mg、0.383 ミリモル) を 2.5 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に DIEA (182 μL、1.04 ミリモル) を加えた。攪拌を室温で 16 時間行った後の混合物を 30 mL の EtOAc で処理し、H₂O (2 x 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) させた。有機溶媒

10

20

30

40

50

を真空下で蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（0 - 2 % MeOH / DCM）で精製することで156mg（91 %）の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₆H₃₅N₅O₃Si、494.3（M+H）、測定値：494.0。

【0294】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

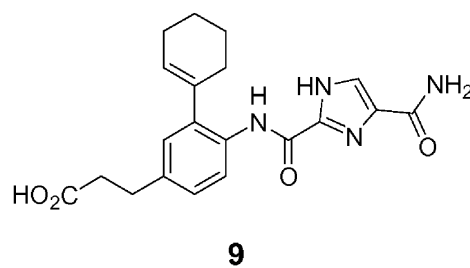
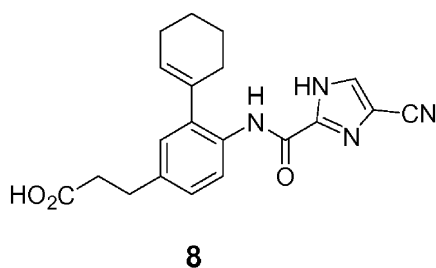
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド（この上に示した段階で調製したまま、150mg、0.304ミリモル）を2mLのDCMに入れることで生じさせた溶液に60μLのEtOHに続いて1mLのTFAを加えた。その結果として得た溶液を室温で3時間撹拌した。その反応物を20mLのn-プロパノールで処理した後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（2 - 5 % MeOH / DCM）で精製することで86.1mg（78 %）の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR（CD₃OD；400MHz）：8.08（d、1H、J = 8.3 Hz）、8.00（s、1H）、7.14（dd、1H、J = 8.3、2.2 Hz）、7.06（d、1H、J = 2.2 Hz）、5.79（m、1H）、2.89（t、2H、J = 7.7 Hz）、2.50（t、2H、J = 7.7 Hz）、2.20 - 2.30（m、4H）、1.72 - 1.88（m、4H）。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₀H₂₁N₅O₂、364.2（M+H）、測定値：364.1。

【0295】

（実施例8および9）

3 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - プロピオン酸（8）および3 - { 4 - [(4 - カルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - プロピオン酸（9）

【化94】



【0296】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド（実施例7の段階（f）で調製したまま、30.0mg、0.0826ミリモル）を1mLの1 : 1 MeOH / THFに入れることで生じさせた溶液に6 N NaOH（138μL、0.826ミリモル）を加えた。その結果として得た混合物を室温で2時間撹拌した後、還流下で5時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を10mLのH₂Oで処理し、15 % のクエン酸水溶液で中和してpHを6にした後、EtOAc（2 x 20mL）を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥（Na₂SO₄）させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて1 - 5 % MeOH / DCMを用いて精製することで13.8mg（46 %）の表題の化合物8を白色固体として得かつ11.3mg（36 %）の表題の化合物9を白色の固体として得た。8：¹H-NMR（CD₃OD；400MHz）：8.07（d、1H、J = 8.3 Hz）、8.00（s、1H）、7.15（dd、1H、J = 8.3、2.2 Hz）、7.06（d、1H、J = 2.2

、2.80 (m、1H)、2.90 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.60 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.26 (m、4H)、1.74 - 1.88 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{20}H_{20}N_4O_3$ 、365.2 (M+H)、測定値 : 365.2.9 : 1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.01 (d、1H、J = 8.3 Hz)、7.81 (s、1H)、7.16 (dd、1H、J = 8.3、2.0 Hz)、7.08 (d、1H、J = 2.0 Hz)、5.82 (m、1H)、2.90 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.60 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.22 - 2.31 (m、4H)、1.77 - 1.88 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{20}H_{22}N_4O_4$ 、383.2 (M+H)、測定値 : 383.2.

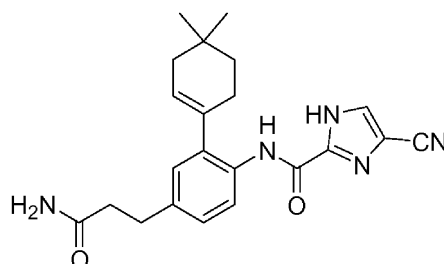
10

【0297】

(実施例10)

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - カルバモイル - エチル) - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド

【化95】

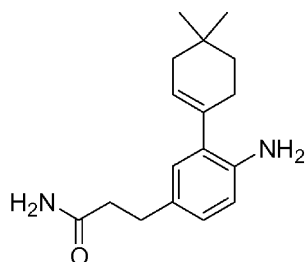


20

【0298】

a) 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - プロピオンアミド

【化96】



30

【0299】

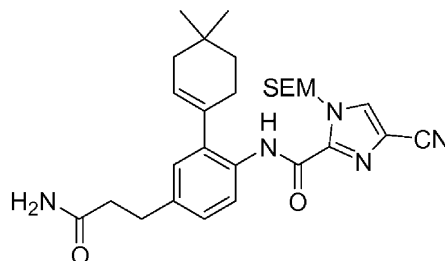
表題の化合物の調製を 3 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - プロピオンアミド (実施例7の段階(c)で調製したまま、76.0 mg、0.351ミリモル) および 4 , 4 - ジメチルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸 (59.5 mg、0.387ミリモル) を用いて実施例7の段階(d)の鈴木カップリング手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 - 2% MeOH / DCM) で表題の化合物 (79 mg、92%) を明褐色の油として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{17}H_{24}N_2O$ 、273.2 (M+H)、測定値 : 273.2.

40

【0300】

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

【化 9 7】



【0301】

10

表題の化合物の調製を3-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-プロピオンアミド(この上に示した段階で調製したまま、75.0mg、0.307ミリモル)および4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム(実施例1の段階(d)で調製したまま、103mg、0.338ミリモル)を用いて実施例7の段階(e)のカップリング手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(0-2% MeOH/DCM)で表題の化合物(124mg、82%)を白色の固体として得た。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: $C_{28}H_{39}N_5O_3Si$ 、522.3(M+H)、測定値: 522.1.

【0302】

20

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-カルバモイル-エチル)-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-カルバモイル-エチル)-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま、160mg、0.307ミリモル)およびフッ化テトラブチルアンモニウム(357μL、0.357ミリモル、THF中1.0M)を4.5mLのTHFに入れることで生じさせた溶液をAr下の還流下で1.5時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物をEtOAc(40mL)で処理し、飽和NaHCO₃水溶液(5mL)そして食塩水(10mL)で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。その有機層に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー(5% MeOH/DCM)で精製することで29.2mg(24%)の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz): 8.09(d, 1H、J=8.3Hz)、7.98(s, 1H)、7.14(dd, 1H、J=8.3, 2.1Hz)、7.07(d, 1H、J=2.1Hz)、5.71(m, 1H)、2.89(t, 2H、J=7.7Hz)、2.50(t, 2H、J=7.7Hz)、2.29(m, 2H)、2.06(m, 2H)、1.57(t, 2H、J=6.3Hz)、1.07(s, 6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: $C_{22}H_{25}N_5O_2$ 、392.2(M+H)、測定値: 392.2.

30

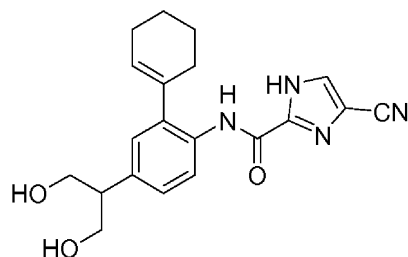
【0303】

40

(実施例11)

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

【化 9 8】

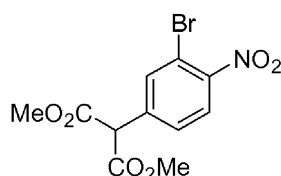


【0304】

10

a) 2-(3-ブロモ-4-ニトロ-フェニル)-マロン酸ジメチルエステル

【化 9 9】



【0305】

NaH(364mg、9.08ミリモル)を10mLのDMFに入れることで生じさせた0の懸濁液にマロン酸ジメチルエステル(519μL、4.54ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めてAr下で0.5時間撹拌した。その混合物に2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロ-ベンゼン(500mg、2.27ミリモル)を加えた後、その反応物をAr下室温で16時間撹拌した。次に、その混合物を2mLの飽和NH₄Cl水溶液に続いて10mLのH₂Oで処理した後、DCM(3×10mL)を用いた抽出を実施した。その抽出液を一緒にして水(10mL)そして食塩水(5mL)で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。溶媒を真空下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー(1:4のヘキサン-DCM)にかけることで604mg(80%)の黄色-緑色の油を得たが、これは高純度の表題化合物をジ-エステル(A)とこれのエノール互変異性体(B)の混合物として含有していた：¹H-NMR(CDCl₃; 400MHz): A: 8.48(d, 1H, J=2.5Hz)、8.21(dd, 1H, J=8.8, 2.5Hz)、7.85(d, 1H, J=8.8Hz)、5.34(s, 1H)、3.81(s, 6H)。B: 7.85(d, 1H, J=8.4Hz)、7.82(d, 1H, J=1.9Hz)、7.54(dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz)、4.68(s, 1H)、3.80(s, 6H)。

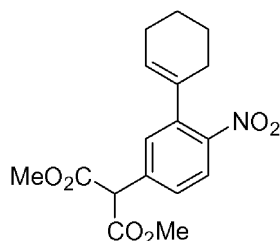
20

30

【0306】

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

【化 100】



40

【0307】

2-(3-ブロモ-4-ニトロ-フェニル)-マロン酸ジメチルエステル(この上に示した段階で調製したまま、300mg、0.903ミリモル)、シクロヘキソ-1-エニ

50

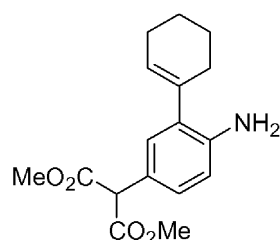
ルホウ素酸 (125 mg、0.994 ミリモル) およびジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) とジクロロメタンの付加体 (Pd (dppf) Cl₂) (66.0 mg、0.0903 ミリモル) を 5 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に K₃PO₄ (765 mg、3.61 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を Ar 下 60 で 9 時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 50 mL の EtOAc で処理した後、H₂O (3 × 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を乾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

10

【0308】

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

【化101】



20

【0309】

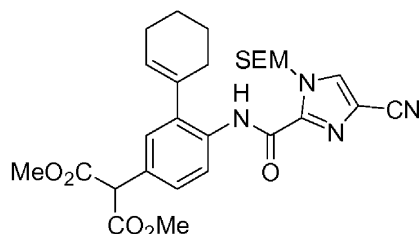
2 - (3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ニトロ - フェニル) - マロン酸ジメチルエステル (この上に示した段階で調製したまま、200 mg、0.600 ミリモル)、鉄粉 (168 mg、3.00 ミリモル) および NH₄Cl (321 mg、6.00 ミリモル) を 6 mL のエタノールに入れることで生じさせた混合物を 80 で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 30 mL の H₂O で処理した後、EtOAc (3 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリ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

30

【0310】

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

【化102】



40

【0311】

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

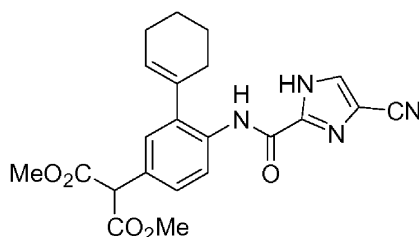
50

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

10

【0312】

e) 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - マロン酸ジメチルエステル
【化 103】



20

【0313】

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

30

【0314】

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

2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - マロン酸ジメチルエステル（この上に示した段階で調製したまま、30.0 mg、0.0710 ミリモル）および NaBH₄（13.4 mg、0.355 ミリモル）を 1 mL の t - ブチルアルコール（t - BuOH）に入れることで生じさせた 80 の混合物に MeOH（50 μL）を 5 分かけて加えた。その結果として得た混合物を Ar 下 80 で 16 時間で撹拌した。室温に冷却した後の混合物を 10 % のクエン酸水溶液で処理することで pH を 7 にした。次に、その混合物を 30 mL の EtOAc で処理した後、H₂O（5 mL）そして食塩水（10 mL）で洗浄した。その有機層を乾燥（Na₂SO₄）させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 1 - 5 % MeOH - DCM を用いて精製することで 14.1 mg（61 %）の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H - NMR（CD₃OD；400 MHz）：8.00（s、1H）、7.54（dd、1H、J = 8.2、2.3 Hz）、7.46（d、1H、J = 2.3 Hz）、7.27（d、1H、J = 8.2 Hz）、5.59（m、1H）、3.71 - 3.84（m、4H）、3.29（m、1H）、2.15 - 2.29（m、4H）、1.67 - 1.84（m、4H）。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₀H₂₂N₄O₃、36

40

50

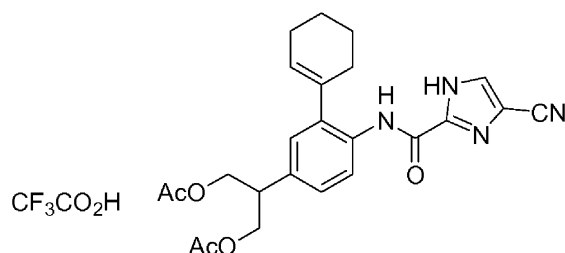
7 . 2 (M + H) 、測定値 : 3 6 6 . 8 .

【 0 3 1 5 】

(実施例 1 2)

酢酸 3 - アセトキシ - 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - プロピルエステルのトリフルオロ酢酸塩

【 化 1 0 4 】

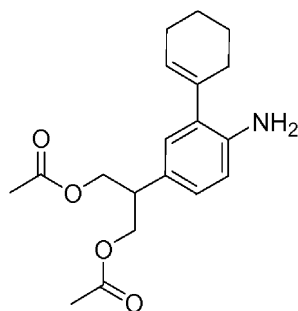


10

【 0 3 1 6 】

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

【 化 1 0 5 】



20

【 0 3 1 7 】

酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピルエステル (T e t r a h e d r o n 、 4 6 (2 0) 、 7 0 8 1 、 (1 9 9 0) 、 1 . 2 g 、 5 . 0 ミリモル) を D C M (5 0 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に N B S (9 0 3 m g 、 5 . 0 7 モル) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 2 時間攪拌した後、通常の処理を実施することで酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル) - プロピルエステル (1 . 4 g 、 8 9 %) を得て、それを次の段階で直接用いた。

【 0 3 1 8 】

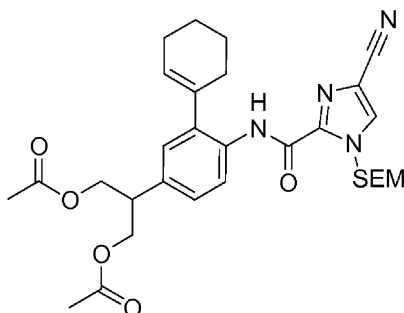
表題の化合物の調製を酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル) - プロピルエステル (この上で調製したまま) およびシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸を用いて実施例 1 の段階 (e) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した : 質量スペクトル、(E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₉ H ₂₅ N O ₄ 、 3 3 2 . 1 (M + H) 、測定値 : 3 3 2 . 1 .

【 0 3 1 9 】

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

40

【化 1 0 6】



10

【 0 3 2 0】

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

【 0 3 2 1】

20

c) 酢酸 3 - アセトキシ - 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - プロピルエステルのトリフルオロ酢酸塩

酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル (この上に示した段階で調製したまま、102 mg、0.175 ミリモル) を D C M (2 m L) に入れることで生じさせた室温の溶液をエチルアルコール (E t O H) (60 μ L) および T F A (0.6 m L) で 2 時間処理した後、真空下で濃縮した。その反応混合物を D C M (10 m L) に溶解させた後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液の中に注ぎ込んだ。その有機層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、濃縮した。その得た固体を 1 : 1 のエーテル / ヘキサンに入れて懸濁させ、音波処理した後、真空下で濃縮した。その結果として得た残留物を真空で乾燥させることで表題の化合物を得た (57 mg、57 %) : ¹ H - N M R (C D C l ₃ ; 400 M H z) : 12.90 (b r s、1 H)、9.75 (s、1 H)、8.32 (d、1 H、J = 8.4 H z)、7.78 (s、1 H)、7.24 (d d、1 H、J = 8.4、2.0 H z)、7.06 (d、1 H、J = 2.0 H z)、5.82 (b r s、1 H)、4.38 (m、4 H)、3.35 (m、1 H)、2.23 - 2.35 (m、4 H)、2.10 (s、6 H)、1.75 - 1.92 (m、4 H) : 質量スペクトル、(E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{24}H_{26}N_4O_5$ 、451.2 (M + H)、測定値 : 451.0 .

30

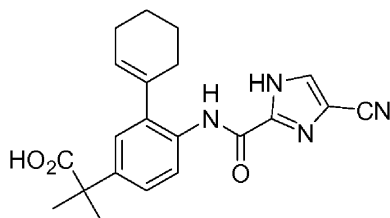
【 0 3 2 2】

40

(実施例 1 3)

2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 107】

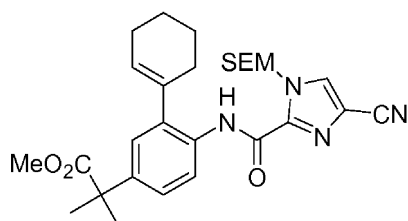


【0323】

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

10

【化 108】



20

【0324】

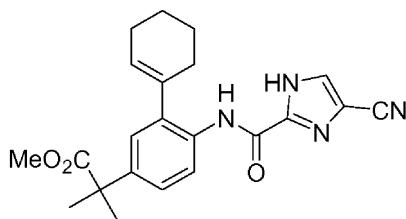
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール
- 2 - カルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アミド (実施例 1 の段階 (f) で調製したまま、100 mg、0.200 ミリモル)、(1 - メト
キシ - 2 - メチル - プロベニルオキシ) - トリメチル - シラン (61 μ L、0.30 ミリ
モル)、Pd (t - Bu₃P)₂ (10.2 mg、0.0200 ミリモル) および ZnF₂ (10.3 mg、0.100 ミリモル) を 2 mL の DMF に入れることで生じさせた混
合物を Ar 下 80 で 2 日間撹拌した。室温に冷却した後の混合物を H₂O (20 mL)
で処理した後、EtOAc (2 x 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒
にして H₂O (10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ を用いた
乾燥そして濃縮を真空下で実施した後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (D
CM) で精製することで表題の化合物 (48 mg、46 %) を無色の油として得た。LC
- MS (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₃₈N₄O₄Si、523
.3 (M + H)、測定値 : 523.0.

30

【0325】

b) 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ]
- 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステ
ル

【化 109】



40

【0326】

表題の化合物の調製を 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エ
トキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ
- 1 - エニル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル (この上に示した

50

段階で調製したまま、80.0 mg、0.153ミリモル)を用いて実施例1の段階(g)の手順を用いることで実施した。表題の化合物(60 mg、100%)は白色の固体である。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: $C_{22}H_{24}N_4O_3$ 、393.2 (M+H)、測定値: 393.1。

【0327】

c) 2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸

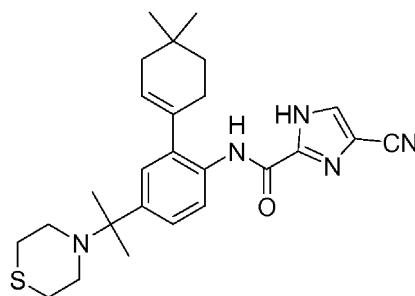
2 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル(この上に示した段階で調製したまま、60.0 mg、0.153ミリモル)を1 mLの1:1 THF/MeOHに入れることで生じさせた溶液に6 N NaOH(250 μ L、1.50ミリモル)を加えた。攪拌を室温で18時間行った後の混合物を10 mLの H_2O で処理した後、EtOAc(3 x 10 mL)で洗浄した。その水層を1 NのHCl水溶液で酸性にしてpHを6にした後、10:1 EtOAc - MeOH(3 x 10 mL)を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして H_2O (10 mL)そして食塩水(10 mL)で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させた。有機溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物(48 mg、83%)を白色の固体として得た。 1H -NMR(CD_3OD ; 400 MHz): 8.19 (m, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.31 (m, 1H)、7.20 (s, 1H)、5.84 (m, 1H)、2.17 - 2.40 (m, 4H)、1.76 - 1.92 (m, 4H)、1.57 (s, 6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 、379.2 (M+H)、測定値: 379.2。

【0328】

(実施例14)

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

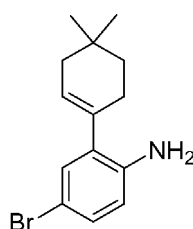
【化110】



【0329】

a) 4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン

【化111】



【0330】

4 - ブロモ - 2 - ヨード - フェニルアミン(873 mg、2.93ミリモル)、4, 4

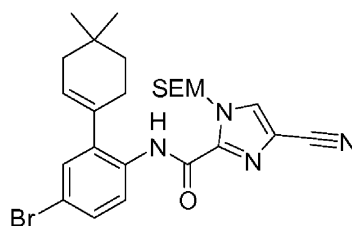
- ジメチルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸 (4 9 6 m g 、 3 . 2 2 ミリモル) 、 P d (P P h ₃) ₄ (1 6 9 m g 、 0 . 1 4 7 ミリモル) および 2 . 0 M の N a ₂ C O ₃ 水溶液 (1 1 . 7 m L 、 2 3 . 4 ミリモル) を 2 0 m L の 1 , 4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物を A r 下 8 0 ° で 1 2 時間撹拌した。室温に冷却した後の反応物を E t O A c (5 0 m L) で処理した後、H ₂ O (2 5 m L) として食塩水 (2 0 m L) で洗浄した。その有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (5 % E t O A c / ヘキサン) で精製することで 7 7 0 m g (9 1 %) の表題の化合物を無色の油として得た。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₄ H ₁₈ B r N 、 2 8 0 . 1 (M + H) 、測定値 : 2 8 0 . 1 .

10

【 0 3 3 1 】

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

【 化 1 1 2 】



20

【 0 3 3 2 】

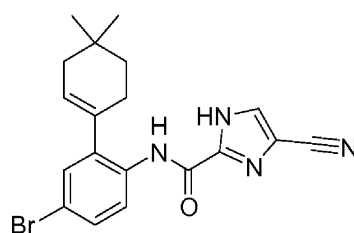
4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、 7 7 0 m g 、 2 . 7 5 ミリモル) 、 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、 8 4 0 m g 、 2 . 7 5 ミリモル) および P y B r o P (1 . 2 8 g 、 2 . 7 5 ミリモル) を 2 0 m L の D M F に入れることで生じさせた混合物に D I E A (1 . 4 4 m L 、 8 . 2 5 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を A r 下室温で 1 6 時間撹拌した。8 0 m L の E t O A c で処理した後の混合物を H ₂ O (2 × 2 0 m L) として食塩水 (2 0 m L) で洗浄した後、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (5 - 1 0 % E t O A c / ヘキサン) にかけることで 1 . 2 8 g (8 8 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₅ H ₃₃ B r N ₄ O ₂ S i 、 5 2 9 . 2 (M + H) 、測定値 : 5 2 8 . 9 .

30

【 0 3 3 3 】

c) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド

【 化 1 1 3 】



40

【 0 3 3 4 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル)

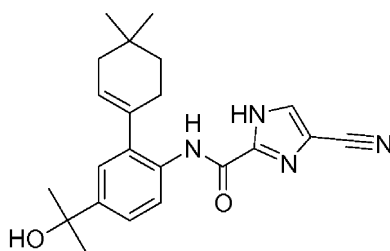
50

- 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、350 mg、0.661ミリモル) を用いて実施例 1 の段階 (g) の手順を用いることで実施した。表題の化合物 (253 mg、96%) を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 8.19 (d、2H、J = 8.8 Hz)、7.50 (d、2H、J = 8.8 Hz)、6.23 (m、1H)、4.12 (m、2H)、3.66 (m、2H)、2.54 (m、2H)、1.49 (s、9H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₁₉H₁₉BrN₄O、399.1 (M + H)、測定値 : 399.1。

【 0335 】

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

【 化 114 】



【 0336 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、200 mg、0.501ミリモル) を 8 mL の THF に入れることで生じさせた - 78 の溶液に Ar 下でイソプロピルマグネシウムクロライド (275 μL、0.551ミリモル、THF 中 2.0 M) を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて 5 分間攪拌した後、再び - 78 に冷却した。その混合物に t - ブチルリチウム (884 μL、1.50ミリモル、ペンタン中 1.7 M) を加えた後、その結果として得た混合物を - 78 で 10 分間攪拌した。次に、アセトン (736 μL、10.0ミリモル) を加え、その反応物を室温に温めた後、Ar 下で 0.5 時間攪拌した。その混合物を 5 mL の飽和 NH₄Cl に続いて 40 mL の EtOAc で処理し、食塩水 (10 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 4% MeOH / DCM) にかけることで 101 mg (53%) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 12.52 (s、1H)、9.68 (s、1H)、8.29 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.72 (d、1H、J = 2.3 Hz)、7.42 (dd、1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.35 (d、1H、J = 2.3 Hz)、5.78 (m、1H)、2.64 (s、1H、OH)、2.30 (m、2H)、2.11 (m、2H)、1.62 (s、6H)、1.59 (t、2H、J = 6.5 Hz)、1.11 (s、6H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₂H₂₆N₄O₂、379.2 (M + H)、測定値 : 379.3。

【 0337 】

e) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - メチル - 1 - チオモルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、65 mg、0.17ミリモル) を 1.5 mL

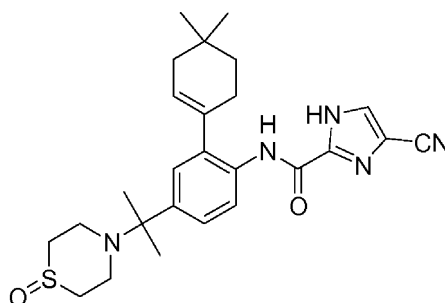
のDCMに入れることで生じさせた0の懸濁液にAr下でSOCl₂ (38 μL、0.52ミリモル)を加えた。攪拌を室温で1時間行った後の混合物を冷却して0に戻した。その反応物にチオモルホリン (172 μL、1.72ミリモル)を加えた後、その結果として得た混合物を0で1時間攪拌した。室温に温めた後の混合物をEtOAc (30 mL)で処理した後、H₂O (2 x 10 mL)そして食塩水 (10 mL)で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5% EtOAc / DCMに続いて1-2% MeOH / DCM)で精製することで表題の化合物 (70 mg、88%)を白色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): 11.90 (s, 1H)、9.65 (s, 1H)、8.28 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.74 (s, 1H)、7.45 (dd, 1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.33 (d, 1H, J = 2.3 Hz)、5.78 (m、1H)、2.77 (m, 4H)、2.65 (m, 4H)、2.29 (m, 2H)、2.12 (m, 2H)、1.60 (t, 2H, J = 6.3 Hz)、1.33 (s, 6H)、1.12 (s, 6H)。質量スペクトル (ESI - neg, m/z): 下記として計算した値: C₂₆H₃₃N₅O₅、462.2 (M-H)、測定値: 462.4。

【0338】

(実施例15)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(1-オキソ-1⁴-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-フェニル } -アミド

【化115】



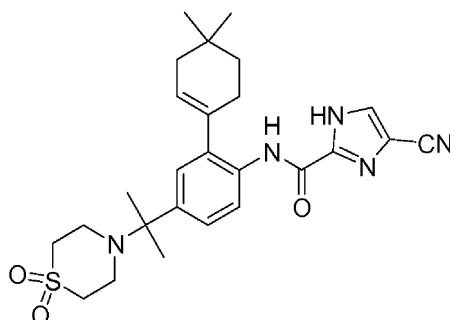
【0339】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-メチル-1-チオモルホリン-4-イル-エチル)-フェニル] -アミド (実施例14の段階(e)で調製したまま、30.0 mg、0.0647ミリモル)を0.5 mLのDCMに入れることで生じさせた室温の溶液にチタン (IV) イソプロポキシド (19 μL、0.065ミリモル)を加えた。その混合物を0に冷却した後、H₂O₂ (13 μL、0.13ミリモル、H₂O中30重量%)を加えた。攪拌を0で4時間行った後の混合物をEtOAc (50 mL)で処理した後、H₂O (2 x 10 mL)そして食塩水 (10 mL)で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (1-4% MeOH / DCM)で精製することで表題の化合物 (30 mg、95%)を無色の油として得た。¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): 13.06 (s, 1H)、9.63 (s, 1H)、8.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.71 (s, 1H)、7.51 (dd, 1H, J = 8.6、2.0 Hz)、7.27 (d, 1H, J = 2.0 Hz)、5.78 (m, 1H)、3.17 (m, 2H)、2.84-3.08 (m, 4H)、2.71 (m, 2H)、2.28 (m, 2H)、2.11 (m, 2H)、1.60 (t, 2H, J = 6.3 Hz)、1.40 (s, 6H)、1.11 (s, 6H)。質量スペクトル (ESI - neg, m/z): 下記として計算した値: C₂₆H₃₃N₅O₂S、478.2 (M-H)、測定値: 478.3。

【0340】

(実施例 16)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル } - アミド
【化 116】



10

【0341】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - メチル - 1 - チオモルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 14 の段階 (e) で調製したまま、38.0 mg、0.0820 ミリモル) を 0.5 mL の DCM に入れることで生じさせた室温の溶液にチタン (IV) イソプロポキシド (24.0 μ L、0.0820 ミリモル) を加えた。その混合物を 0 に冷却した後、 H_2O_2 (18 μ L、0.16 ミリモル、 H_2O 中 30 重量 %) を加えた。攪拌を 0 で 0.5 時間そして -20 で 16 時間行った後の混合物を EtOAc (50 mL) で処理した後、 H_2O (2 x 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (15 - 25 % EtOAc / DCM) で精製することで表題の化合物 (33 mg、80 %) を白色の固体として得た。 1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.16 (d、1 H、 $J = 8.6$ Hz)、7.99 (s、1 H)、7.49 (dd、1 H、 $J = 8.6$ 、2.3 Hz)、7.37 (d、1 H、 $J = 2.3$ Hz)、5.74 (m、1 H)、2.91 - 3.07 (m、8 H)、2.31 (m、2 H)、2.08 (m、2 H)、1.60 (t、2 H、 $J = 6.3$ Hz)、1.42 (s、6 H)、1.09 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI - neg、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{26}H_{33}N_5O_3S$ 、494.2 (M - H)、測定値 : 494.2。

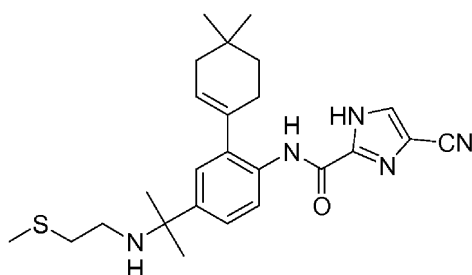
20

30

【0342】

(実施例 17)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル } - アミド
【化 117】



40

【0343】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 ,

50

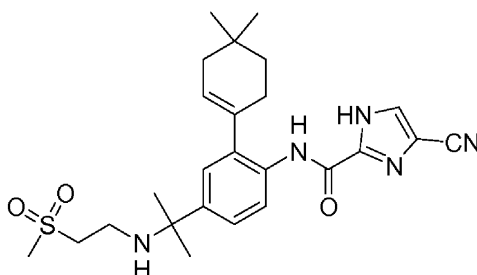
4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 14 の段階 (d) で調製したまま、120 mg、0.317 ミリモル) および 2 - メチルスルファニル - エチルアミン (69.0 μ L、0.951 ミリモル) を用いて実施例 14 の段階 (e) の手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 - 4% MeOH / DCM) で表題の化合物 (72 mg、50%) を白色の固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD; 400 MHz): 8.26 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.94 (s、1H)、7.39 (dd、1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.32 (d、1H、J = 2.3 Hz)、5.75 (m、1H)、2.51 - 2.61 (m、4H)、2.29 - 2.36 (m、2H)、2.05 - 2.12 (m、2H)、1.91 (s、3H)、1.60 (t、2H、J = 6.3 Hz)、1.54 (s、6H)、1.09 (s、6H)。質量スペクトル (ESI - neg、m/z): 下記として計算した値: C₂₅H₃₃N₅O₅S、450.4 (M - H)、測定値: 450.2。

【0344】

(実施例 18)

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - (2 - メタンスルホニル - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル} - アミド

【化 118】



【0345】

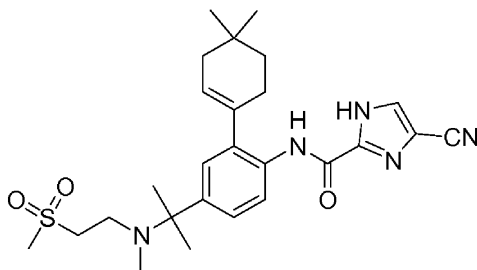
表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - メチル - 1 - (2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル} - アミド (実施例 17 で調製したまま、63.0 mg、0.140 ミリモル) を用いて実施例 16 の手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 - 3% MeOH / DCM) で表題の化合物 (47 mg、70%) を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃; 400 MHz): 9.67 (s、1H)、8.31 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.75 (s、1H)、7.40 (dd、1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.25 (d、1H、J = 2.3 Hz)、5.78 (m、1H)、4.23 - 6.25 (br s、2H)、3.14 (t、2H、J = 6.0 Hz)、2.98 (s、3H)、2.89 (t、2H、J = 6.0 Hz)、2.30 (m、2H)、2.11 (m、2H)、1.60 (t、2H、J = 6.3 Hz)、1.49 (s、6H)、1.11 (s、6H)。質量スペクトル (ESI - neg、m/z): 下記として計算した値: C₂₅H₃₃N₅O₃S、482.2 (M - H)、測定値: 482.4。

【0346】

(実施例 19)

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - { 1 - [(2 - メタンスルホニル - エチル) - メチル - アミノ] - 1 - メチル - エチル} - フェニル) - アミド

【化 1 1 9】



【 0 3 4 7 】

10

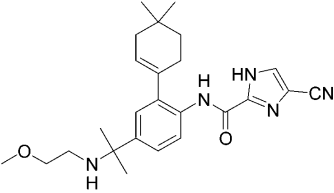
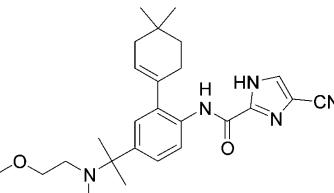
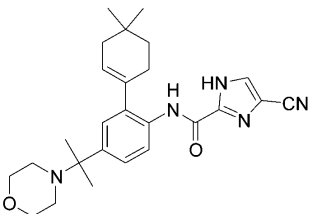
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - (2 - メタンスルホニル - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - アミド (実施例 18 で調製したまま、8 . 0 m g、0 . 0 1 7 ミリモル)、ヨードメタン (2 5 μ L、0 . 4 0 ミリモル) および固体状 NaHCO_3 (2 5 m g、0 . 3 0 ミリモル) を 1 . 0 m L の THF に入れることで生じさせた混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて除去した後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 2 % MeOH / DCM) で精製することで表題の化合物 (5 . 0 m g、6 1 %) を無色の油として得た。 ^1H - NMR (CDCl_3 ; 4 0 0 MHz) : 1 1 . 9 0 (s、1 H)、9 . 6 3 (s、1 H)、8 . 3 1 (d、1 H、 $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)、7 . 7 5 (s、1 H)、7 . 4 1 (dd、1 H、 $J = 8 . 6、2 . 3 \text{ Hz}$)、7 . 2 8 (d、1 H、 $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)、5 . 7 7 (m、1 H)、3 . 1 1 (t、2 H、 $J = 7 . 1 \text{ Hz}$)、2 . 8 7 (s、3 H)、2 . 8 4 (t、2 H、 $J = 6 . 0 \text{ Hz}$)、2 . 2 9 (m、2 H)、2 . 2 4 (s、3 H)、2 . 1 1 (m、2 H)、1 . 6 0 (t、2 H、 $J = 6 . 3 \text{ Hz}$)、1 . 4 0 (s、6 H)、1 . 1 1 (s、6 H) . 質量スペクトル (ESI - neg、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 、4 9 6 . 3 (M - H)、測定値 : 4 9 6 . 1 .

20

【 0 3 4 8 】

以下の化合物の調製を示す如き実施例に従って実施した :

【表 1】

実施例	名称	構造	手順	質量スペクトル (ESI-neg、m/z)
20	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	下記として 計算した値: $C_{25}H_{33}N_5O_2$ 、 434.3 (M-H)、 測定値: 434.4.
21	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-1-メチル-エチル-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	下記として 計算した値: $C_{26}H_{35}N_5O_2$ 、 448.3 (M-H)、 測定値: 448.5.
22	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-メチル-1-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	下記として 計算した値: $C_{26}H_{33}N_5O_2$ 、 446.3 (M-H)、 測定値: 446.4.

10

20

30

【表 2】

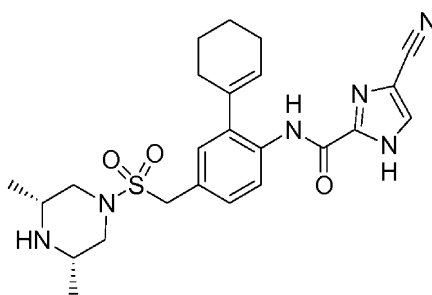
23	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	下記として 計算した値: $C_{27}H_{36}N_6O$ 、 459.3 (M-H)、 測定値: 459.5.
24	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	下記として 計算した値: $C_{28}H_{38}N_6O_2$ 、 489.3 (M-H)、 測定値: 489.5.

【0350】

(実施例25)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(3,5-シス-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-フェニル]-アミド

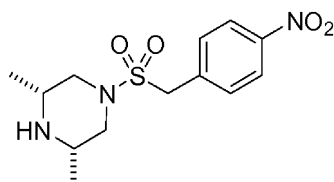
【化120】



【0351】

a) シス-3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-フェニルメタンスルホニル)-ピペラジン

【化121】



【0352】

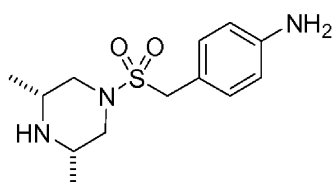
250 mg (1.06ミリモル)の4-ニトロフェニルメタンスルホニルクロライドおよび133 mg (1.17ミリモル)のシス-2,6-ジメチルピペラジンを CH_2Cl_2 (10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を325 μL (2.33ミリモル)のトリエチルアミンで20分間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (15 mL)で希釈した後、水 (1 x 15 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮することで298 mg (90%)の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た： ^1H -NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) : 8.25 (d、2H、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、7.87 (d、2H、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、4.24 (s、1H)、3.59 - 3.53 (m、2H)、2.92 - 2.82 (m、2H)、2.30 - 2.23 (m、2H)、1.04 (d、6H、 $J = 6.0\text{ Hz}$)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値： $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 、314.1 (M+H)、測定値：314.1。

10

【0353】

b) 4-(シス-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-フェニルアミン

【化122】



20

【0354】

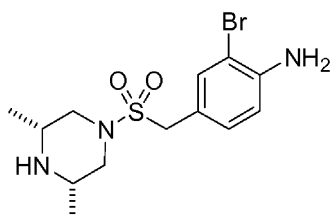
298 mg (0.951ミリモル)のシス-3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-フェニルメタンスルホニル)-ピペラジン(この上に示した段階で調製したまま)を MeOH (15 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を20 mgの10% Pd/C (DegussaタイプE101-NE/W、Aldrich、50重量%の水)および H_2 (1気圧)で18時間処理した。その混合物をセライトに通して濾過した後、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した。溶媒を真空下で除去することで283 mg (100%)の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た： ^1H -NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) : 7.14 (d、2H、 $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.66 (d、2H、 $J = 8.4\text{ Hz}$)、4.08 (s、2H)、3.75 (br s、2H)、3.52 - 3.50 (m、1H)、3.48 (s、4H)、2.88 - 2.76 (m、2H)、2.23 - 2.15 (m、2H)。

30

【0355】

c) 2-ブロモ-4-(シス-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-フェニルアミン

【化123】



40

【0356】

283 mg (0.999ミリモル)の4-(シス-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (15 mL)に入れることで生じさせた溶液を-78 に冷却した後、176 mg (0.989ミリモル)のNBSを分割して用いて処理した。その混合物を-78 で1

50

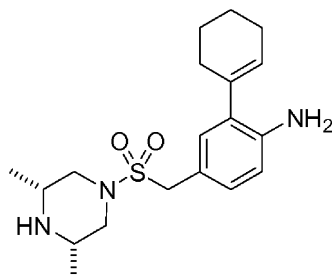
時間そして室温で2時間撹拌した。その混合物を CH_2Cl_2 (15 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 20 mL) そして食塩水 (1 x 20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空中で濃縮することで356 mg (98%) の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値： $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBr}$ 、362.0 / 364.0 ($M+H$)、測定値：361.8 / 363.3。

【0357】

d) 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (シス - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル) - フェニルアミン

【化124】

10



【0358】

356 mg (0.983ミリモル) の2 - ブロモ - 4 - (シス - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) をトルエン (8 mL) と EtOH (4 mL) に入れることで生じさせた溶液を3.93 mL (7.86ミリモル) の2.0 M Na_2CO_3 水溶液および186 mg (1.47ミリモル) のシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを Ar 下に置き、170 mg (0.147ミリモル) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で処理した後、80 に4.3時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、 EtOAc (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 10 mL) そして食塩水 (1 x 10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて0 - 4% $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いることで307 mg (86%) の表題の化合物を白色の固体として得た： $^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) : 7.01 (dd、1 H、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz)、6.99 (d、1 H、 $J = 2.0$ Hz)、6.57 (d、1 H、 $J = 8.0$ Hz)、5.77 - 5.72 (m、1 H)、4.07 (s、2 H)、3.85 (br s、2 H)、3.55 - 3.47 (m、2 H)、2.88 - 2.77 (m、2 H)、2.26 - 2.13 (m、6 H)、1.81 - 1.73 (m、2 H)、1.72 - 1.64 (m、2 H)、0.99 (d、6 H、 $J = 6.0$ Hz)。

【0359】

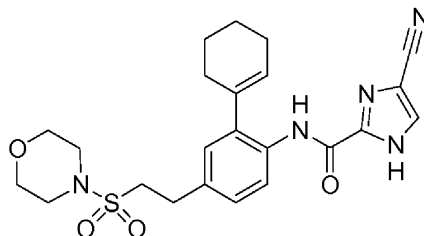
e) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (シス - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル) - フェニル] - アミド

40

C[Si](C)(C)COCC1N(C#N)C(=O)NC2=CC=C(C=C2C3=CC=CC=C3)NS(=O)(=O)N4CC[C@H](C)[C@H]4

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - エチル] - フェニル } - アミド

【化 1 2 6】

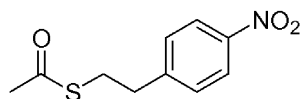


【 0 3 6 3】

a) チオ酢酸 S - [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] エステル

10

【化 1 2 7】



【 0 3 6 4】

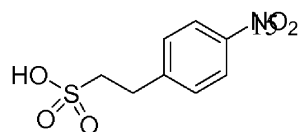
2.00 g (8.69 ミリモル) の 1 - (2 - ブロモ - エチル) - 4 - ニトロ - ベンゼンを DMSO (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を 1.99 g (17.4 ミリモル) のチオ酢酸カリウムで処理した後、室温で 5 時間撹拌した。その混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した後、水 (6 x 60 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮することで 1.48 g (76%) の表題の化合物を褐色の油として得た：¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz) : 8.23 - 8.15 (m, 2H)、7.60 - 7.53 (m, 2H)、3.27 - 3.10 (m, 4H)、3.03 - 2.94 (m, 3H)。

20

【 0 3 6 5】

b) 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エタンスルホン酸

【化 1 2 8】



30

【 0 3 6 6】

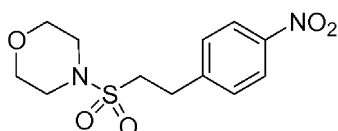
1.48 g (6.57 ミリモル) のチオ酢酸 S - [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エチル] エステル (この上に示した段階で調製したまま) を酢酸 (30 mL) に入れることで生じさせた溶液を 30% の H₂O₂ 水溶液 (10 mL) で処理した後、室温で 18 時間撹拌した。その混合物を水 (50 mL) で希釈した後、溶媒を真空下 < 40 で除去した (注意：危険)。その残留物を高真空ポンプで一晩乾燥させることで 1.14 g (75%) の表題の化合物を淡黄色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、負モード、m/z) : 下記として計算した値：C₈H₉NO₅S、230.0 (M-H)、測定値：230.1。

40

【 0 3 6 7】

c) 4 - [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - エタンスルホニル] - モルホリン

【化 1 2 9】



【 0 3 6 8】

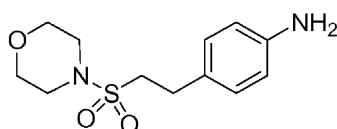
50

フラスコに 491 mg (2.12 ミリモル) の固体状 2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸(この上に示した段階で調製したまま)を仕込んで、それを 3.10 mL (42.4 ミリモル) の塩化チオニルで処理した後、80 に 7 時間加熱した。揮発性成分を真空下で除去し、その残留物を THF (20 mL) で取り上げた後、927 μ L (10.6 ミリモル) のモルホリンを加えた。その混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (15 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で希釈した後、EtOAc (2 x 70 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮することで 370 mg (52%) の表題の化合物を淡黄色の固体として得た：¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): 8.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.40 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、3.79 - 3.73 (m, 4H)、3.31 - 3.23 (m, 6H)、3.21 - 3.14 (m, 2H)。

10

【0369】

d) 4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン
【化130】



【0370】

20

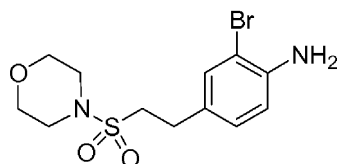
370 mg (1.11 ミリモル) の 4-[2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホニル]-モルホリン(この上に示した段階で調製したまま)を MeOH (20 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を 10% Pd/C (Degussa タイプ E101-NE/W, Aldrich、50 重量%の水) および H₂ (1 気圧) で 3 時間処理した。その混合物をセライトに通して濾過し、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を 50-g Varian MegaBond Elut SPE カラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50-70% EtOAc-ヘキサンを用いることで 103 mg (34%) の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₂H₁₈N₂O₃S、271.1 (M+H)、測定値：270.9。

30

【0371】

e) 2-ブロモ-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン

【化131】



40

【0372】

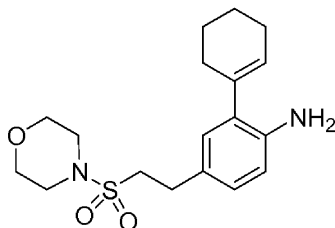
103 mg (0.381 ミリモル) の 4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま)を CH₂Cl₂ (15 mL) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、67.8 mg (0.381 ミリモル) の固体状 NBS を分割して用いて処理した。その混合物を 0 で 15 分間攪拌し、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 x 20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃縮することで 133 mg (100%) の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₂H₁₇N₂O₃SBr、349.0 / 351.0 (M+H)、測定値：348.7 / 350.8。

50

【0373】

f) 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン

【化132】



10

【0374】

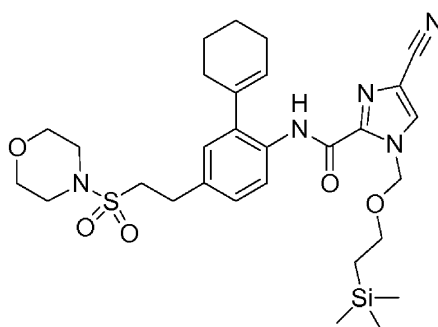
133 mg (0.381ミリモル)の2-ブロモ-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま)をトルエン(6 mL)とEtOH(3 mL)に入れることで生じさせた溶液を1.52 mL(3.05ミリモル)の2.0 M Na_2CO_3 水溶液および60.0 mg(0.476ミリモル)のシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それをAr下に置き、30.8 mg(0.027ミリモル)の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で処理した後、80℃に2.5時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(20 mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(1×15 mL)そして食塩水(1×15 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮することで132 mg(99%)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 、351.2(M+H)、測定値：351.1。

20

【0375】

g) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド

【化133】



30

【0376】

132 mg(0.377ミリモル)の2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (15 mL)に入れることで生じさせた溶液を126 mg(0.414ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および93.9 mg(0.565ミリモル)のPyBropで処理することでスラリーを生じさせ、それを197 μL (1.13ミリモル)のDIEAで処理した。その混合物を室温で3.5時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (15 mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(1×20 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮することで221 mg(98%)の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た：

40

50

質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{29}H_{41}N_5O_5SSi$ 、600.3 ($M+H$)、測定値 : 599.8.

【0377】

h) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル } -アミド

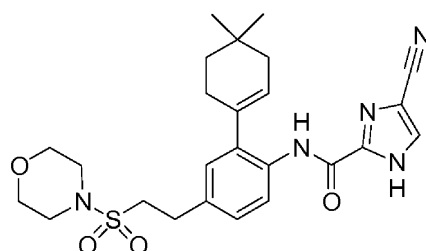
221mg (0.367ミリモル) の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル } -アミド (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (20mL) に入れることで生じさせた溶液を EtOH (3滴) および TFA (1.8mL) で処理した後、室温で2時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた後、その結果として得た残留物を 25-g Varian MegaBond Elut SPE カラム使用クロマトグラフィーにかけて 50-70% EtOAc-ヘキサンを用いることで 6.6mg (4%) の表題の化合物を白色の固体として得た : 1H -NMR (CD_3OD ; 400MHz) : 8.15 (d, 1H, $J=8.0Hz$)、7.96 (s, 1H)、7.20 (dd, 1H, $J=8.0, 2.0Hz$)、7.12 (s, 1H, $J=2.0Hz$)、5.83-5.78 (m, 1H)、3.72-3.66 (m, 4H)、3.48-3.46 (m, 1H)、3.26-3.20 (m, 4H)、3.14-3.11 (m, 1H)、3.10-3.03 (m, 2H)、2.32-2.23 (m, 4H)、1.90-1.73 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{23}H_{27}N_5O_4S$ 、470.2 ($M+H$)、測定値 : 469.9.

【0378】

(実施例27)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル } -アミド

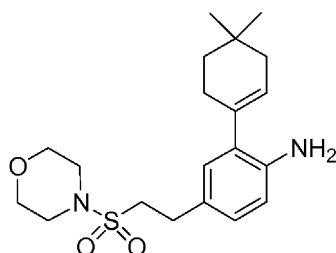
【化134】



【0379】

a) 2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン

【化135】



【0380】

40.0mg (0.114ミリモル) の2-ブロモ-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン (実施例26の段階(e)で調製したまま) をト

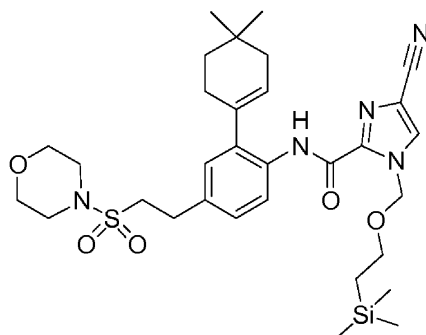
ルエン (4 mL) と EtOH (2 mL) に入れることで生じさせた溶液を 458 μ L (0.229 ミリモル) の 2.0 M Na_2CO_3 水溶液および 29.8 mg (0.226 ミリモル) の 4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニルホウ素酸で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを Ar 下に置き、13.2 mg (0.0110 ミリモル) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で処理した後、80 に 5 時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 10 mL) そして食塩水 (1 x 10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮することで 60.0 mg の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 、379.2 (M+H)、測定値：379.1。

10

【0381】

b) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 {2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド

【化136】



20

【0382】

60.0 mg の粗 2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 53.3 mg (0.174 ミリモル) の 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) および 111 mg (0.238 ミリモル) の PyBrOP で処理することでスラリーを生じさせ、それを 82.8 μ L (0.476 ミリモル) の DIEA で処理した。その混合物を室温で 4 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮することで 60.3 mg (粗) の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5\text{SSi}$ 、628.3 (M+H)、測定値：628.0。

30

【0383】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 {2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド

40

60.3 mg の粗 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 {2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を EtOH (2 滴) および TFA (1 mL) で処理した後、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させた後、その残留物を RP-HPLC (C18) にかけて 0.1% TFA / H_2O 中 20 から 100% の CH_3CN に 30 分かけて至らせて精製することで 11.2 mg (3 段階に渡って 20%) の表題の化合物を白色の固体として得た：

50

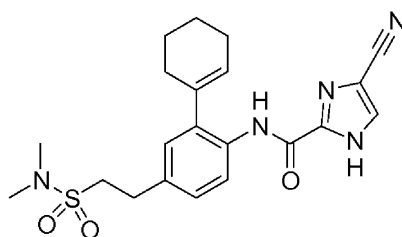
^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): 8.16 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$)、7.91 (s, 1H)、7.21 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4\text{ Hz}$)、5.76 - 5.71 (m, 1H)、3.71 - 3.65 (m, 4H)、3.50 - 3.46 (m, 1H)、3.26 - 3.20 (m, 4H)、3.14 - 3.11 (m, 1H)、3.10 - 3.04 (m, 2H)、3.35 - 2.27 (m, 2H)、2.10 - 2.05 (m, 2H)、1.59 (t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$)、1.08 (s, 6H). 質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 、498.2 ($M + H$)、測定値: 498.0.

【0384】

(実施例28)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

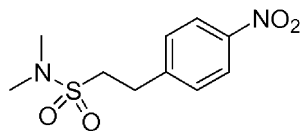
【化137】



【0385】

a) 2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド

【化138】



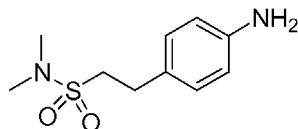
【0386】

フラスコに4.60 g (19.9ミリモル)の固体状2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸(実施例26の段階(b)で調製したまま)を仕込んで、それを29.0 mL (398ミリモル)の塩化チオニルで処理した後、80 に6時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させた後、その結果として得た固体を高真空下で一晩乾燥させた。2.12 g (8.49ミリモル)の前記固体状塩化スルホニルを40 mLの CH_2Cl_2 に入れることで生じさせた溶液を15.0 mL (127ミリモル)の40% (重量/体積)のジメチルアミン水溶液で処理し、室温で16時間撹拌した後、40 に3時間温めた。その混合物を CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈した後、水(2 x 50 mL)で洗浄した。その水層に CH_2Cl_2 (50 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian Mega Bond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで912 mg (41%)の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た: ^1H -NMR (CD_3OD ; 400 MHz): 8.20 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$)、7.41 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$)、3.29 - 3.14 (m, 4H)、2.89 (s, 6H).

【0387】

b) 2-(4-アミノ-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド

【化 1 3 9】



【0 3 8 8】

912 mg (3.53ミリモル)の2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をMeOH(30mL)に入れることで生じさせた懸濁液に水添を10% Pd/C(DegussaタイプE101-NE/W、Aldrich、50重量%の水)を用いて20psiのH₂下室温で2日間受けさせた。その混合物をセライトに通して濾過し、その濾過ケーキをMeOHで洗浄した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を25-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで737 mg(91%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃CN; 400MHz): 7.01(d、2H、J=8.4 Hz)、6.61(d、2H、J=8.4 Hz)、4.06(br s、2H)、3.19-3.13(m、2H)、2.95-2.88(m、2H)、2.84(s、6H)。

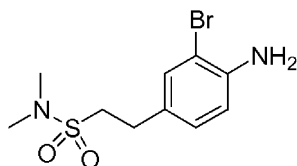
10

【0 3 8 9】

c) 2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド

20

【化 1 4 0】



【0 3 9 0】

737 mg(3.23ミリモル)の2-(4-アミノ-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH₂Cl₂(20mL)に入れることで生じさせた溶液を0℃に冷却した後、574 mg(3.23ミリモル)のNBSで処理した。氷浴を取り外した後、その混合物を室温で25分間攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂(40mL)で希釈した後、飽和NaHCO₃水溶液(2×30mL)で洗浄した。その水層にCH₂Cl₂(1×30mL)を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮することで955 mg(96%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃OD; 400MHz): 7.35(d、1H、J=2.0 Hz)、7.04(dd、1H、J=8.0、2.0 Hz)、4.44(br s、2H)、3.21-3.14(m、2H)、2.96-2.89(m、2H)、2.84(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₁₀H₁₅N₂OSBr、307.0/309.0(M+H)、測定値: 307.0/309.0。

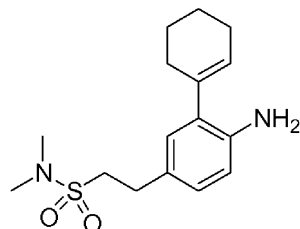
30

40

【0 3 9 1】

d) 2-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド

【化 1 4 1】



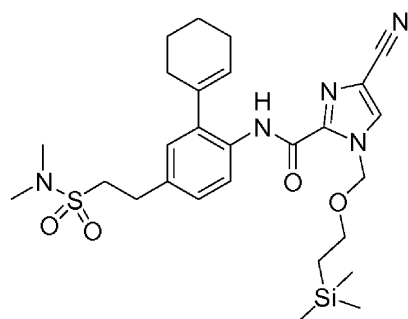
【0392】

477 mg (1.55ミリモル)の2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-エタ
ンスルホン酸ジメチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をトルエン(13 m
L)とEtOH(6.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を215 mg (1.71 m
g)のシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸および6.21 mL (12.4ミリモル)の2
.0 M Na₂CO₃水溶液で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、
それをAr下に置き、179 mg (0.155ミリモル)のPd(PPh₃)₄で処理し
た後、80 に17.5時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(50 m
L)で希釈した後、水(2 x 25 mL)で洗浄した。その水層にEtOAc(30 mL)
を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして乾燥(MgSO₄)させた後、真空
下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut S
PEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを
用いることで365 mg (76%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NM
R(CD₃CN; 400 MHz): 6.90 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz)
、6.84 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、5
.70 - 5.66 (m, 1H)、4.03 (br s, 2H)、3.20 - 3.13 (m
、2H)、2.93 - 2.87 (m, 2H)、2.83 (s, 6H)、2.24 - 2.1
7 (m, 4H)、1.82 - 1.74 (m, 2H)、1.74 - 1.66 (m, 2H)。
質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₁₆H₂₄N₂O₂S、
309.2 (M + H)、測定値: 309.1。

【0393】

e) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダ
ゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファ
モイル-エチル)-フェニル]-アミド

【化 1 4 2】



【0394】

365 mg (1.18ミリモル)の2-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル
-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)
をCH₂Cl₂(10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を827 mg (1.7
8ミリモル)のPyBrOP、398 mg (1.30ミリモル)の4-シアノ-1-(2
-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウ
ム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および618 μL (3.55ミリモル)の

DIEAで16.5時間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (20 mL)で希釈した後、水 (1 x 20 mL)で洗浄した。その水層に CH_2Cl_2 (1 x 20 mL)を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 (MgSO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて25-40% EtOAc-ヘキサンを用いることで660 mg (100%)の表題の化合物を白色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ 、558.2 (M+H)、測定値：557.9。

【0395】

f) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

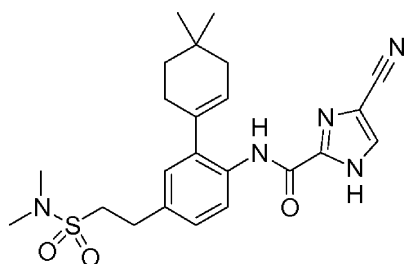
660 mg (1.19ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド (この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (30 mL)に入れることで生じさせた溶液をEtOH (600 μL)およびTFA (3 mL)で処理した後、室温で24時間撹拌した。MeOH (20 mL)を加えた後、溶媒を真空下で蒸発させた。その固体をアセトニトリルと一緒にして磨り潰すことで342 mg (67%)の表題の化合物を白色の固体として得た： ^1H -NMR (CD_3CN ; 400 MHz)：8.20-8.09 (m、1H)、7.92 (s、1H)、7.24-7.16 (m、1H)、7.13 (s、1H)、5.84-5.75 (m、1H)、3.30-3.19 (m、4H)、3.08-2.96 (m、2H)、2.82 (s、6H)、2.29-2.17 (m、4H)、1.85-1.68 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 、428.2 (M+H)、測定値：428.1。

【0396】

(実施例29)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

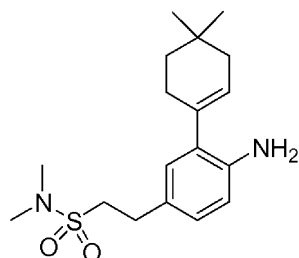
【化143】



【0397】

a) 2-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-エタンスルホン酸ジメチルアミド

【化144】



10

20

30

40

50

【 0 3 9 8 】

477 mg (1.55ミリモル)の2-(4-アミノ-3-ブromo-フェニル)-エタンスルホン酸ジメチルアミド(実施例28の段階(c)で調製したまま)をトルエン(13 mL)とEtOH(6.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を6.21 mL(12.4ミリモル)の2.0 M Na_2CO_3 水溶液および403 mg(1.71ミリモル)の2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランで処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それをAr下に置き、179 mg(0.155ミリモル)のPd(PPh₃)₄で処理した後、80℃に18時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(50 mL)で希釈した後、水(1×50 mL)で洗浄した。その水層にEtOAc(1×50 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで215 mg(41%)の表題の化合物を白色の固体として得た: 質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₁₈H₂₈N₂O₂S、337.2 (M+H)、測定値: 337.1.

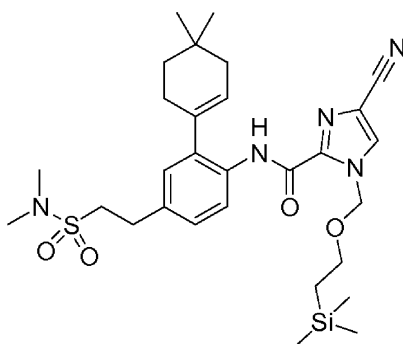
10

【 0 3 9 9 】

b) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

20

【 化 1 4 5 】



30

【 0 4 0 0 】

215 mg(0.638ミリモル)の2-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-エタンスルホン酸ジメチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH₂Cl₂(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を446 mg(0.957ミリモル)のPyBroP、214 mg(0.701ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および333 μL(1.91ミリモル)のDIEAで処理した後、室温で18時間撹拌した。その混合物をCH₂Cl₂(20 mL)で希釈した後、水(1×20 mL)で洗浄した。その水層にCH₂Cl₂(1×20 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて25% EtOAc-ヘキサンを用いることで355 mg(95%)の表題の化合物を白色の固体として得た: 質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₉H₄₃N₅O₄SSi、586.3 (M+H)、測定値: 585.9.

40

【 0 4 0 1 】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

50

355 mg (0.606ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH₂Cl₂(15 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液をEtOH(300 μL)およびTFA(1.5 mL)で24時間処理した。MeOH(20 mL)を加えた後、溶媒を真空下で蒸発させた。その固体をアセトニトリルと一緒にして磨り潰すことで169 mg(61%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃CN; 400 MHz): 9.41(s, 1H)、8.23(d, 1H、J = 8.0 Hz)、7.91(s, 1H)、7.22(d, 1H、J = 8.0 Hz)、7.18(s, 1H)、5.80-5.71(m, 1H)、3.31-3.21(m, 2H)、3.10-3.00(m, 2H)、2.85(s, 6H)、2.37-2.27(m, 2H)、2.10-2.04(m, 2H)、1.64-1.55(m, 2H)、1.10(s, 6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₃H₂₉N₅O₃S、456.2(M+H)、測定値: 456.1

10

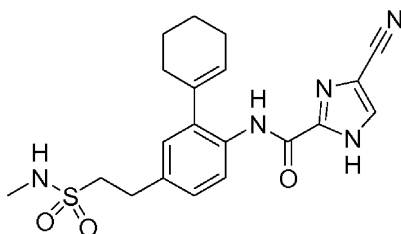
【0402】

(実施例30)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-メチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

【化146】

20

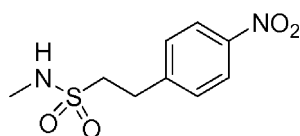


【0403】

a) 2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド

30

【化147】



【0404】

2.12 g(8.49ミリモル)の2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホンクロライド(実施例26の段階(c)で調製したまま)をMeOH(40 mL)に入れることで生じさせた懸濁液を0℃に冷却した後、21.2 mL(42.4ミリモル)のメチルアミン(MeOH中2.0 M)で処理した。その混合物を室温になるまでゆっくり温め、16時間撹拌した後、40℃に3日間温めた。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで402 mg(19%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃CN; 400 MHz): 8.19(d, 2H、J = 8.8 Hz)、7.54(d, 2H、J = 8.8 Hz)、5.15-5.05(br s, 1H)、3.39-3.32(m, 2H)、3.22-3.15(m, 2H)、2.70(d, 3H、J = 5.2 Hz)。

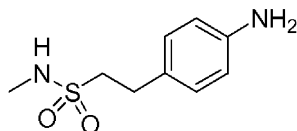
40

【0405】

b) 2-(4-アミノフェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド

50

【化 1 4 8】



【0 4 0 6】

402 mg (1.65ミリモル)の2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をMeOH(30mL)に入れることで生じさせた溶液に水添を10% Pd/C(DegussaタイプE101-NE/W、Aldrich、50重量%の水)を用いて20psiのH₂下で19時間受けさせた。その反応混合物をセライトに通して濾過した後、その濾過ケーキをMeOHで洗浄した。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を25-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで318 mg(90%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃CN; 400MHz): 7.01(d、2H、J=8.4 Hz)、6.61(d、2H、J=8.4 Hz)、5.00-4.92(br s、1H)、4.12-4.02(br s、2H)、3.24-3.17(m、2H)、2.92-2.86(m、2H)、2.67(s、3H、J=5.2 Hz)。

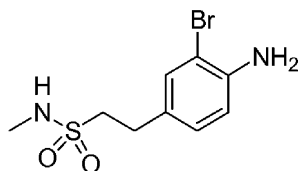
10

【0 4 0 7】

c) 2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド

20

【化 1 4 9】



【0 4 0 8】

318 mg(1.48ミリモル)の2-(4-アミノフェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH₂Cl₂(20mL)に入れることで生じさせた溶液を0℃に冷却した後、その温度で251 mg(1.41ミリモル)のNBSを用いて1時間処理した。その混合物をCH₂Cl₂(30mL)で希釈した後、飽和NaHCO₃水溶液(1×30mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を25-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで354 mg(81%)の表題の化合物を白色の固体として得た：¹H-NMR(CD₃CN; 400MHz): 7.34(d、1H、J=2.0 Hz)、7.03(dd、1H、J=8.0、2.0 Hz)、6.77(d、1H、J=8.0 Hz)、5.06-4.97(m、1H)、4.48-4.40(br s、2H)、3.25-3.18(m、2H)、2.93-2.86(m、2H)、2.67(d、3H、J=5.2 Hz)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₉H₁₃N₂O₂SBr、293.0/295.0(M+H)、測定値: 293.0/295.0。

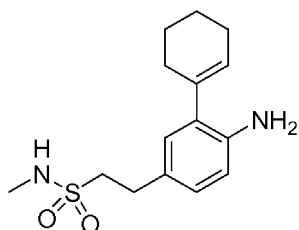
30

40

【0 4 0 9】

d) 2-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド

【化 1 5 0】



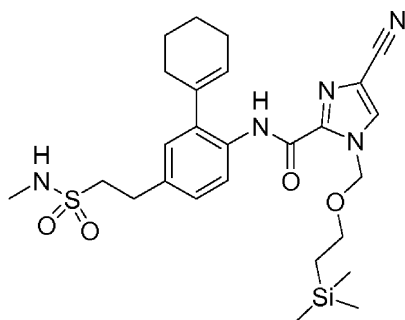
【 0 4 1 0】

177 mg (0.604 mmol) の 2 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - エ
 タンスルホン酸メチルアミド (この上に示した段階で調製したまま) をトルエン (5 mL)
) と EtOH (2.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 83.7 mg (0.664
 mmol) のシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸および 2.40 mL (4.83 mmol)
) の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受け
 させ、それを Ar 下に置き、67.3 mg (0.0604 mmol) の Pd(PPh₃)
 4 で処理した後、80 °C に 19 時間加熱した。その混合物を EtOAc (15 mL) で希
 釈した後、水 (1 x 10 mL) で洗浄した。その水層に EtOAc (1 x 10 mL) を用
 いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で濃
 縮した。その残留物を 25 - g Varian MegaBond Elut SPE カ
 ラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50% EtOAc - ヘキサンを用いる
 ことで 123 mg (69%) の表題の化合物を白色の固体として得た: ¹H-NMR (C
 D₃CN; 400 MHz): 6.90 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.
 83 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.70
 - 5.66 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (br
 s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.
 66 (d, 3H, J = 5.2 Hz), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 1.82 - 1.
 74 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H).

【 0 4 1 1】

e) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダ
 ゴール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - メチルスルファモ
 イル - エチル) - フェニル] - アミド

【化 1 5 1】



【 0 4 1 2】

123 mg (0.418 mmol) の 2 - (4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニ
 ル - フェニル) - エタンスルホン酸メチルアミド (この上に示した段階で調製したまま)
 を CH₂Cl₂ (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を 292 mg (0.627 mmol)
) の PyBrOP、140 mg (0.460 mmol) の 4 - シアノ - 1 - (2 -
 トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゴール - 2 - カルボン酸カリウム
 塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) および 218 μL (1.25 mmol) の D
 IEA で処理した。その混合物を室温で 2 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈

した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を 50 - g Varian Mega Bond Elut SPE カラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50 % EtOAc - ヘキサンを用いることで 177 (71 %) の表題の化合物を白色の固体として得た：質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ 、544.2 (M+H)、測定値：543.9。

【0413】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - メチルスルファモイル - エチル) - フェニル] - アミド

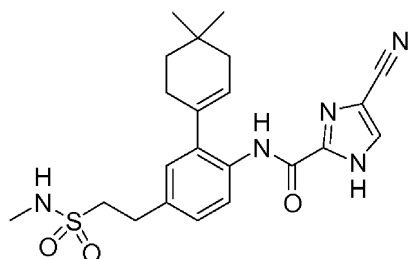
177 mg (0.326 ミリモル) の 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - メチルスルファモイル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を MeOH (300 μL) および TFA (3 mL) で 45 分間処理した。 MeOH (10 mL) を加えた後、溶媒を真空下で蒸発させた。その固体状残留物を最小量のアセトニトリルと一緒にして音波処理を伴わせて磨り潰したが、さらなる精製が必要であった。その固体をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50 % EtOAc - ヘキサンを用いることで得た材料も高純度ではなかった。その固体を RP - HPLC (C18) にかけて 0.1 % $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 中 40 から 100 % の CH_3CN に 30 分かけて至らせて精製することで 14.9 mg (11 %) の表題の化合物を白色の固体として得た： ^1H - NMR (CD_3CN ; 400 MHz)：9.38 (s、1H)、8.27 - 8.20 (m、1H)、7.93 (s、1H)、7.27 - 7.20 (m、1H)、7.18 - 7.14 (m、1H)、5.89 - 5.82 (m、1H)、5.09 - 5.01 (m、1H)、3.36 - 3.26 (m、2H)、3.08 - 3.00 (m、2H)、2.70 (d、3H、 $J = 5.2\text{ Hz}$)、2.32 - 2.25 (m、4H)、1.90 - 1.74 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z)：下記として計算した値： $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 、414.1 (M+H)、測定値：414.1。

【0414】

(実施例 31)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - メチルスルファモイル - エチル) - フェニル] - アミド

【化 152】



【0415】

a) 2 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - エタンスルホン酸メチルアミド

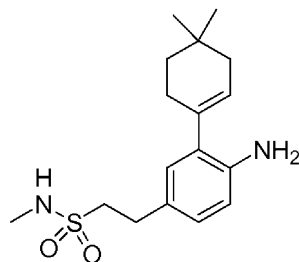
10

20

30

40

【化 1 5 3】



【0 4 1 6】

10

177 mg (0.604) の 2 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - エタン
 スルホン酸メチルアミド (実施例 30 の段階 (c) で調製したまま) をトルエン (5 mL) と
 EtOH (2.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 157 mg (0.664 ミリモ
 ル) の 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラ
 メチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランおよび 2.40 mL (4.83 ミリモル) の 2
 . 0 M Na_2CO_3 水溶液で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、
 それを Ar 下に置き、70.0 mg (0.0604 ミリモル) の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ で処
 理した後、80 に 17 時間加熱した。その混合物を EtOAc (15 mL) で希釈した
 後、水 (1 x 10 mL) で洗浄した。その水層に EtOAc (1 x 10 mL) を用いた抽
 出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 (MgSO_4) させた後、真空下で濃縮した
 。その残留物を 50 - g Varian MegaBond Elut SPE カラム使
 用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50 % EtOAc - ヘキサンを用いることで
 65.0 mg (33 %) の表題の化合物を白色の固体として得た： ^1H - NMR (CD_3
 CN ; 400 MHz) : 6.90 (dd、1 H、 $J = 8.0$ 、 2.0 Hz)、6.85
 (d、1 H、 $J = 2.0$ Hz)、6.63 (d、1 H、 $J = 8.0$ Hz)、5.65 - 5
 . 59 (m、1 H)、5.00 - 4.91 (m、1 H)、4.06 - 3.97 (br s
 、2 H)、3.26 - 3.18 (m、2 H)、2.93 - 2.85 (m、2 H)、2.6
 7 (d、3 H、 $J = 5.2$ Hz)、2.29 - 2.21 (m、2 H)、2.18 (s、2
 H)、2.02 - 1.96 (m、2 H)、1.58 - 1.50 (m、2 H)、1.02 (s、6 H)。

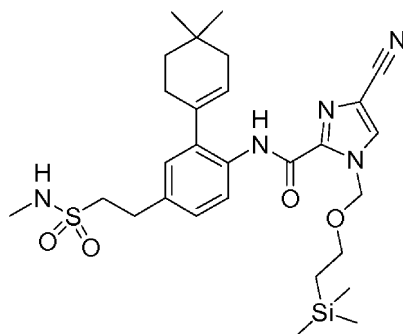
20

30

【0 4 1 7】

b) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダ
 ゴール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 -
 (2 - メチルスルファモイル - エチル) - フェニル] - アミド

【化 1 5 4】



40

【0 4 1 8】

65.0 mg (0.202 ミリモル) の 2 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル -
 シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - エタン
 スルホン酸メチルアミド (この上に示
 した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (5 mL) に入れることで生じさせた室温の溶
 液を 141 mg (0.303 ミリモル) の PyBroP、67.7 mg (0.222 ミリ

50

モル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)および105 μ L(0.605ミリモル)のDIEAで2時間処理した。その混合物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(1x10mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g Varian MegaBond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで96.0mg(83%)の表題の化合物を白色の固体として得た: 質量スペクトル(ESI、 m/z): 下記として計算した値: $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{SSi}$ 、572.3(M+H)、測定値: 572.0.

【0419】

10

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-メチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド

97.0mg(0.170ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-メチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を CH_2Cl_2 (30mL)に入れることで生じさせた室温の溶液をMeOH(1mL)およびTFA(10mL)で1時間処理した。MeOH(10mL)を加えた後、溶媒を真空下で除去した。その残留物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/ H_2O 中40から100%の CH_3CN に30分かけて至らせて精製することで19.8mg(26%)の表題の化合物を白色の固体として得た: ^1H -NMR(CD_3CN ; 400MHz): 9.41(s, 1H)、8.24(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$)、7.91(s, 1H)、7.22(dd, 1H, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$)、5.79-5.74(m, 1H)、5.08-5.00(m, 1H)、3.34-3.27(m, 2H)、3.06-2.99(m, 2H)、2.70(d, 3H, $J=5.2\text{Hz}$)、2.35-2.28(m, 2H)、2.10-2.05(m, 2H)、1.59(t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$)、1.10(s, 6H)。質量スペクトル(ESI、 m/z): 下記として計算した値: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 、442.2(M+H)、測定値: 442.1.

20

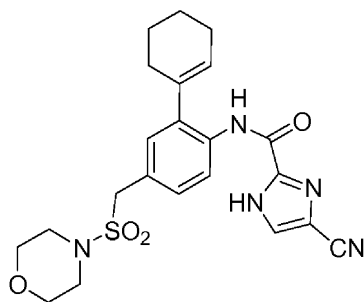
【0420】

30

(実施例32)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(モルホリン-4-スルホニルメチル)-フェニル]-アミド

【化155】

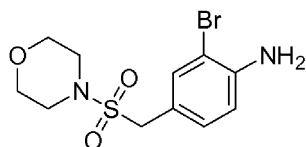


40

【0421】

a) 2-ブロモ-4-(モルホリン-4-スルホニルメチル)-フェニルアミン

【化 1 5 6】



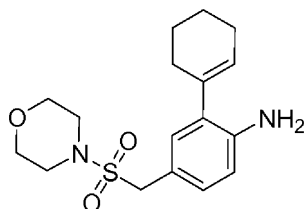
【 0 4 2 2 】

4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニルアミン (4 3 7 m g 、 1 . 7 0 ミリモル、W O 9 7 2 0 8 2 2) を D C M (1 0 m L) に入れることで生じさせた 0 の溶液に N B S (3 0 4 m g 、 1 . 7 0 ミリモル) を加えた。その溶液を室温で 1 5 分間 10 攪拌した。次に、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 0 m L) を加え、その有機層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、濃縮することで表題の化合物を得た (5 6 4 m g 、 9 8 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ ; 4 0 0 M H z) : 7 . 4 7 (d 、 1 H 、 J = 1 . 9 H z) 、 7 . 1 5 (d d 、 1 H 、 J = 8 . 2 、 1 . 9 H z) 、 6 . 7 7 (d 、 1 H 、 J = 8 . 2 H z) 、 4 . 2 3 (b r s 、 2 H) 、 4 . 1 2 (s 、 2 H) 、 3 . 6 5 - 3 . 6 8 (m 、 4 H) 、 3 . 1 4 - 3 . 1 7 (m 、 4 H) 。

【 0 4 2 3 】

b) 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニルアミン

【化 1 5 7】



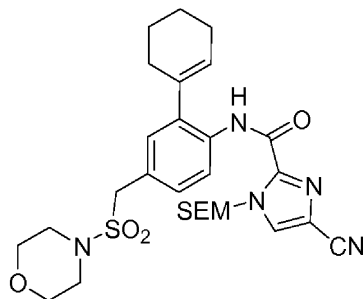
【 0 4 2 4 】

表題の化合物の調製をシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸 (1 5 7 m g 、 1 . 2 5 ミリモル) および 2 - ブロモ - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、 3 3 5 m g 、 1 . 0 0 ミリモル) を用いて実施例 1 の段階 (e) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した後、シリカ (2 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いて精製を実施した (2 7 6 m g 、 8 2 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ ; 4 0 0 M H z) : 7 . 0 5 (d d 、 1 H 、 J = 8 . 2 , 1 . 9 H z) 、 6 . 9 5 (d 、 1 H 、 J = 1 . 9 H z) 6 . 6 7 (d 、 1 H 、 J = 8 . 2 H z) 、 5 . 7 6 (b r s 、 1 H) 、 4 . 1 2 (s 、 2 H) 、 3 . 9 0 (b r s 、 2 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 6 2 (m 、 4 H) 、 3 . 0 9 - 3 . 1 2 (m 、 4 H) 、 2 . 1 9 - 2 . 2 3 (m 、 4 H) 、 1 . 2 4 - 1 . 6 2 (m 、 4 H) 。

【 0 4 2 5 】

c) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニル] - アミド

【化 1 5 8】



10

【0 4 2 6】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸のカリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、33.6 mg、0.110 ミリモル)、DIEA (34 μ L、0.20 ミリモル)、2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、33.6 mg、0.110 ミリモル) および PyBrOP (69.9 mg、0.150 ミリモル) を DCM (2 mL) に入れることで生じさせた混合物を室温で 12 時間攪拌した。その反応混合物を DCM (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) そして水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカ (20 - 40 %

20

EtOAc / ヘキサン) で精製することで 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニル] - アミドを得た (56 mg、95 %)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₃₉N₅O₅SSi、586.2 (M + H)、測定値 : 586.1。

【0 4 2 7】

d) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニル] - アミド

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、33.7 mg、0.057 ミリモル) を DCM (0.5 mL) と EtOH (10 μ L) に入れることで生じさせた溶液に TFA (0.10 mL) を加えた。その結果として得た溶液を室温で 6 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物を乾燥させた後、シリカ (30 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (11 mg、95 %) : ¹H-NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 9.63 (s、1 H)、8.43 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.73 (s、1 H)、7.36 (dd、1 H、J = 8.4、1.9 Hz)、7.25 (d、1 H、J = 1.9 Hz)、5.85 (br s、1 H)、4.12 (s、2 H)、3.66 - 3.68 (m、4 H)、3.17 - 3.19 (m、4 H)、2.19 - 2.23 (m、4 H)、1.62 - 1.85 (m、4 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₂H₂₅N₅O₄S、456.2 (M + H)、測定値 : 455.9。

30

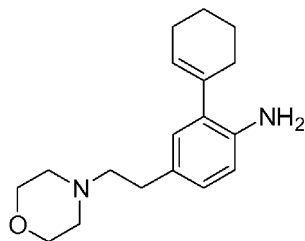
40

【0 4 2 8】

(実施例 33)

5 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

【化 1 6 2】



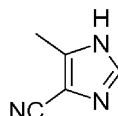
【 0 4 3 4 】

この化合物の調製を 2 - プロモ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) と 1 - シクロヘキセン - 1 - イル - ホウ素酸の鈴木カップリングを実施例 1 の段階 (e) に示した手順に従って起こさせることで実施する。質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{18}H_{26}N_2O$ 、 $287.2 (M+H)$ 、測定値 : 287.0 。

【 0 4 3 5 】

d) 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

【化 1 6 3】



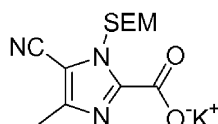
【 0 4 3 6 】

5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボアルデヒド (9 . 0 g 、 8 2 ミリモル) を 2 4 m L のピリジンに入れることで生じさせた懸濁液にヒドロキシルアミンの塩酸塩 (6 . 3 g 、 9 1 ミリモル) を加え、その混合物を室温で 1 時間攪拌した後、8 5 に加熱した。無水酢酸 (1 5 m L 、 1 5 9 ミリモル) を 1 0 分かけて加えた後、その混合物を 1 1 0 に 3 0 分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、濃縮し、その残留物を E t O A c (1 0 0 m L) に溶解させた後、N a H C O ₃ 水溶液で中和した。その水層に E t O A c (4 x 2 0 0 m L) を用いた抽出を受けさせた後、その有機画分を一緒にして乾燥 (N a ₂ S O ₄) させそして濃縮することで 8 . 7 g (9 9 %) の白色の固体を得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O d ₆) : 1 2 . 8 0 (s 、 1 H) 、 7 . 7 6 (s 、 1 H) 、 2 . 3 2 (s 、 3 H) .

【 0 4 3 7 】

e) 5 - シアノ - 4 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 .

【化 1 6 4】



【 0 4 3 8 】

この化合物の調製を 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル（この上に示した段階で調製したまま）を用いて実施例 1 の段階（ a ） 、 （ b ） 、 （ c ） および （ d ） に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル（ E S I 、 m / z ）：下記として計算した値： C₁₂ H₁₈ K N₃ O₃ S i 、 2 8 2 . 1 （ M - K + 2 H ） 、 測定値： 2 8 1 . 6 .

【 0 4 3 9 】

f) 5 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘ

キソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 4 - メチル - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (この上に示した段階で調製したまま) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 3 4 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせた後に S E M 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 (d) に示した手順に従って起こさせることで実施した。次に、そのトリフルオロ酢酸塩に C 1 - イオン形態の B i o R a d A G - 2 X 8 樹脂を用いたイオン交換を受けさせることで塩酸塩を得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O d ₆) : 1 4 . 0 5 (s 、 1 H) 、 1 0 . 7 8 (s 、 1 H) 、 9 . 6 4 (s 、 1 H) 、 8 . 9 2 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 2 0 (m 、 1 H) 、 7 . 0 8 (m 、 1 H) 、 5 . 7 8 (m 、 1 H) 、 4 . 0 5 - 3 . 7 0 (m 、 4 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 4 6 (m 、 2 H) 、 3 . 1 8 - 2 . 9 8 (m 、 4 H) 、 2 . 4 0 (s 、 3 H) 、 2 . 2 2 - 2 . 1 6 (m 、 4 H) 、 1 . 8 0 - 1 . 6 5 (m 、 4 H) . 質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ 、 4 2 0 . 2 (M + H) 、 測定値 : 4 2 0 . 2 .

10

【 0 4 4 0 】

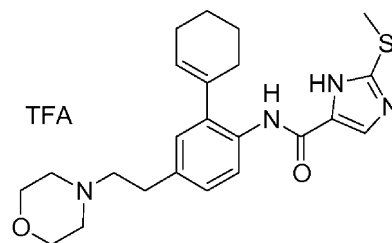
(実施例 3 4)

2 - メチルスルファニル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドのトリフル

20

オロ酢酸塩

【 化 1 6 5 】

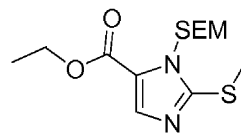


30

【 0 4 4 1 】

a) 2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

【 化 1 6 6 】



【 0 4 4 2 】

40

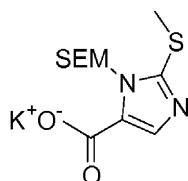
2 - メルカプト - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 . 0 g 、 5 . 8 ミリモル) を 1 5 m L の D C M に入れることで生じさせた溶液にトリエチルアミン (N E t ₃) (1 . 0 m L 、 7 . 2 ミリモル) およびヨードメタン (0 . 4 m L 、 6 . 4 ミリモル) を加えた後、その混合物を室温で 3 時間撹拌した。その混合物を氷浴で冷却し、N E t ₃ (1 . 0 m L 、 7 . 2 ミリモル) および S E M - C 1 (1 . 2 m L 、 6 . 4 ミリモル) を加え、その混合物を室温で 3 時間撹拌した後、追加的に N E t ₃ (0 . 5 m L 、 3 . 6 ミリモル) および S E M - C 1 (0 . 6 m L 、 3 . 2 ミリモル) を加え、その混合物を室温で 8 時間撹拌した。その混合物を 5 0 m L の D C M で希釈し、N a H C O ₃ (2 x 6 0 m L) そして食塩水 (6 0 m L) で洗浄した後、N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。その残留物を S i ゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 3 0 % E t O A c / ヘキ

50

サンを用いることで表題の化合物を無色の油として得た (1 . 0 g、55%) . 質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{13}H_{24}N_2O_3SSi$ 、317 . 1 (M + H)、測定値 : 316 . 7 .

【 0 4 4 3 】

b) 2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸カリウム塩
【 化 1 6 7 】



10

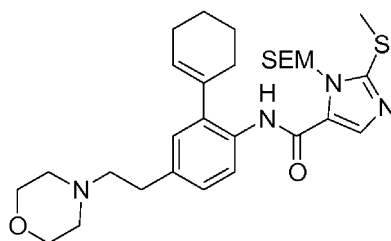
【 0 4 4 4 】

2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (99 mg、0 . 31 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) の溶液に 2 N KOH (0 . 16 mL、0 . 32 ミリモル) を加えた後、その混合物を 60 に 3 時間加熱した。その混合物を濃縮した後、真空下で乾燥させることで表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{11}H_{19}KN_2O_3SSi$ 、289 . 1 (M - K + 2 H)、測定値 : 288 . 7 .

20

【 0 4 4 5 】

c) 2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミド
【 化 1 6 8 】



30

【 0 4 4 6 】

2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸カリウム塩 (90 mg、0 . 28 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま)、2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (81 mg、0 . 28 ミリモル) (実施例 33 の段階 (c) で調製したまま)、PyBrOP (170 mg、0 . 37 ミリモル) および DIEA (0 . 10 mL、0 . 57 ミリモル) を 1 . 5 mL の DCM に入れることで生じさせた混合物を室温で 8 時間攪拌した。その混合物を 20 mL の DCM で希釈し、NaHCO₃ (2 x 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。その残留物を Si ゲル使用フラッシュクロマトグラフィーにかけて 100% EtOAc を用いることで表題の化合物を白色の固体として得た (107 mg、70%) . 質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{29}H_{44}N_4O_3SSi$ 、557 . 3 (M + H)、測定値 : 556 . 8 .

40

【 0 4 4 7 】

d) 2 - メチルスルファニル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの

50

トリフルオロ酢酸塩

2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミド (100 mg、0.18ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 1 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 1 mL の TFA を加えた後、その混合物を室温で 6 時間撹拌した。その混合物に濃縮を受けさせた後、表題の化合物を C18 カラム使用 RP - HPLC にかけて 0.1 % の TFA / H₂O 中 35 から 55 % の CH₃CN に 8 分かけて至らせる線形勾配で溶離させて精製することで 35 mg (36 %) の白色の固体を得た。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.22 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.71 (s、1H)、7.20 (dd、J = 8.4、2.2 Hz、1H)、7.12 (d、J = 2.2 Hz、1H)、5.79 (m、1H)、4.07 (m、2H)、3.82 (m、2H)、3.57 (m、2H)、3.40 (m、2H)、3.20 (m、2H)、3.15 (m、2H)、2.65 (s、3H)、2.30 - 2.22 (m、4H)、1.88 - 1.72 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₃H₃₀N₄O₂S、427.2 (M + H)、測定値 : 427.1。

10

【0448】

(実施例 35)

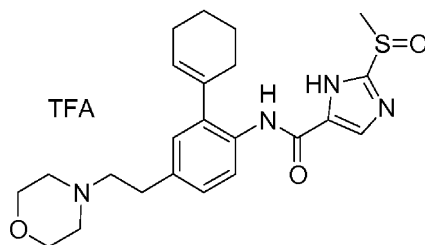
2 - メタンスルフィニル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドのトリフル

20

オロ酢酸塩

【0449】

【化169】



30

【0450】

2 - メチルスルファニル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミド (85 mg、0.15ミリモル) (実施例 34 で調製したまま) を 1.4 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に MCPBA (77%、34 mg、0.15ミリモル) を加えた後、その混合物を室温で 10 分間撹拌した。その混合物を 20 mL の DCM で希釈し、NaHCO₃ (2 x 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。その残留物を 2 mL の DCM に溶解させ、1 mL の TFA を加えた後、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。その混合物を濃縮した後、表題の化合物を C18 カラム使用 RP - HPLC にかけて 0.1 % TFA / H₂O 中 30 から 50 % の CH₃CN に 9 分かけて至らせる線形勾配で溶離させて精製することで 55 mg (65 %) の白色の固体を得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 12.82 (s、1H)、9.41 (s、1H)、8.34 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.79 (s、1H)、7.18 (dd、J = 8.3、2.1 Hz、1H)、7.11 (d、J = 2.1 Hz、1H)、5.76 (m、1H)、4.05 - 3.86 (m、6H)、3.78 - 3.68 (m、4H)、3.14 - 3.05 (m、2H)、2.60 (s、3H)、2.22 - 2.16 (m、4H)、1.80 - 1.65 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₃H₃₀N₄O₃S、443.2 (M + H)、測定値 : 443.0。

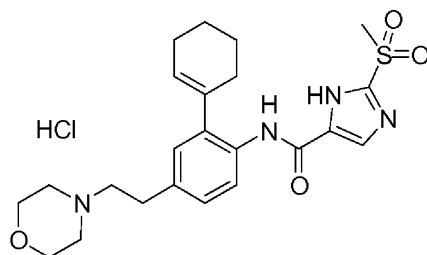
40

50

【 0 4 5 1 】

(実施例 3 6)

2 - メタンスルホニル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩
【化 1 7 0】



10

【 0 4 5 2 】

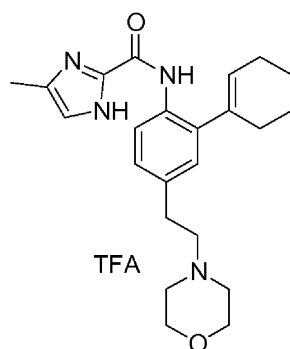
表題の化合物の調製を 2 当量の M C P B A を用いて実施例 3 5 に示した手順に従うことで実施した。次に、そのトリフルオロ酢酸塩にイオン交換を Cl^- イオン形態の BioRad AG - 2 X 8 樹脂を用いて受けさせることで塩酸塩を得た。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 14.10 (s, 1H)、12.38 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)、8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.24 (m, 1H)、7.18 (m, 1H)、5.80 (m, 1H)、4.05 - 3.86 (m, 6H)、3.80 - 3.64 (m, 4H)、3.18 - 3.05 (m, 2H)、3.02 (s, 3H)、2.22 - 2.16 (m, 4H)、1.80 - 1.65 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: $C_{23}H_{30}N_4O_4S$ 、459.2 (M+H)、測定値: 459.0。

20

【 0 4 5 3 】

(実施例 3 7)

4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩
【化 1 7 1】

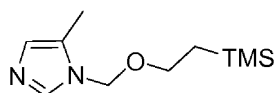


30

【 0 4 5 4 】

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

【化 1 7 2】



40

【 0 4 5 5 】

4 - メチルイミダゾール (2.70 g、33.0 ミリモル) を 10 mL のアセトニトリルに入れることで生じさせた 0 の溶液に NEt_3 (4.00 g、39.6 ミリモル) お

50

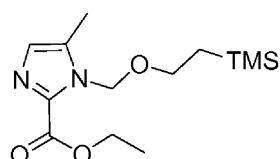
よび塩化アセチル (2.80 g、36.3ミリモル) を加えた。その混合物を室温にした後、濾過することで沈澱物を除去し、その濾液に濃縮を受けさせることで1-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-エタノンを得て、それをさらなる精製無しに次の段階で用いた。1-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-エタノン (4.10 g、33.0ミリモル) を15 mLのアセトニトリルに入れることで生じさせた溶液にSEM-Cl (5.80 g、35.0ミリモル) を加えた後、その溶液を25 で10時間撹拌した。溶媒を蒸発させて除去した後、その残留物に100 mLの2.5 M NaOHを加えて、その混合物を25 で1時間撹拌した。次に、その反応混合物をエーテル (3 x 100 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物をシリカゲル使用クロマトグラフィーにかけて75% EtOAc/ヘキサンで溶離させて精製することで4.30 g (61%) の無色の油を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₀H₂₀N₂O₄Si、213.1 (M+H)、測定値：213.1

10

【0456】

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

【化173】



20

【0457】

5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール (0.320 g、1.50ミリモル) を5 mLのTHFに入れることで生じさせた-78の溶液にn-BuLi (0.80 mL、1.60ミリモル、シクロヘキサン中2 M) を加えた後、その混合物を室温にして30分間撹拌した。その混合物を-78に冷却し、シアノ蟻酸エチル (0.160 g、1.65ミリモル) を加えた後、その混合物を室温で10時間撹拌した。その反応物を15 mLのEtOAcで希釈した後、NaHCO₃ (2 x 15 mL) そして食塩水 (15 mL) で洗浄した。表題の化合物を20-g SPEから50% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.160 g (38%) の明褐色の油を得た：質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₁₃H₂₄N₂O₃Si、285.2 (M+H)、測定値：284.9

30

【0458】

c) 4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

5-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル (0.090 g、0.32ミリモル) を2 mLのEtOHに入れることで生じさせた室温の溶液に0.16 mLの2 N KOHを加え、その混合物を1時間撹拌した後、真空下で濃縮乾固させた。DCM (3 mL) に続いて2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミン (0.090 g、0.31ミリモル) (実施例33の段階(c))、DIEA (0.11 mL、0.64ミリモル) およびPyBrOP (0.16 g、0.34ミリモル) を加えた後、その混合物を室温で10時間撹拌した。その反応物を15 mLのDCMで希釈し、NaHCO₃ (2 x 15 mL) そして食塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた後、濃縮した。その残留物を1.0 mLのDCMに溶解させ、0.040 mLのEtOHおよび1.0 mLのTFAを加え、その反応物を室温で3時間撹拌した後、濃縮した。表題の化合物をC18カラム使用RP-HPLCにかけて0.1% TFA/H₂O中30%から50%のアセトニトリルに9分かけて至らせる線形勾配で溶離させて精製するこ

40

50

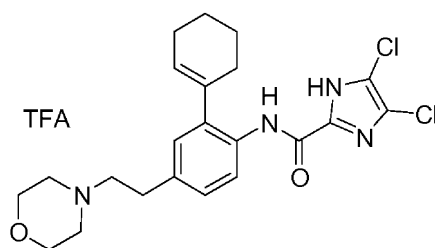
とで 0.015 g (10%) の明黄色の固体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : 7.69 (d、 $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.27 (s、1H)、7.24 (dd、 $J = 2.1$ 、 8.2 Hz 、1H)、7.19 (d、 $J = 2.1\text{ Hz}$ 、1H)、5.73 (s、1H)、4.10 (m、2H)、3.78 (m、2H)、3.58 (m、2H)、3.42 (m、2H)、3.19 (m、2H)、3.08 (m、2H)、2.40 (s、3H)、2.24 (m、2H)、2.15 (m、2H)、1.80 - 1.60 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ 395.2、(M+H)、測定値 : 395.2。

【0459】

(実施例 38)

4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【化 174】



【0460】

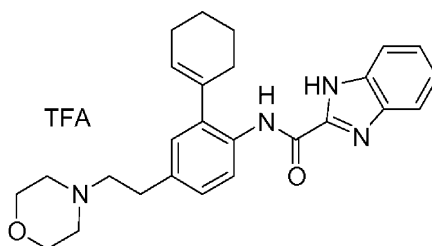
表題の化合物の調製を 4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (J. Heterocyclic Chem., 17, 409, (1980)) と 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミン (実施例 33 の段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 34 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : 8.19 (d、 $J = 8.3\text{ Hz}$ 、1H)、7.23 (dd、 $J = 8.3$ 、 2.1 Hz 、1H)、7.16 (d、 $J = 2.1\text{ Hz}$ 、1H)、5.83 (m、1H)、4.14 (m、2H)、3.80 (m、2H)、3.60 (m、2H)、3.42 (m、2H)、3.22 (m、2H)、3.07 (m、2H)、2.34 - 2.23 (m、4H)、1.90 - 1.75 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 449.1 (M+H)、測定値 : 449.0

【0461】

(実施例 39)

1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【化 175】



【0462】

表題の化合物の調製を 1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸と 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミン (実施例 3

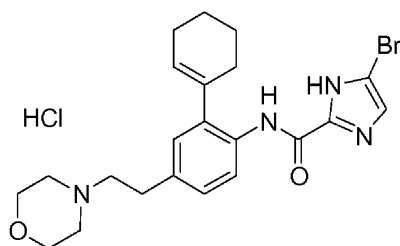
3の段階(c)で調製したまま)のカップリングを実施例34の段階(c)に示した手順に従って起こさせることで実施した。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD): 8.27(d、J=8.3Hz、1H)、7.69(dd、J=6.2、3.2Hz、1H)、7.41-7.35(m、1H)、7.28(dd、J=8.4、2.1Hz、1H)、7.21(d、J=2.0Hz、1H)、5.89(s、1H)、4.16(m、2H)、3.82(m、2H)、3.62(m、2H)、3.48(m、2H)、3.22(m、2H)、3.09(m、2H)、2.40-2.33(m、4H)、1.96-1.80(m、4H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₆H₃₀N₄O₂、431.2(M+H)、測定値: 431.2

【0463】

10

(実施例40)

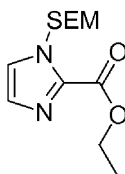
5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドの塩酸塩
【化176】



20

【0464】

a) 1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル
【化177】



30

【0465】

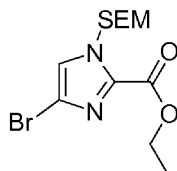
フラスコに1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル(1.03g、7.36ミリモル)、K₂CO₃(2.00g、14.5ミリモル)、SEM-Cl(1.56mL、8.89ミリモル)および20mLのアセトン仕込んで室温で10時間撹拌した。その反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、NaHCO₃(2×100mL)そして食塩水(100mL)洗浄し、その有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEから50% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで1.50g(76%)の無色の油を得た。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₁₂H₂₂N₃O₃Si、271.1(M+H)、測定値: 271.1

40

【0466】

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

【化 1 7 8】



【 0 4 6 7】

1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (0 . 2 0 g 、 0 . 7 4 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 2 m L の CH_3CN に入れることで生じさせた溶液に NBS (0 . 1 3 g 、 0 . 7 4 ミリモル) を加えた後、その混合物を 6 0 に 2 時間加熱した。その混合物を濃縮した後、表題の化合物を 2 0 - g SPE カラムから 2 0 % EtOAc / ヘキサンで溶離させて精製することで 0 . 1 g (3 9 %) の無色の油を得た。質量スペクトル (ESI 、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}$ 、349 . 0 ($\text{M} + \text{H}$) 、測定値 : 348 . 7 .

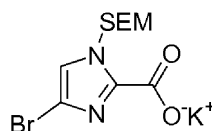
10

【 0 4 6 8】

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

【化 1 7 9】

20



【 0 4 6 9】

表題の化合物の調製を 4 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (d) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (ESI 、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrKN}_2\text{O}_3\text{Si}$ 、321 . 0 / 323 . 0 ($\text{M} - \text{K} + 2 \text{H}$) 、測定値 : 320 . 6 / 322 . 6 .

30

【 0 4 7 0】

d) 5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

表題の化合物の調製を 4 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (この上に示した段階で調製したまま) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (実施例 33 の段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 34 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせた後に SEM 保護基除去を実施例 34 の段階 (d) に示した手順に従って起こさせることで実施した。 Cl^- イオン形態の BioRad AG 2 - X 8 樹脂を用いてトリフルオロ酢酸塩から塩酸塩を生じさせた。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 8 . 1 8 (d、 $J = 8 . 3 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 3 3 (s、1 H)、7 . 2 3 (dd、 $J = 8 . 3$ 、 $2 . 1 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 1 6 (d、 $J = 2 . 1 \text{ Hz}$ 、1 H)、5 . 8 3 (m、1 H)、4 . 0 8 (m、2 H)、3 . 8 1 (m、2 H)、3 . 6 0 (m、2 H)、3 . 4 2 (m、2 H)、3 . 2 2 (m、2 H)、3 . 0 8 (m、2 H)、2 . 3 4 - 2 . 2 3 (m、4 H)、1 . 9 1 - 1 . 7 6 (m、4 H) . 質量スペクトル (ESI 、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 、459 . 1 / 461 . 1 ($\text{M} + \text{H}$) 、測定値 : 459 . 0 . / 461 . 0

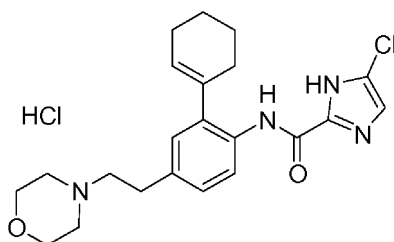
40

【 0 4 7 1】

(実施例 4 1)

50

5 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩
【化 1 8 0】

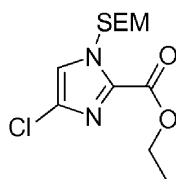


10

【 0 4 7 2 】

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

【化 1 8 1】



20

【 0 4 7 3 】

これの調製を N - クロロスクシニミドを N B S の代わりに用いて実施例 4 0 の段階 (b) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C₁₂H₂₁ClN₂O₃Si、305.1 (M + H)、測定値 : 304.7.

【 0 4 7 4 】

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

【化 1 8 2】



30

【 0 4 7 5 】

この化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (d) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C₁₀H₁₆ClKN₂O₃Si、277.1 (M - K + 2 H)、測定値 : 276.7.

40

【 0 4 7 6 】

c) 5 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

表題の化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (この上に示した段階で調製したまま) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (実施例 3 3 の段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 3 4 の段階 (c) に示した手順に従って受けさせた後に S E M 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 (d) に示した手順に従って起こさせることで実施した。Cl⁻イオン形態の B i o R a d

50

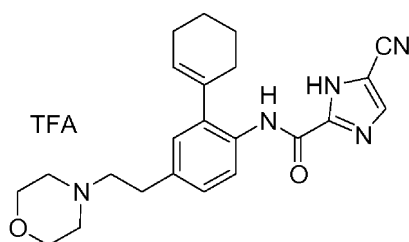
AG2-X8樹脂を用いてトリフルオロ酢酸塩から塩酸塩を生じさせた。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) : 13.73 (s、1H)、10.52 (s、1H)、9.58 (s、1H)、8.00 (d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.53 (s、1H)、7.20 (dd、 $J=8.1$ 、 2.1Hz 、1H)、7.14 (d、 $J=2.1\text{Hz}$ 、1H)、5.77 (m、1H)、4.00 (m、2H)、3.74 (m、2H)、3.57-3.41 (m、4H)、3.19-2.93 (m、4H)、2.27-2.13 (m、4H)、1.79-1.65 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 、415.2 (M+H)、測定値 : 415.1

【0477】

10

(実施例42)

5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩【化183】



20

【0478】

表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)と2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミン(実施例33の段階(c)で調製したまま)のカップリングを実施例34の段階(c)に示した手順に従って起こさせた後にSEM保護基の除去を実施例34の段階(d)に示した手順に従って起こさせることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) 8.19 (d、 $J=8.3\text{Hz}$ 、1H)、8.02 (s、1H)、7.23 (dd、 $J=8.3$ 、 2.1Hz 、1H)、7.17 (d、 $J=2.1\text{Hz}$ 、1H)、5.83 (m、1H)、4.17-4.01 (m、2H)、3.89-3.76 (m、2H)、3.66-3.50 (m、2H)、3.47-3.36 (m、2H)、3.28-3.15 (m、2H)、3.12-3.03 (m、2H)、2.35-2.22 (m、4H)、1.90-1.75 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 、406.2 (M+H)、測定値 : 406.2。

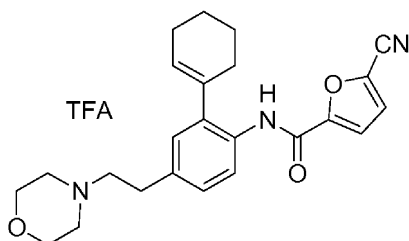
30

【0479】

(実施例43)

5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩【化184】

40



【0480】

50

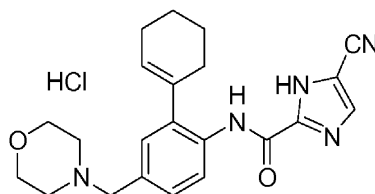
表題の化合物の調製を 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (W O 2 0 0 4 0 9 6 7 9 5) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (実施例 3 3 の段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 3 4 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせることで実施した。 ^1H - NMR (4 0 0 \text{ MHz}、 CD_3OD) : 7 . 8 1 (d、 $J = 8 . 2 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 5 0 (d、 $J = 3 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 3 4 (d、 $J = 3 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 2 6 (dd、 $J = 8 . 2$ 、 $2 . 1 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 2 2 (d、 $J = 2 . 1 \text{ Hz}$ 、1 H)、5 . 8 1 (m、1 H)、4 . 1 8 - 4 . 0 5 (m、2 H)、3 . 8 4 - 3 . 7 3 (m、2 H)、3 . 6 3 - 3 . 5 3 (m、2 H)、3 . 4 8 - 3 . 3 9 (m、2 H)、3 . 2 9 - 3 . 1 7 (m、2 H)、3 . 1 4 - 3 . 0 4 (m、2 H)、2 . 3 5 - 2 . 1 7 (m、4 H)、1 . 8 6 - 1 . 6 8 (m、4 H) . 質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 、4 0 6 . 2 ($M + H$)、測定値 : 4 0 6 . 2 .

【 0 4 8 1 】

(実施例 4 4)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミドの塩酸塩

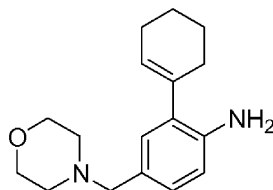
【 化 1 8 5 】



【 0 4 8 2 】

a) 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミン

【 化 1 8 6 】



【 0 4 8 3 】

この化合物の調製を 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミンに臭素化を実施例 3 3 の段階 (b) に示した手順に従って受けさせた後にそれと 1 - シクロヘキセン - 1 - イル - ホウ素酸の鈴木カップリングを実施例 1 の段階 (e) に示した手順に従って起こさせることで実施した。質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 、2 7 3 . 2 ($M + H$)、測定値 : 2 7 2 . 7

【 0 4 8 4 】

b) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミドの塩酸塩

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) のカップリングを実施例 3 4 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせた後に S E M 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 (d) に示した手順に従って起こさせることで実施した。 Cl^- イオン形態の B i o R a d A G 2 - X 8 樹脂を用いてトリフルオロ酢酸塩から塩酸塩を生じさせた。 ^1H - NMR (4 0 0 \text{ MHz}、 $\text{DMSO}-d_6$) : 1 4 . 3 4 (b r s、1 H)、1 0 . 4 5 (b r s、1 H

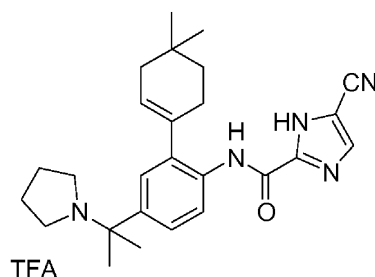
)、9.85 (s、1H)、8.37 (s、1H)、8.09 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.48 (dd、J = 8.4、1.9 Hz、1H)、7.44 (d、J = 1.9 Hz、1H)、5.84 (m、1H)、4.32 (s、2H)、4.01 - 3.92 (m、2H)、3.77 - 3.65 (m、2H)、3.31 - 3.23 (m、2H)、3.15 - 3.03 (m、2H)、2.29 - 2.15 (m、4H)、1.80 - 1.64 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₂H₂₅N₅O₂、392.2 (M+H)、測定値：391.9

【0485】

(実施例45)

5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - メチル - 1 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【化187】



【0486】

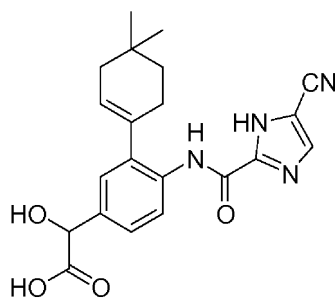
表題の化合物の調製を過塩素酸N - イソプロピリデンピロリジニウム (J. Org. Chem.、28、3021、(1963)) を親電子剤として用いて実施例46の段階(a)に示した手順に従うことで実施した。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD)：8.43 (d、J = 8.7 Hz、1H)、8.04 (s、1H)、7.61 (dd、J = 8.7、2.5 Hz、1H)、7.52 (d、J = 2.5 Hz、1H)、5.84 (m、1H)、3.30 - 3.22 (m、4H)、2.36 (m、2H)、2.13 (m、2H)、2.08 - 1.93 (m、4H)、1.86 (s、6H)、1.64 (t、J = 6.3 Hz、2H)、1.13 (s、6H)。質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₆H₃₃N₅O、432.3 (M+H)、測定値：431.9。

【0487】

(実施例46)

[4 - [(5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - ヒドロキシ - 酢酸

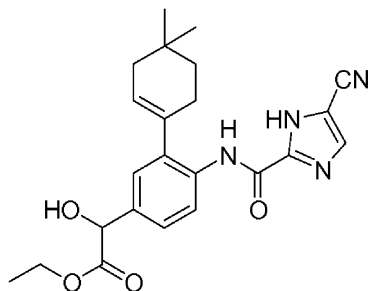
【化188】



【0488】

a) [4 - [(5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - ヒドロキシ - 酢酸エチルエステル

【化 189】



10

【0489】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (71 mg、0.18ミリモル) (実施例 14 の段階 (c) で調製したまま) を 3 mL の T H F に入れることで生じさせた - 40 の懸濁液に T H F 中 2 M のイソプロピルマグネシウムクロライド (i - P r M g C l) 溶液 (0.23 mL、0.46ミリモル) を加えた後、その溶液を 0 に温めて 10 分間撹拌した。次に、その溶液を - 78 に冷却し、ペンタン中 1.7 M の t - B u L i 溶液 (0.28 mL、0.48ミリモル) を滴下した後直ちにトルエン中 40 % のグリオキサール酸エチル溶液 (0.23 mL、0.90ミリモル) を加えた。 - 78 で 5 分後に飽和 N H ₄ C l (10 mL) で反応を消滅させ、E t O A c (3 x 10 mL) を用いた抽出を実施し、N a ₂ S O ₄ を用いた乾燥そして真空下の濃縮を実施した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて 50 - 100 % E t O A c / ヘキサンで溶離させて精製することで 37 mg (50 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂、423.2 (M + H)、測定値 : 423.1.

20

【0490】

b) [4 - [(5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - ヒドロキシ - 酢酸 [4 - [(5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - ヒドロキシ - 酢酸エチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) (30.0 mg、71 μmol) を 0.2 mL の E t O H に入れることで生じさせた室温の溶液に 2 N の K O H 溶液 (71 μL、14.2 μmol) を加えた後、その反応物を 2 時間撹拌した。次に、p H を 2 M の T F A 溶液で 2 に調整した後、表題の化合物を R P - H P L C にかけて 0.1 % T F A / H ₂ O 中 20 % から 50 % の C H ₃ C N に 10 分かけて至らせる線形勾配で溶離させて精製することで 20 mg (71 %) の白色の固体を得た。¹ H - N M R (400 M H z、C D ₃ O D) : 8.24 (d、J = 8.4 H z、1 H)、8.00 (s、1 H)、7.40 (d d、J = 8.4、2.1 H z、1 H)、7.33 (d、J = 2.1 H z、1 H)、5.78 (m、1 H)、5.15 (s、1 H)、2.33 (m、2 H)、2.10 (m、2 H)、1.62 (t、J = 6.3、6.3 H z、2 H)、1.11 (s、6 H)。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂、395.2 (M + H)、測定値 : 395.1.

30

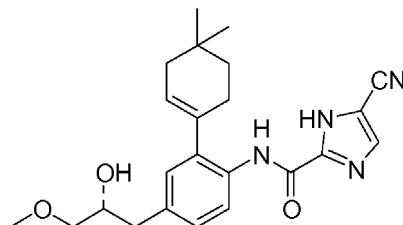
40

【0491】

(実施例 47)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル) - フェニル] - アミド

【化 190】



【0492】

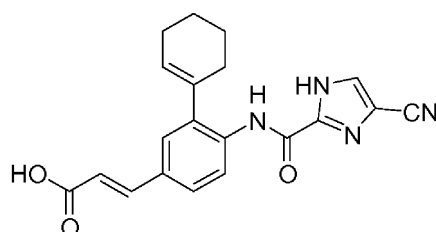
この化合物の調製を4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-ブromo-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド(実施例14の段階(c)で調製したまま)を用いかつ(S)-グリシジルメチルエーテルを親電子剤として用いて実施例46の段階(a)に示した手順に従うことで実施した。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD): 8.10(d、J=8.3Hz、1H)、7.98(s、1H)、7.15(dd、J=8.3、2.1Hz、1H)、7.07(d、J=2.1Hz、1H)、5.73(m、1H)、3.91(m、1H)、3.36(s、3H)、2.80(dd、J=13.7、5.7Hz、1H)、2.69(dd、J=13.7、7.5Hz、1H)、2.31(m、2H)、2.07(m、2H)、1.58(t、J=6.3Hz、2H)、1.07(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₃H₂₈N₄O₃、409.2(M+H)、測定値: 409.1。

【0493】

(実施例48)

3-{4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アクリル酸

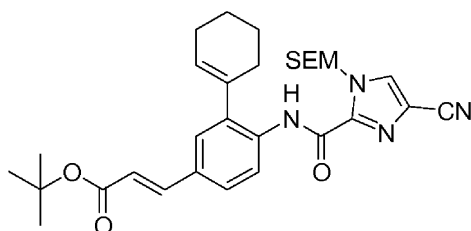
【化 191】



【0494】

a) 3-(4-{[4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ}-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-アクリル酸 t-ブチルエステル

【化 192】



【0495】

フラスコに4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(4-ブromo-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-アミド(79mg、0.16ミリモル)(実施例1の段階(f)で調製したまま)、アクリル酸 t-ブチル(41mg、0.32ミリモル)、炭酸セシウム(57mg、0.1

8ミリモル)、 $(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}(0)$ (8.2 mg、0.016ミリモル)および1 mLのジオキサンを仕込んで、マイクロ波反応槽内で135℃に30分間加熱した。その粗反応混合物を10-g SPEカラムに充填した後、表題の化合物を10% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで30 mg (34%)の白色の固体を得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$ 、549.2 (M+H)、測定値 : 548.9。

【0496】

b) 3 - { 4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アクリル酸

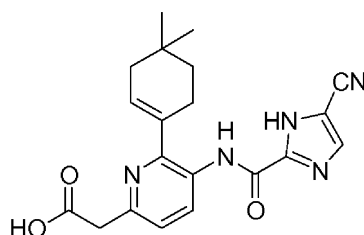
3 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - アクリル酸 t - ブチルエステル (30 mg、0.055ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 1.0 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 0.30 mL の TFA、0.026 mL の EtOH を加えた後、室温で 2 時間撹拌した。その混合物に濃縮を受けさせた後、その残留物を MeOH と一緒にして磨り潰すことで 19 mg (95%) の表題の化合物を白色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 14.39 (br s、1H)、9.83 (s、1H)、8.38 (d、 $J = 2.5\text{ Hz}$ 、1H)、8.15 (d、 $J = 8.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.65 (dd、 $J = 8.5$ 、1.9 Hz、1H)、7.57 (d、 $J = 1.9\text{ Hz}$ 、1H)、7.56 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.53 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1H)、5.83 (m、1H)、2.31 - 2.14 (m、4H)、1.81 - 1.65 (m、4H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ 、363.1 (M+H)、測定値 : 363.0。

【0497】

(実施例 49)

[5 - [(5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸

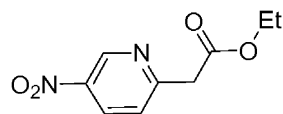
【化 193】



【0498】

a) (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - 酢酸エチルエステル

【化 194】



【0499】

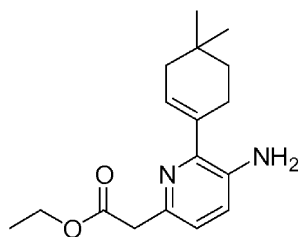
NaH (60%の分散液、0.900 g、22.5ミリモル)を40 mLのTHFに入れることで生じさせた懸濁液にマロン酸 t - ブチルエステルエチルエステル (4.00 mL、21.1ミリモル)を加えた後、その混合物を室温で15分間撹拌した。次に、その混合物に2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン (2.56 g、16.0ミリモル)を加えた後、その反応物を室温で10時間撹拌した。その混合物を100 mLのEtOAcで希釈し、 NH_4Cl (2 x 100 mL)そして食塩水 (100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4

で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をDCM(20 mL)に溶解させ、TFA(10 mL)を加えた後、その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物に濃縮を受けさせ、その残留物を100 mLのEtOAcに溶解させ、NaHCO₃(2 × 100 mL)そして食塩水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で再び乾燥させた後、真空下で濃縮した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーにかけて30% EtOAc/ヘキサンで溶離させて精製することで2.35 g(70%)の明黄色の固体を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.38(d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.46(dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H)、7.55(d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.22(q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.99(s, 2H)、1.28(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

【0500】

b) [5-アミノ-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-2-イル]-酢酸エチルエステル
【化195】



20

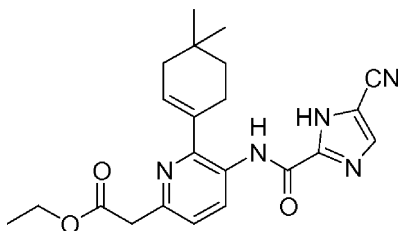
【0501】

この化合物の調製を(5-ニトロ-ピリジン-2-イル)-酢酸エチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例33の段階(b)に示したニトロ還元および臭素化手順に従うことに続いて4,4-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イルホウ素酸との鈴木カップリングを実施例1の段階(e)に示した手順に従って起こさせることで実した。質量スペクトル(APCI, m/z): 下記として計算した値: C₁₇H₂₄N₂O₂、289.2(M+H)、測定値: 289.2。

【0502】

30

c) [5-[(5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-2-イル]-酢酸エチルエステル
【化196】



40

【0503】

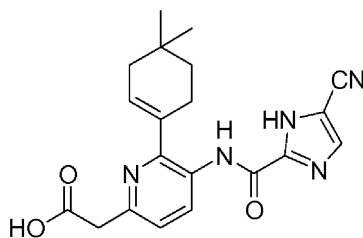
表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)と[5-アミノ-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-2-イル]-酢酸エチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)のカップリングを実施例34の段階(c)に示した手順に従って起こさせた後にSEM保護基の除去を実施例34の段階(d)に示した手順に従って起こさせることで実施した。質量スペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C₂₂H₂₅ClN₅O₃、408.2

50

(M + H)、測定値：408.2.

【0504】

d) [5 - [(5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸
【化197】



10

【0505】

表題の化合物の調製を[5 - [(5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を用いてエチルエステルの加水分解を実施例46の段階(b)に示した手順に従って起こさせることで実施した。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 14.28 (s、1H)、12.47 (s、1H)、10.08 (s、1H)、8.34 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.12 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.28 (d、J = 8.2 Hz、1H)、5.87 (m、1H)、3.74 (s、2H)、2.39 (m、2H)、1.91 (m、2H)、1.47 (t、J = 6.3 Hz、2H)、0.97 (s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₀H₂₁N₅O₃、380.2 (M + H)、測定値：380.2.

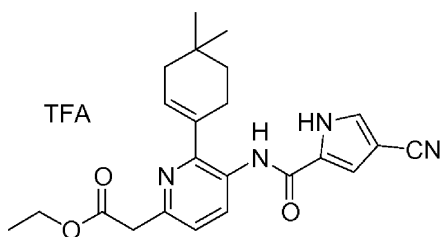
20

【0506】

(実施例50)

[5 - [(4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸エチルエステルのトリフルオロ酢酸塩

【化198】



30

【0507】

表題の化合物の調製を4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 (Can. J. Chem., 59 (17), 2673 - 6, (1981)) と [5 - アミノ - 6 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (実施例49の段階(b)で調製したまま) のカップリングを実施例34の段階(c)に示した手順に従って起こさせることで実施した。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 12.48 (s、1H)、9.51 (s、1H)、7.57 (m、2H)、7.09 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.07 (m、1H)、5.65 (m、1H)、3.93 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.66 (s、2H)、2.19 (m、2H)、1.64 (m、2H)、1.22 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.01 (t、J = 7.1 Hz、3H)、0.70 (s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z) : 下記として計算した値：C₂₃H₂₆N₄O₃、407.2 (M + H)、測定値：407.2

40

50

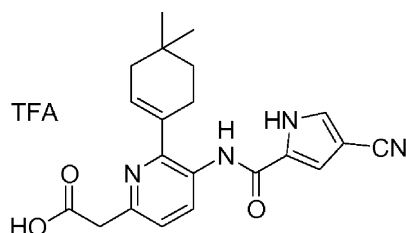
【 0 5 0 8 】

(実施例 5 1)

[5 - [(4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸のトリフルオロ

酢酸塩

【 化 1 9 9 】



10

【 0 5 0 9 】

表題の化合物の調製を [5 - [(4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いてエチルエステルの加水分解を実施例 4 6 の段階 (b) に示した手順に従って起こさせることで実施した。 ¹H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 7 0 (b r s , 1 H) , 9 . 7 4 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 3 . 2 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 1 H) , 5 . 8 7 (m , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 2 H) , 2 . 4 0 (m , 2 H) , 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 4 3 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 0 . 9 2 (s , 6 H) . 質量スペクトル (E S I , m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ , 3 7 9 . 2 (M + H) , 測定値 : 3 7 9 . 2 .

20

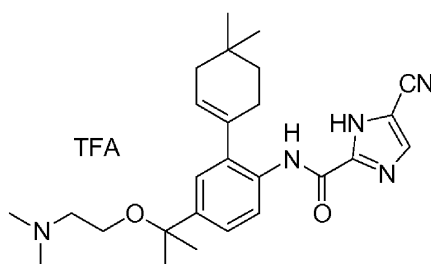
【 0 5 1 0 】

(実施例 5 2)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

【 化 2 0 0 】



40

【 0 5 1 1 】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (6 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) (実施例 1 4 の段階 (d) で調製したまま) を 1 m L の D C M に入れることで生じさせた懸濁液に 2 - ジメチルアミノ - エタノール (0 . 3 2 m L , 3 . 2 0 ミリモル) , T F A (0 . 3 7 m L , 4 . 8 0 ミリモル) を加えた後、その混合物を 6 0 に 6 時間加熱した。その混合物に濃縮を受けさせた後、表題の化合物を C 1 8 カラム使用 R P - H P L C にかけて 0 . 1 % T F A / H ₂ O 中 3 0 から 5 5 % の C H ₃ C N に 9 分かけて至らせる線形勾配で溶離させて精製することで 1 0 m g (1 1 %) の白色の固体を得た。 ¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 2 6 (d

50

、 $J = 8.5 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 8.09 （ s 、 1 H ）、 7.44 （ dd 、 $J = 8.5$ 、 2.2 Hz 、 1 H ）、 7.30 （ d 、 $J = 2.2 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 5.77 （ m 、 1 H ）、 3.52 （ m 、 2 H ）、 3.30 （ m 、 2 H ）、 2.91 （ s 、 6 H ）、 2.34 （ m 、 2 H ）、 2.11 （ m 、 2 H ）、 1.64 （ s 、 6 H ）、 1.60 （ m 、 2 H ）、 1.12 （ s 、 6 H ）。質量スペクトル（ESI、 m/z ）：下記として計算した値： $C_{26}H_{35}N_5O_2$ 、 450.3 （ $M+H$ ）、測定値： 450.0 。

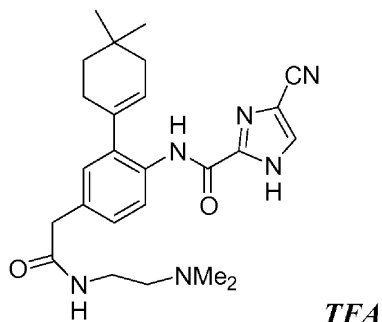
【0512】

（実施例53）

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

10

【化201】

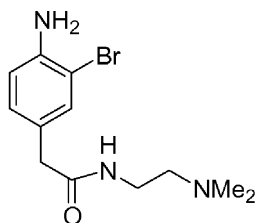


20

【0513】

a) 2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド

【化202】



30

【0514】

（4-アミノ-フェニル）-酢酸（ 320 mg 、 2.10 ミリモル）を CH_3CN （ 4 mL ）と $AcOH$ （ 2 mL ）に入れることで生じさせた0の溶液に NBS （ 373 mg 、 2.10 ミリモル）を CH_3CN （ 3 mL ）に入れて加えた。その反応物を室温になるまで1時間かけて温めた後、真空下で濃縮することで（4-アミノ-3-ブロモ-フェニル）-酢酸と出発材料の混合物を得て、それをさらなる精製無しに用いた。その粗（4-アミノ-3-ブロモ-フェニル）-酢酸（ 490 mg 、 2.12 ミリモル）、 $EDCI$ （ 487 mg 、 2.54 ミリモル）、 $HOBt$ （ 343 mg 、 2.54 ミリモル）および N^1 、 N^1 -ジメチル-エタン-1,2-ジアミン（ 281 mg 、 3.19 ミリモル）を DCM （ 10 mL ）に入れてスラリー状にし、 NEt_3 （ $910 \mu L$ 、 6.36 ミリモル）で処理した後、一晩撹拌した。その反応物を DCM （ 50 mL ）で希釈し、水（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させた後、真空下で濃縮した。その粗残留物を調製用 TLC （ $10\% \text{ MeOH}-CHCl_3$ ）で精製することで 70 mg （ 11% ）の表題の化合物を得た。 ^1H-NMR （ $CDCl_3$ ； 400 MHz ） 7.25 （ s 、 1 H 、 $J = 2.0 \text{ Hz}$ ）、 6.93 （ dd 、 1 H 、 $J = 8.1$ 、 2.0 Hz ）、 6.65 （ d 、 1 H 、 $J = 8.1 \text{ Hz}$ ）、 6.04 （ brs 、 1 H ）、 4.03 （ brs 、 2 H ）、 3.32 （ s 、 2 H ）、 3.24 - 3.19 （ m 、 2 H ）、 2.30 - 2.27 （ m 、 2

40

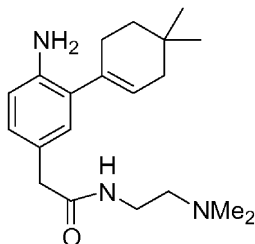
50

H)、2.11 (s, 6H) .

【0515】

b) 2-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド

【化203】



10

【0516】

フラスコに2-(4-アミノ-3-ブromo-フェニル)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド(この上に示した段階で調製したまま、83mg、0.27ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.0mg、0.0080ミリモル)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(5.6mg、0.010ミリモル)および K_3PO_4 (0.17g、0.82ミリモル)を入れて、それにジオキサン(3mL)を仕込んだ後、その反応物を100に48時間加熱した。その時点で反応物をEtOAc(25mL)で希釈した後、水(25mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na_2SO_4)させた後、真空下で濃縮した。その粗残留物を調製用TLC(10% MeOH- $CHCl_3$)で精製することで26mg(28%)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た。 1H -NMR($CDCl_3$; 400MHz): 6.85(dd, 1H, $J=8.0, 2.1$ Hz)、6.79(d, 1H, $J=2.1$ Hz)、6.59(d, 1H, $J=8.0$ Hz)、6.01(br s, 1H)、5.60(m, 1H)、3.66(br s, 2H)、3.35(s, 2H)、3.23-3.18(m, 2H)、2.27(t, 1H, $J=6.1$ Hz)、2.20-2.14(m, 2H)、2.09(s, 6H)、1.90-1.88(m, 2H)、1.44(t, 2H, $J=6.3$ Hz)、0.92(s, 6H) .

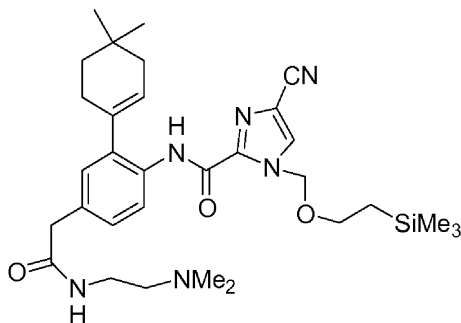
20

30

【0517】

c) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド

【化204】



40

【0518】

表題の化合物の調製を2-[4-アミノ-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド(この上に示した段階で調製したまま)および4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム(実施例1の段階(d)で

50

調製したまま)を用いて実施例1の段階(f)に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル(ESI、 m/z): 下記として計算した値: $C_{31}H_{46}N_6O_3Si$ 、579.3 ($M+H$)、測定値: 579.3。

【0519】

d) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

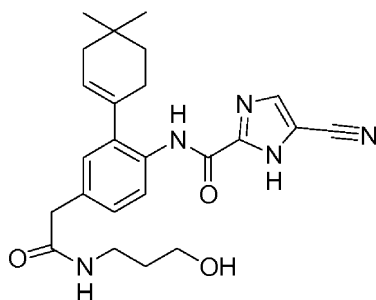
表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例1の段階(g)に示した手順に従うことで実施した。 1H -NMR(CD_3OD ; 400 MHz): 8.17 (d、1H、 $J=8.3$ Hz)、7.99 (s、1H)、7.22 (dd、1H、 $J=8.3$ 、2.0 Hz)、7.15 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、5.74 (m、1H)、3.57-3.54 (m、4H)、3.25 (t、2H、 $J=5.9$ Hz)、2.92 (s、6H)、2.32-2.28 (m、2H)、2.07-2.06 (m、2H)、1.58 (t、2H、 $J=6.3$ Hz)、1.08 (s、6H)。質量スペクトル(ESI、 m/z): 下記として計算した値: $C_{25}H_{32}N_6O_2$ 、449.2 ($M+H$)、測定値: 449.3。

【0520】

(実施例54)

5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アミド

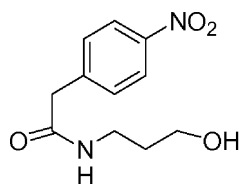
【化205】



【0521】

a) N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-(4-ニトロ-フェニル)-アセトアミド

【化206】



【0522】

3-ヒドロキシプロピルアミン(507 mg、6.76ミリモル)およびトリエチルアミン(1.88 mL、0.013モル)をDCM(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を0 で攪拌しながらこれに(4-ニトロ-フェニル)-アセチルクロライド(1.35 g、6.76ミリモル)をDCM(10 mL)に入れて滴下した。その暗赤色の溶液を室温に温めた後、水(50 mL)の中に注ぎ込んだ。層分離を起こさせ、その有機層を

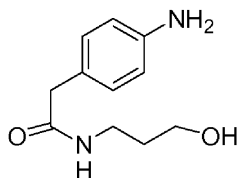
乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。その粗材料を調製用薄層クロマトグラフィー (TLC) ($5\% - \text{MeOH} - \text{CHCl}_3$) で精製することで 183 mg (11%) の表題の化合物を固体として得た。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): 8.12 (d, 2H , $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.39 (d, 1H , $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.09 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), $3.57 - 3.54$ (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), $3.36 - 3.31$ (m, 2H), $1.63 - 1.57$ (m, 2H).

【0523】

b) 2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド

10

【化207】



【0524】

N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセトアミド (この上に示した段階で調製したまま、 183 mg 、 0.768 mmol) および $5\% \text{ Pd} - \text{C}$ (130 mg) を $\text{EtOH} - \text{EtOAc}$ (5 mL , $4:1$ (体積/体積)) に入れることで生じさせたスラリーを 1 気圧の H_2 下で 2 時間攪拌した。その反応物を濾過した後、濃縮することで 152 mg (95%) の表題の化合物を得た。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$; 400 MHz): 7.78 (br s, 1H), 6.88 (d, 2H , $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.47 (d, 2H , $J = 8.3\text{ Hz}$), 4.88 (br s, 2H), 4.39 (t, 1H , $J = 5.2\text{ Hz}$), $3.43 - 3.34$ (m, 2H), 3.16 (s, 2H), $3.08 - 3.03$ (m, 2H), $1.55 - 1.48$ (m, 2H).

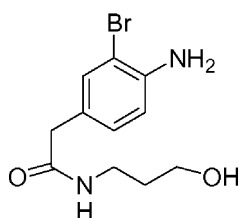
20

【0525】

c) 2 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド

30

【化208】



【0526】

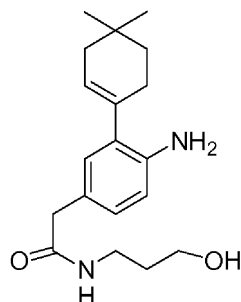
表題の化合物の調製を 2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド (この上に示した段階で調製したまま) および NBS を用いて実施例 7 の段階 (c) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 287.0 ($M + H$)、測定値: 287.0 .

40

【0527】

d) 2 - [4 - アミノ - 3 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド

【化 2 0 9】



10

【0528】

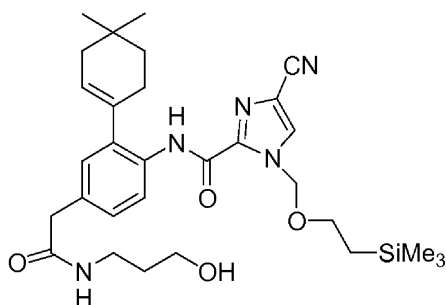
表題の化合物の調製を 2 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド (この上に示した段階で調製したまま)、4 , 4 - ジメチルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸および Pd (PPh₃)₄ を用いて実施例 1 の段階 (e) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₁₉H₂₈N₂O₂、317.2 (M + H)、測定値 : 317.1

【0529】

e) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [(3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチル] - フェニル } - アミド

20

【化 2 1 0】



30

【0530】

表題の化合物の調製を 2 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - N - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - アセトアミド (この上に示した段階で調製したまま)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま)、PyBrOP および DIEA を用いて実施例 1 の段階 (f) に示した手順に従うことで実施した。¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 9.74 (s、1 H)、8.31 (d、1 H、J = 8.3 Hz)、7.78 (s、1 H)、7.20 (dd、1 H、J = 8.4、1.9 Hz)、7.11 (d、1 H、J = 1.9 Hz)、7.03 (br s、1 H)、5.94 (s、2 H)、5.75 (s、1 H)、4.22 (t、1 H、J = 6.1 Hz)、3.67 - 3.63 (m、2 H)、3.61 - 3.56 (m、2 H)、3.52 (s、2 H)、3.38 - 3.33 (m、2 H)、2.27 - 2.23 (m、2 H)、2.08 - 2.07 (m、2 H)、1.67 - 1.61 (m、2 H)、1.57 (t、2 H、J = 6.2 Hz)、1.09 (s、6 H)、0.98 - 0.94 (m、2 H)、0.00 (s、9 H)。

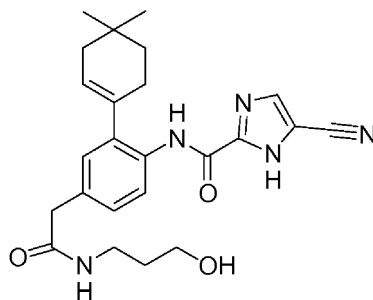
40

【0531】

f) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [(3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチル] - フェニル } - アミド

50

【化 2 1 1】



10

【 0 5 3 2】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [(3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチル] - フェニル } - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (g) に示した手順に従うことで実施した。 ^1H NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : d 8.05 (d、1 H、 $J = 7.9\text{ Hz}$)、7.87 (s、1 H)、7.11 (dd、1 H、 $J = 8.2$ 、 1.8 Hz)、7.04 (d、1 H、 $J = 1.9\text{ Hz}$)、5.64 (m、1 H)、3.45 (t、2 H、 $J = 6.3\text{ Hz}$)、3.37 (s、2 H)、3.20 (m、2 H)、2.21 - 2.18 (m、2 H)、1.97 - 1.96 (m、1 H)、1.60 (m、2 H)、1.48 (t、2 H、 $J = 6.2\text{ Hz}$)、0.97 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ 、436.2 ($M + \text{H}$)、測定値 : 436.2。

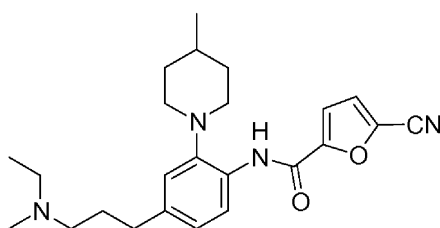
20

【 0 5 3 3】

(実施例 5 5)

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - [3 - (エチル - メチル - アミノ) - プロピル] - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

【化 2 1 2】

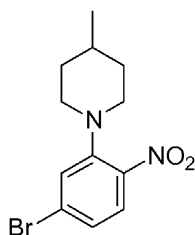


30

【 0 5 3 4】

a) 1 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペリジン

【化 2 1 3】



40

【 0 5 3 5】

丸底フラスコに 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (640 mg、2.92 ミリモル) を入れて、それに 4 - メチルピペリジン (4 mL) を加えた後、その反応物を 40 で一晩撹拌した。その時点で暗色の溶液を水 (25 mL) の中に注ぎ込んだ後

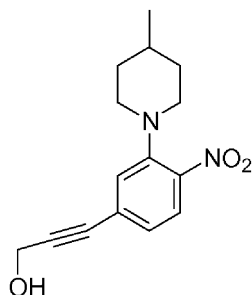
50

、DCM (2 x 25 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして水 (2 x 25 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、真空下で濃縮することで 556 mg (64%) の 1 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペリジンをオレンジ色の油として得て、それをさらなる精製無しに用いた。

【0536】

b) 3 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - プロポ - 2 - イン - 1 - オール

【化214】



10

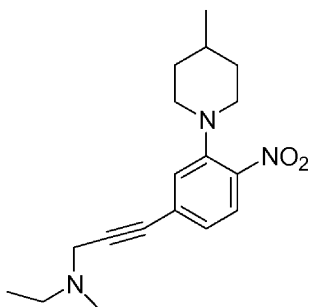
【0537】

丸底フラスコに 1 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペリジン (この上で調製したまま、400 mg、1.33 ミリモル) を 8 mL のジオキサンに入れて加え、それにプロパルギルアルコール (155 μL 、2.64 ミリモル)、ビス - ジクロロ (トリフェニルホスフィニル) パラジウム (II) (56.3 mg、0.0798 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (5.0 mg、0.02 ミリモル) およびトリエチルアミン (741 μL 、5.32 ミリモル) を加えた。その結果として得た物を 80 に 16 時間加熱した。次に、その反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた後、真空下で濃縮した。その粗材料を調製用薄層クロマトグラフィー (75% EtOAc - ヘキサン) で精製することで 280 mg (77%) の表題の化合物を赤色がかった油として得た。 ^1H - NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): 7.73 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.17 (d, 1H, $J = 1.6 \text{ Hz}$)、6.98 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.6 \text{ Hz}$)、3.23 - 3.26 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、1.73 - 1.42 (m, 5H)、2.86 - 2.79 (m, 2H)、1.00 (d, 3H, $J = 6.4 \text{ Hz}$)。 20

【0538】

c) エチル - メチル - { 3 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - プロポ - 2 - イニル } - アミン

【化215】



40

【0539】

3 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - プロポ - 2 - イン - 1 - オール (この上に示した段階で調製したまま、47 mg、0.17 ミリモル) を 4 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液を 0 で攪拌しながらこれにトリ 50

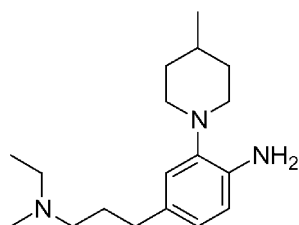
エチルアミン (71 μ L、0.51ミリモル) に続いてメタンスルホニルクロライド (17 μ L、0.22ミリモル) を加えた。その反応物を10分間攪拌し、その時点でエチルメチルアミン (4滴) を加えた。その結果として得た物を20分間還流させた後、水 (20 mL) の中に注ぎ込んだ。その水層にDCM (2 x 25 mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用TLC (10% - MeOH - CHCl_3) で精製することで59 mg (100%) の表題の化合物を油として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) 下記として計算した値: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 、316.1 (M+H)、測定値: 316.2。

【0540】

d) 4 - [3 - (エチル - メチル - アミノ) - プロピル] - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミン

10

【化216】



【0541】

20

表題の化合物の調製をエチル - メチル - { 3 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - プロポ - 2 - イニル } - アミン (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例54の段階 (b) に示した手順に従うことで実施した。

【0542】

質量スペクトル (ESI、 m/z) 下記として計算した値: $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 、290.2 (M+H)、測定値: 290.2。

【0543】

e) 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - [3 - (エチル - メチル - アミノ) - プロピル] - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

30

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (WO 2004096795 - A2、23 mg、0.16ミリモル) をDCM (2 mL) に入れることで生じさせた0の混合物にDMF (10 μ L) に続いて塩化オクザリル (15 μ L、0.17ミリモル) を加えた後、1時間攪拌した。その反応物に濃縮を真空下で受けさせ、トルエン (2 x 5 mL) を用いた共沸を受けさせ、そしてそれをさらなる精製無しに直ちに用いた。4 - [3 - (エチル - メチル - アミノ) - プロピル] - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、32 mg、0.11ミリモル) をDCM (2 mL) に入れることで生じさせた0の溶液にDIEA (48 μ L、0.27ミリモル) に続いて5 - シアノ - フラン - 2 - カルボニルクロライド (この上で調製したまま、22 mg、0.16ミリモル) を加えた。その反応物を室温に一晩温め、その時点でそれをDCM (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。調製用TLC (10% MeOH - CHCl_3) を用いた精製で20 mg (45%) の表題の化合物を黄褐色の油状固体として得た。

40

^1H - NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): 9.69 (s、1H)、8.38 (d、1H、 $J = 8.4$ Hz)、7.26 (d、1H、 $J = 3.6$ Hz)、7.05 (d、1H、 $J = 2.0$ Hz)、7.00 - 6.97 (m、1H)、6.91 (d、1H、 $J = 4.0$ Hz)、3.01 - 2.98 (m、2H)、2.78 - 2.64 (m、7H)、2.50 (s、3H)、2.04 - 1.98 (m、2H)、1.89 - 1.85 (m、2H)、1.63 - 1.46 (m、5H)、1.25 (t、3H、 $J = 4.6$ Hz)、1.10 (d、3H、 $J = 6.4$ Hz)、0.93 - 0.89 (m、2H)。質量スペクトル (ESI、 m/z) 下記として計算した値: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ 、409.2 (M+H)、測

50

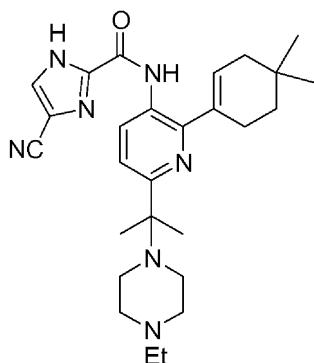
定値：409.3.

【0544】

(実施例56)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-ピリジン-3-イル}-アミド

【化217】

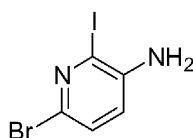


10

【0545】

a) 6-ブロモ-2-ヨード-ピリジン-3-イルアミン

【化218】



20

【0546】

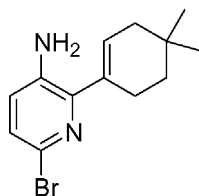
6-ブロモ-ピリジン-3-イルアミン(10.2g、0.0580モル)および Ag_2SO_4 (18.1g、0.0580モル)をEtOH(150mL)に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに I_2 (7.59g、0.0580モル)を加えた後、その反応物を一晩攪拌した。その時点でヘキサン(200mL)を加えた後、その結果として得た混合物をセライトに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、 CHCl_3 (200mL)に溶解させ、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(100mL)そして水(1x100mL)で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させた。溶媒を真空下で濃縮し、その残留物を熱EtOAc(100mL)に溶解させ、濾過した後、ヘキサン(100mL)で処理した。濾過を実施することで11.2g(65%)の表題の化合物を白色結晶性材料として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz): 7.10(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$)、6.74(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$)、4.06(br s, 2H).

30

【0547】

b) 6-ブロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-3-イルアミン

【化219】



40

【0548】

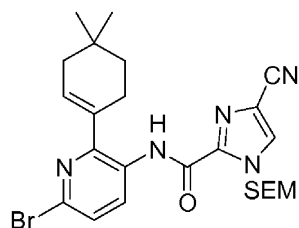
50

表題の化合物の調製を 6 - ブロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン
(この上に示した段階で調製したまま、348mg、1.17ミリモル)、4,4 - ジメ
チルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸(198mg、1.28ミリモル)、Pd(PPh
₃)₄(135mg、0.117モル)および2M Na₂CO₃(15.2mL、3
0.5ミリモル)を用いて実施例34の段階(b)に示した手順に従うことで実施した(
417mg、46%)。¹H-NMR(CDCl₃; 400MHz): 7.06(d、
1H、J = 8.3Hz)、6.85(d、1H、J = 8.3Hz)、5.95(m、1H
)、3.86(br s、2H)、2.43 - 2.39(m、2H)、1.99 - 1.9
7(m、2H)、1.51(t、2H、J = 6.4Hz)、0.99(s、6H)。

【0549】

c) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダ
ゾール - 2 - カルボン酸[6 - ブロモ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エ
ニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化220】



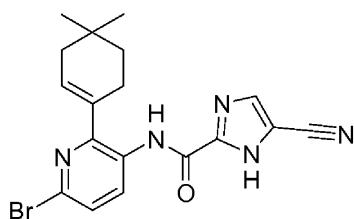
【0550】

表題の化合物の調製を 6 - ブロモ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニ
ル) - ピリジン - 3 - イルアミン(この上に示した段階で調製したまま、60mg、0.
21ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H
- イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム(実施例1の段階(d)で調製したまま、91
.0mg、0.290ミリモル)、PyBrOP(157mg、0.330ミリモル)お
よびDIEA(91.0μL、0.520ミリモル)を用いて実施例1の段階(f)に示
した手順に従うことで実施した(84mg、78%)。¹H-NMR(CDCl₃; 40
0MHz): 9.91(s、1H)、8.64(d、1H、J = 8.6Hz)、7.7
9(s、1H)、7.38(d、1H、J = 8.6Hz)、6.00(m、1H)、5.
92(s、2H)、3.67(m、2H)、2.46(m、2H)、2.14(m、2H
)、1.62(t、2H、J = 6.3Hz)、1.12(s、6H)、0.98(m、2
H)。

【0551】

d) 5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸[6 - ブロモ - 2 - (4,4
- ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化221】



【0552】

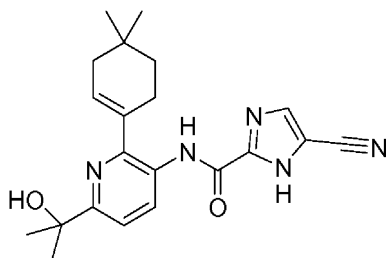
表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル)
- 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸[6 - ブロモ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロ
ヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド(この上に示した段階で調製した
まま)を用いて実施例1の段階(g)に示した手順に従うことで実施した。質量スペクト

ル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{18}H_{18}BrN_5O$ 、400.0 ($M+H$)、測定値 : 400.0 .

【0553】

e) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化222】



10

【0554】

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (h) に示した手順に従うことで実施する。

20

【0555】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - [1 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - エチル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま)、N - エチルピペラジンおよび塩化チオニルを用いて DCM 溶媒中で実施例 14 の段階 (e) に示した手順に従うことで実施する。

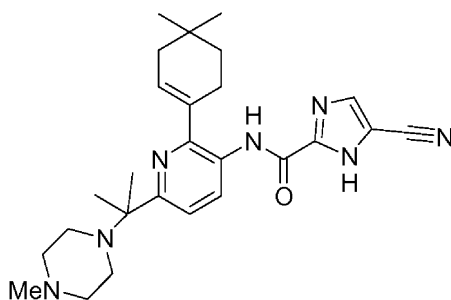
30

【0556】

(実施例 57)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - [1 - メチル - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

【化223】



40

【0557】

a) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - [1 - メチル - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル)

50

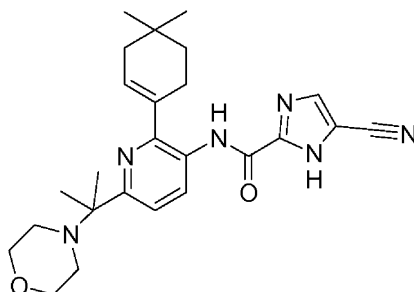
ル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (実施例 56 の段階 (e) で調製したまま)、N - メチルピペラジンおよび塩化チオニルを用いて D C M 溶媒中で実施例 14 の段階 (e) に示した手順に従うことで実施する。

【0558】

(実施例 58)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - メチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化224】



10

【0559】

a) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - メチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

20

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (実施例 56 の段階 (e) で調製したまま)、モルホリンおよび塩化チオニルを用いて D C M 溶媒中で実施例 14 の段階 (e) に示した手順に従うことで実施する。

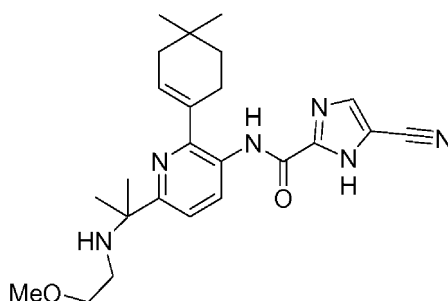
【0560】

(実施例 59)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - [1 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

30

【化225】

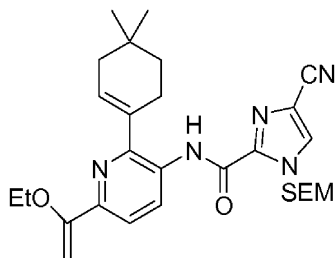


40

【0561】

a) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - エトキシ - ビニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 2 6】



【0 5 6 2】

10

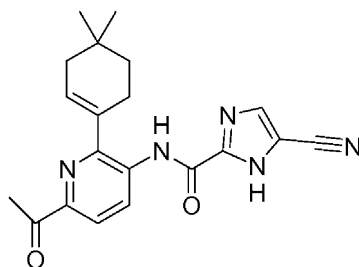
丸底フラスコに4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - ブロモ - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (実施例 5 6 の段階 (c) で調製したまま、32 mg、0.060ミリモル)、Pd (PPh₃)₄ (7 mg、0.006ミリモル) およびトリブチル - (1 - エトキシ - ビニル) - スタナン (30 mg、0.080ミリモル) を入れて、これにDMF (0.7 mL) を加えた後、その結果として得た溶液を100 で一晩撹拌した。その反応物をEtOAc (25 mL) で希釈し、水 (2 x 25 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用TLC (20% EtOAc - ヘキサン) で精製することで12 mg (43%) の表題の化合物を油として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₃₉N₅O₃Si、522.2 (M + H)、測定値 : 522.3 .

20

【0 5 6 3】

b) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - アセチル - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 2 7】



30

【0 5 6 4】

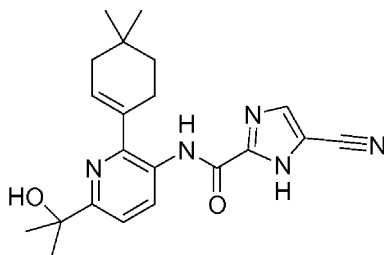
表題の化合物の調製を5 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - エトキシ - ビニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、12 mg、0.023ミリモル) を用いて実施例 1 の段階 (g) に示した手順に従うことで実施した (4.4 mg、52%) 。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₀H₂₁N₅O₂、364.1 (M + H)、測定値 : 364.1 .

40

【0 5 6 5】

c) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド

【化 2 2 8】



【0566】

10

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - アセチル - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、6 mg、0.016 ミリモル) を T H F (1 m L) に入れることで生じさせた溶液にメチルマグネシウムブロマイド (M e M g B r) (T H F 中 3 M、41 μ L、0.072 ミリモル) を加えた。20 分後に更に 2.5 当量の M e M g B r を加え、その反応物を室温に温めた後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 m L) で反応を消滅させた。そのスラリーを 5 - g S e p - P a k に通して濾過した後、真空下で濃縮した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (250 - m g、3 - m L S u p e l c o S i 管、C H C l ₃ - 2 % C H C l ₃ - M e O H の勾配) で精製することで 2.6 mg (43 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。¹ H - N M R (C D ₃ O D ; 400 M H z) : 8.44 (d、1 H、J = 8.5 H z)、7.90 (s、1 H)、7.42 (d、1 H、J = 8.5 H z)、5.86 (s、1 H)、2.39 - 2.37 (m、2 H)、1.99 - 1.94 (m、2 H)、1.51 (t、1 H、J = 6.3 H z)、1.43 (s、6 H)、0.99 (s、6 H)。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₂、380.2 (M + H)、測定値 : 380.1。

20

【0567】

d) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - [1 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド

表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (実施例 59 の段階 (e) で調製したまま)、メトキシエチルアミンおよび塩化チオニルを用いて D C M 溶媒中で実施例 14 の段階 (e) に示した手順に従うことで実施する。

30

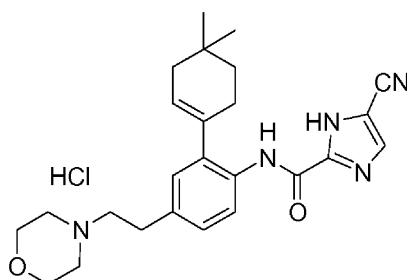
【0568】

(実施例 60)

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

【化 2 2 9】

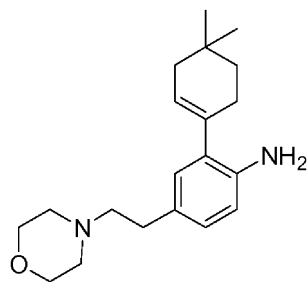
40



【0569】

50

- a) 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン
【化 2 3 0】



10

【 0 5 7 0 】

表題の化合物の調製を 2 - ブロモ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (実施例 3 3 の段階 (b) で調製したまま) と 4 , 4 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸の鈴木カップリングを実施例 1 の段階 (e) に示した手順に従って起こさせることで実施した。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : $C_{20}H_{30}N_2O$ 、315 . 2 (M + H) 、測定値 : 315 . 1 .

【 0 5 7 1 】

- b) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

20

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) と 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま) のカップリングを実施例 3 4 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせた後に S E M 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 (d) に示した手順に従って起こさせることで実施した。C1 - イオン形態の BioRad AG2 - X8 樹脂を用いてトリフルオロ酢酸塩から塩酸塩を生じさせた。 1H - NMR (400 MHz、DMSO - d_6) 14 . 27 (b r s、1 H)、10 . 58 (b r s、1 H)、9 . 77 (s、1 H)、8 . 34 (s、1 H)、7 . 95 (d、J = 8 . 2 Hz、1 H)、7 . 21 (d d、J = 8 . 2、1 . 9 Hz、1 H)、7 . 17 (d、J = 1 . 9 Hz、1 H)、5 . 68 (m、1 H)、4 . 04 - 3 . 96 (m、2 H)、3 . 82 - 3 . 70 (m、2 H)、3 . 54 - 3 . 46 (m、2 H)、3 . 15 - 2 . 98 (m、6 H)、2 . 31 - 2 . 22 (m、2 H)、1 . 96 (m、2 H)、1 . 49 (t、J = 6 . 2 Hz、2 H)、1 . 01 (s、6 H) . 質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : $C_{25}H_{31}N_5O_2$ 、434 . 2 (M + H) 、測定値 : 434 . 2 .

30

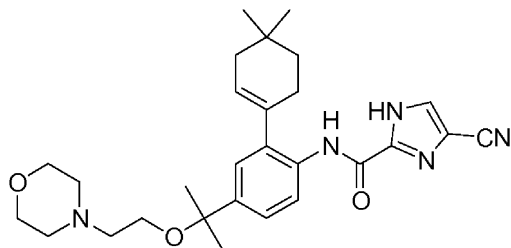
【 0 5 7 2 】

(実施例 6 1)

40

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - メチル - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - エチル] - フェニル } - アミド

【化 2 3 1】



【 0 5 7 3 】

10

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 1 4 の段階 (d) で調製したまま、50.0 mg、0.132 ミリモル) を 1 mL の DCM に入れることで生じさせた - 15 の懸濁液に Ar 下で塩化オクザリル (16 μ L、0.20 ミリモル) を加えた。攪拌を室温で 1 時間行った後の混合物を冷却して - 15 に戻した。その反応物に 2 - ヒドロキシエチルモルホリン (80 μ L、0.66 ミリモル) を加えた後、その結果として得た混合物を室温に温めて Ar 下で 16 時間攪拌した。EtOAc (30 mL) で処理した後の混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL)、H₂O (10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (1 - 3 % MeOH / DCM) で精製することで表題の化合物 (29 mg、44 %) を白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) : 9.68 (s、1 H)、8.31 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、7.72 (s、1 H)、7.37 (dd、1 H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.21 (d、1 H、J = 2.3 Hz)、5.77 (m、1 H)、3.71 (t、4 H、J = 4.7 Hz)、3.34 (t、2 H、J = 6.2 Hz)、2.61 (t、2 H、J = 6.2 Hz)、2.54 (m、4 H)、2.25 - 2.31 (m、2 H)、2.07 - 2.13 (m、2 H)、1.59 (t、2 H、J = 6.3 Hz)、1.52 (s、6 H)、1.11 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₃₇N₅O₃、492.3 (M + H)、測定値 : 492.0。

20

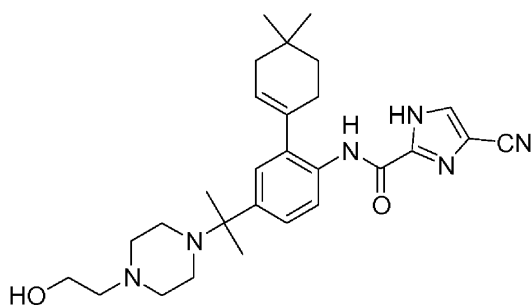
30

【 0 5 7 4 】

(実施例 6 2)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - { 1 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エチル } - フェニル) - アミド

【化 2 3 2】

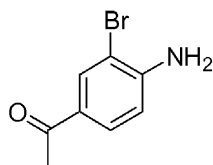


40

【 0 5 7 5 】

a) 1 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - エタノン

【化 2 3 3】



【0 5 7 6】

4 - アミノアセトフェノン (5.67 g、0.0419 モル) を 30 mL の CH_3CN に入れることで生じさせた 0 の溶液に N - ブロモスクシニミド (7.83 g、0.0439 モル) を 20 mL の CH_3CN に入れて滴下した。その反応物を室温に温めて 16 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。その粗残留物を EtOAc (100 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 100 mL) そして食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) させた。溶媒を真空下で除去することで表題の化合物 (7.62 g、85%) を黄色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}$ 、213.9 (M + H)、測定値 : 214.0.

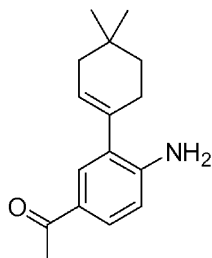
10

【0 5 7 7】

b) 1 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - エタノン

【化 2 3 4】

20



【0 5 7 8】

1 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - エタノン (20.5 g、0.960 モル、この上に示した段階で調製したまま)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル (3.94 g、9.60 ミリモル) および K_3PO_4 (61.0 g、0.280 モル) を 250 mL のトルエンに入れることで生じさせたスラリーに 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン (24.9 g、0.100 モル) に続いて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.39 g、4.80 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を激しく攪拌しながら 100 に加熱した。3 時間後に反応物を濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (15.0 g、64%)。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ 、244.1 (M + H)、測定値 : 244.2.

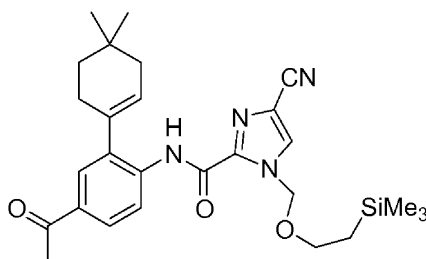
30

40

【0 5 7 9】

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

【化 2 3 5】



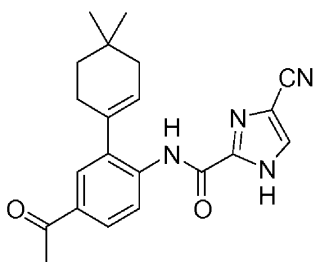
【 0 5 8 0 】

1 - [4 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - エタノン (7 . 8 6 g 、 0 . 0 3 2 0 モル、この上に示した段階で調製したまま) 、 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (1 3 . 7 g 、 0 . 0 4 5 0 モル、実施例 1 の段階 (d) で調製したまま) および P y B r o P (2 2 g 、 0 . 0 4 8 モル) を 1 2 0 m L の D M F に入れることで生じさせた溶液に D I E A (1 3 . 9 m L 、 0 . 0 8 0 0 モル) を加えた後、その反応物を一晩撹拌した。次に、その反応物を 3 0 0 m L の水の中に注ぎ込み、0 で 3 0 分間激しく撹拌した後、濾過した。その固体を 1 0 0 m L のトルエンを用いた共沸蒸留で乾燥させた後、真空下で乾燥させた。その粗油を 1 0 0 m L の D C M に溶解させた後、ヘキサンと一緒にして磨り潰すことで 8 . 2 0 g の表題の化合物を得た。その母液に濃縮を受けさせ、それを 5 0 m L の D C M に溶解させた後、ヘキサンと一緒にして磨り潰すことで別の 3 . 5 0 g を得ることで、表題の化合物を全体で 1 1 . 7 g (7 5 %) 得た。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C₂₇H₃₆N₄O₃Si、493 . 2 (M + H) 、測定値 : 493 . 1

【 0 5 8 1 】

d) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - アセチル - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド

【化 2 3 6】



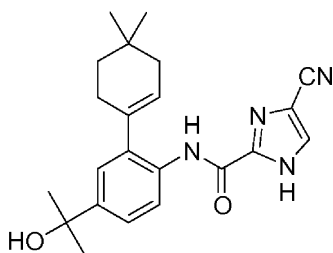
【 0 5 8 2 】

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - アセチル - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (8 . 2 g , 0 . 0 1 6 モル、この上に示した段階で調製したまま) を 5 0 m L の D C M に入れることで生じさせた溶液を 6 m L の E t O H に続いて 4 2 m L の T F A で処理した。その反応物を 1 時間 4 5 分攪拌し、その時点でそれを M e O H (1 0 0 m L) で希釈し、体積が半分になるまで濃縮した後、ジエチルエーテル (8 0 m L) で希釈した。その結果として得た物を真空下で濃縮した後、真空下で一晩乾燥させることで表題の化合物を黄色固体として得た (6 . 0 0 g , 1 0 0 %) 。質量スペクトル (E S I , m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ , 3 6 3 . 1 (M + H) , 測定値 : 3 6 3 . 1 .

【 0 5 8 3 】

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

]- アミド
【化 2 3 7】



10

【0584】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - アセチル - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (6 . 0 0 g 、 0 . 0 1 6 0 モル) を 1 0 0 m L の T H F に入れることで生じさせた - 7 8 のスラリーに M e M g B r 溶液 (T H F 中 3 . 0 M 、 2 2 m L 、 0 . 0 6 6 モル) をシリンジで 2 0 分かけて加えた。その反応物を約 0 になるまで 3 0 分かけて温めたが、その時点で薄層クロマトグラフィー (1 0 % M e O H - C H C l ₃) は出発材料が存在する証拠を示さなかった。その反応物を - 7 8 に冷却し、飽和 N H ₄ C l 水溶液 (1 0 0 m L) を添加して反応を消滅させた後、0 に温めた。その混合物をエーテル (2 x 1 5 0 m L) で抽出した後、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた。溶媒を濃縮することで表題の化合物を白色の固体として得た (6 . 4 0 g 、 1 0 0 %) 。 N M R および質量スペクトルデータは実施例 1 4 の段階 (d) で生じさせた化合物が示したそれらと同じであった。

20

【0585】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - { 1 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エチル } - フェニル) - アミド

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、5 0 . 0 m g 、 0 . 1 3 2 ミリモル) を 2 m L の D C M に入れることで生じさせた - 1 5 の懸濁液に A r 下で S O C l ₂ (2 9 μ L 、 0 . 4 0 ミリモル) を加えた。攪拌を室温で 1 時間行った後の混合物を冷却して - 1 5 に戻した。その反応物に 2 - ヒドロキシエチルピペラジン (1 6 2 μ L 、 1 . 3 2 ミリモル) を加えた。攪拌を - 1 5 で 1 時間行った後、その結果として得た混合物を室温に温めて A r 下で 1 6 時間攪拌した。E t O A c (3 0 m L) で処理した後の混合物を H ₂ O (2 x 1 0 m L) そして食塩水 (1 0 m L) で洗浄した。その有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (2 - 6 % M e O H / D C M) で精製することで表題の化合物 (3 7 . 5 m g 、 5 8 %) を白色の固体として得た。¹ H - N M R (C D ₃ O D ; 4 0 0 M H z) : 8 . 1 2 (d 、 1 H 、 J = 8 . 6 H z) 、 7 . 9 3 (s 、 1 H) 、 7 . 4 2 (d d 、 1 H 、 J = 8 . 6 、 2 . 3 H z) 、 7 . 3 4 (d 、 1 H 、 J = 2 . 3 H z) 、 5 . 7 2 (m 、 1 H) 、 3 . 7 0 (t 、 2 H 、 J = 6 . 1 H z) 、 2 . 5 2 - 2 . 7 7 (m 、 1 0 H) 、 2 . 2 5 - 2 . 3 2 (m 、 2 H) 、 2 . 0 4 - 2 . 1 0 (m 、 2 H) 、 1 . 5 9 (t 、 2 H 、 J = 6 . 2 H z) 、 1 . 3 8 (s 、 6 H) 、 1 . 0 8 (s 、 6 H) 。 質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₈ H ₃₈ N ₆ O ₂ 、 4 9 1 . 3 (M + H) 、 測定値 : 4 9 1 . 0 。

30

40

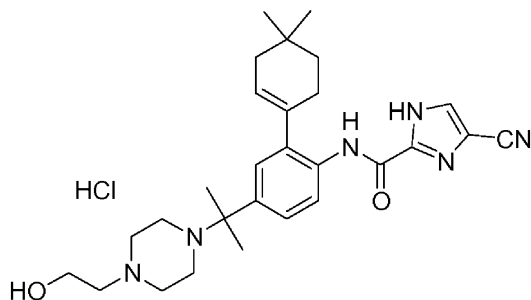
【0586】

(実施例 6 3)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - { 1 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エチル } - フェニル) - アミドの塩酸塩

50

【化 2 3 8】



10

【0587】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - { 1 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エチル } - フェニル) - アミド (実施例 6 2 で調製したまま、162.0mg、0.330ミリモル) を 2 mL の EtOH に入れることで生じさせた溶液に 2 N の HCl エーテル溶液 (165 μ L、0.330ミリモル) を加えた。その混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、1 mL のジエチルエーテル (Et₂O) を加えた後、その結果として得た混合物を 60 に溶液が透明になるまで 1 分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、固体を濾過で集めた後、Et₂O で洗浄した。乾燥を真空下で実施することで表題の化合物 (92mg、53%) をホフホワイトの固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD; 400MHz) : 8.42 (d、1H、J = 8.6Hz)、8.04 (s、1H)、7.70 (dd、1H、J = 8.6、2.0Hz)、7.64 (br s、1H)、5.83 (m、1H)、3.91 (m、2H)、3.40 - 3.93 (m、4H)、3.37 (m、2H)、2.33 - 2.40 (m、2H)、2.05 - 2.12 (m、2H)、1.72 - 2.00 (br s、6H)、1.62 (t、2H、J = 6.5Hz)、1.07 (s、6H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₈H₃₈N₆O₂、491.3 (M+H)、測定値 : 491.1。

20

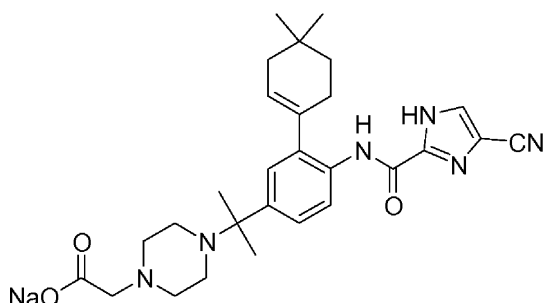
【0588】

(実施例 6 4)

(4 - { 1 - [4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ピペラジン - 1 - イル) - 酢酸のナトリウム塩

30

【化 2 3 9】



40

【0589】

(4 - { 1 - [4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ピペラジン - 1 - イル) - 酢酸エチルエステル (実施例 7 9 で調製したまま、72.0mg、0.135ミリモル) を 5 mL の 1 : 1 THF / MeOH に入れることで生じさせた溶液に 6 N NaOH (225 μ L、1.35ミリモル) を加えた。攪拌を室温で 16 時間行った後の混合物を 1 : 2 EtOAc / ヘキサン (3 x 10 mL) で洗浄した。その水層に 50 mL の食塩水を用いた処理を受けさせた後、EtOAc (5 x 30

50

mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH₂O(4×20mL)で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。有機溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物(66mg、92%)を白色の固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD; 400 MHz): 8.14(d、1H、J=8.6Hz)、7.85(s、1H)、7.44(dd、1H、J=8.6、2.0Hz)、7.34(d、1H、J=2.0Hz)、5.72(m、1H)、3.43(s、2H)、3.00-3.19(br s、4H)、2.74(br s、4H)、2.24-2.34(m、2H)、2.05-2.11(m、2H)、1.58(t、2H、J=6.3Hz)、1.41(s、6H)、1.07(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₈H₃₅N₆NaO₃、505.3(M-Na+2H)、測定値: 504.9。

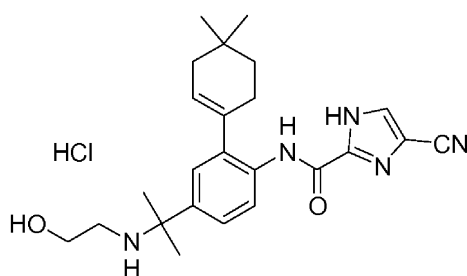
10

【0590】

(実施例65)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-アミドの塩酸塩

【化240】



20

【0591】

表題の化合物の調製を4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-フェニル}-アミド(実施例78で調製したまま)およびエーテル中2NのHClを用いて実施例63に記述した如き手順に従うことで実施した。

¹H-NMR(CD₃OD; 400 MHz): 8.37(d、1H、J=8.6Hz)、8.02(s、1H)、7.50(dd、1H、J=8.6、2.3Hz)、7.44(d、1H、J=2.3Hz)、5.81(m、1H)、3.70(t、2H、J=5.1Hz)、2.83(t、2H、J=5.1Hz)、2.31-2.38(m、2H)、2.07-2.13(m、2H)、1.81(s、6H)、1.62(t、2H、J=6.3Hz)、1.11(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₄H₃₁N₅O₂、422.3(M+H)、測定値: 421.9。

30

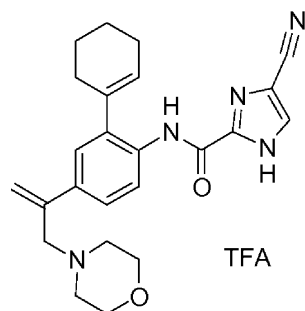
【0592】

(実施例66)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-モルホリン-4-イルメチル-ビニル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

40

【化 2 4 1】

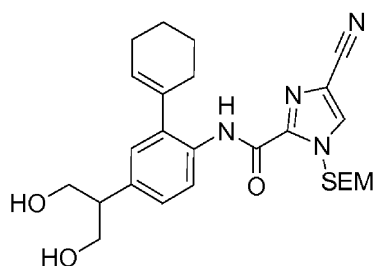


10

【0 5 9 3】

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

【化 2 4 2】



20

【0 5 9 4】

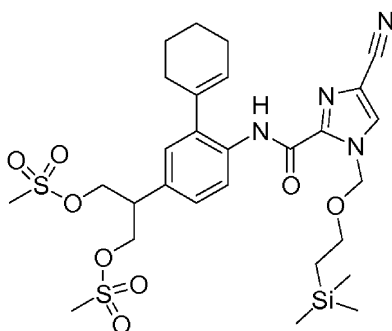
酢酸 3 - アセトキシ - 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - プロピルエステル (5 8 0 m g 、 1 . 0 0 ミリモル、実施例 1 2 の段階 (c) で調製したまま) をイソプロピルアルコール (i - P r O H) (1 5 m L) に入れることで生じさせた溶液に 2 N NaOH (1 m L 、 2 ミリモル) を加えた。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、DCM (2 0 0 m L) および水 (2 0 0 m L) を加えた。その有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をシリカ (4 0 % EtOAc - ヘキサン) で精製することで表題の化合物を得た (3 1 2 m g 、 6 3 %) 。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₆H₃₆N₄O₄Si、497.2 (M+H) 、測定値 : 497.0 .

30

【0 5 9 5】

b) メタンスルホン酸 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル

【化 2 4 3】



40

【0 5 9 6】

50

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - フェニル] - アミド (0 . 6 0 0 g 、 1 . 2 1 ミリモル、この上に示した段階で調製したまま) を CH_2Cl_2 (2 5 m L) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、 Et_3N (4 2 1 m L 、 3 . 0 2 ミリモル) およびメタンスルホンクロライド (1 9 0 m L 、 2 . 4 2 ミリモル) で処理した。その混合物を 0 で 2 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて 2 5 - 5 0 % EtOAc - ヘキサンを用いることで表題の化合物 (0 . 5 5 1 g 、 7 0 %) を白色の固体として得た。質量スペクトル (A P C I 、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$ 、6 5 3 . 2 ($M+H$) 、測定値 : 6 5 2 . 8 .

10

c) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - モルホリン - 4 - イルメチル - ビニル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

メタンスルホン酸 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - 3 - メタンスルホンオキシ - プロピルエステル (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 6 0 ミリモル、この上に示した段階で調製したまま) を THF (1 m L) に入れることで生じさせた溶液をモルホリン (2 0 0 m L 、 2 . 2 9 ミリモル) で処理した後、5 0 に 1 9 時間加熱した。その混合物を EtOAc で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物に CH_2Cl_2 中 2 0 % の TFA 溶液 (1 m L) を用いた処理を室温で一晩受けさせた。その残留物を RP-HPLC (C_{18}) にかけて 0 . 1 % $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 中 1 0 から 8 0 % の CH_3CN に 2 5 分かけて至らせて精製することで 4 . 0 m g (1 5 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 4 0 0 M H z) : 8 . 2 4 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) 、 7 . 9 3 (s 、 1 H) 、 7 . 3 9 (d d 、 1 H 、 $J = 8 . 0$ 、 2 . 0 H z) 、 7 . 3 1 (d 、 1 H 、 2 . 0 H z) 、 5 . 8 0 - 5 . 7 6 (m 、 1 H) 、 5 . 7 4 (s 、 1 H) 、 5 . 5 6 (s 、 1 H) 、 4 . 2 2 (s 、 2 H) 、 3 . 9 6 - 3 . 5 5 (m 、 4 H) 、 3 . 3 7 - 3 . 0 4 (m 、 4 H) 、 2 . 2 6 - 2 . 1 6 (m 、 4 H) 、 1 . 8 2 - 1 . 6 7 (m 、 4 H) . 質量スペクトル (E S I 、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 、4 1 8 . 2 ($M+H$) 、測定値 : 4 1 8 . 4 .

20

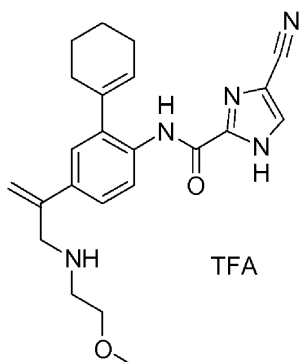
30

【 0 5 9 8 】

(実施例 6 7)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [(2 - メトキシ - エチルアミノ) - メチル] - ビニル } - フェニル) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 化 2 4 4 】



40

【 0 5 9 9 】

50

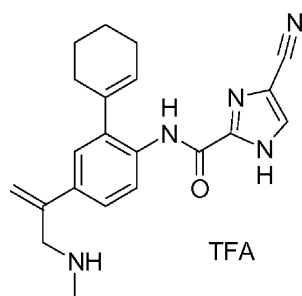
表題の化合物の調製をメタンスルホン酸 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル (実施例 66 の段階 (b) で調製したまま) および 2 - メトキシ - エチルアミンを用いて実施例 66 の段階 (c) に示した手順に従うことで実施した。 ^1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.33 (d、1 H、 $J = 8.8\text{ Hz}$)、8.04 (s、1 H)、7.47 (dd、1 H、 $J = 8.8\text{ Hz}$ 、 2.0 Hz)、7.38 (dd、1 H、 $J = 2.0\text{ Hz}$)、5.93 - 5.86 (m、1 H)、5.76 (s、1 H)、5.53 (s、1 H)、4.19 (s、2 H)、3.71 - 3.65 (m、2 H)、3.42 (s、3 H)、3.30 - 3.25 (m、2 H)、2.37 - 2.28 (m、4 H)、1.95 - 1.79 (m、4 H) . 質量スペクトル (APCI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ 、406.2 ($M+H$)、測定値 : 406.2 .

【 0600 】

(実施例 68)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (1 - メチルアミノメチル - ビニル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 化 245 】



【 0601 】

表題の化合物の調製をメタンスルホン酸 2 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル (実施例 66 の段階 (b) で調製したまま) および THF 中のメチルアミン溶液を用いて実施例 66 の段階 (c) に示した手順に従うことで実施した。 ^1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.33 (d、1 H、 $J = 8.4\text{ Hz}$)、8.03 (s、1 H)、7.46 (dd、1 H、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、 2.4 Hz)、7.37 (d、1 H、 $J = 2.4\text{ Hz}$)、5.91 - 5.85 (m、1 H)、5.74 (s、1 H)、5.49 (s、1 H)、4.14 (s、2 H)、2.73 (s、3 H)、2.35 - 2.26 (m、4 H)、1.93 - 1.77 (m、4 H) . 質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ 、362.2 ($M+H$)、測定値 : 362.3 .

【 0602 】

(実施例 69)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - アミドの塩酸塩

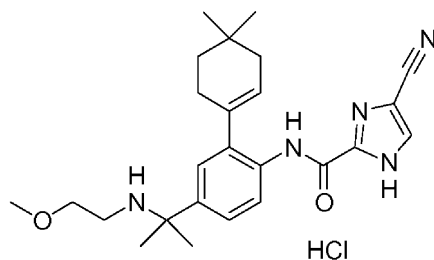
10

20

30

40

【化 2 4 6】



【0603】

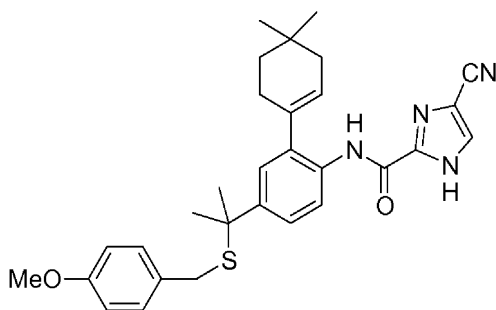
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - アミド (7 5 0 m g 、 1 . 7 2 ミリモル、実施例 2 0 で調製したまま) をイソプロパノールに入れることで生じさせた溶液 (加熱して溶解) に H C l (3 3 1 m L 、 1 . 7 2 ミリモル、イソプロパノール中 5 . 2 M) を用いた処理を室温で 1 時間受けさせた。その結果として生じた沈澱物を濾過で取り出し、冷ヘキサンで洗浄した後、高真空下で乾燥させることで表題の化合物 (4 3 8 m g 、 5 4 %) を白色の固体として得た。¹ H - N M R (C D ₃ O D ; 4 0 0 M H z) : 8 . 4 0 (d 、 1 H 、 J = 9 . 2 H z) 、 8 . 0 4 (s 、 1 H) 、 7 . 5 0 (d d 、 1 H 、 J = 9 . 2 、 2 . 8 H z) 、 7 . 4 3 (d 、 1 H 、 J = 2 . 8 H z) 、 5 . 8 6 - 5 . 8 0 (m 、 1 H) 、 3 . 5 9 - 3 . 5 2 (m 、 2 H) 、 3 . 3 8 (s 、 3 H) 、 2 . 9 7 - 2 . 8 9 (m 、 2 H) 、 2 . 4 0 - 2 . 3 2 (m 、 2 H) 、 2 . 1 6 - 2 . 1 0 (m 、 2 H) 、 1 . 8 2 (s 、 6 H) 、 1 . 6 8 - 1 . 6 0 (m 、 2 H) 、 1 . 1 3 (s 、 6 H) . 質量スペクトル (A P C I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₂ 、 4 3 6 . 3 (M + H) 、 測定値 : 4 3 5 . 8 .

【0604】

(実施例 7 0)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - 1 - メチル - エチル] - フェニル } - アミド

【化 2 4 7】



【0605】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 1 4 の段階 (d) で調製したまま、8 6 m g 、 0 . 2 2 ミリモル) および (4 - メトキシ - フェニル) - メタンチオール (1 5 7 μ L 、 1 . 1 3 ミリモル) を 2 m L の D C M に入れることで生じさせた 0 の混合物に 1 7 5 μ L (2 . 2 7 ミリモル) の T F A を加えた。その混合物を室温に一晩温め、その時点でそれを D C M (2 0 m L) で希釈し、水 (1 × 2 0 m L) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用調製用 T L C (5 % メタノール - C H C l ₃) で精製することで表題の化合物を得た (6 3 m g 、 5 4 %) 。¹ H - N M R (C D C l ₃ ; 4 0 0

MHz) : 12.78 (br s、1H)、9.75 (s、1H)、8.32 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.75 (s、1H)、7.51 (dd、1H、J = 7.5、2.1 Hz)、7.41 (d、1H、J = 2.1 Hz)、7.04 (d、2H、J = 8.6 Hz)、6.75 (d、2H、J = 8.6 Hz)、5.80 (m、1H)、3.75 (s、3H)、3.41 (s、2H)、2.31 (m、2H)、2.13 (m、2H)、1.72 (s、6H)、1.61 (t、2H、J = 6.2 Hz)、1.12 (s、6H) .

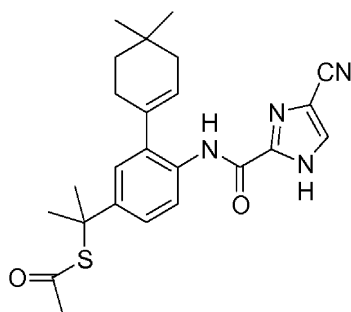
【0606】

(実施例71)

チオ酢酸 S - { 1 - [4 - [(4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } エステル

10

【化248】



20

【0607】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 14 の段階 (d) で調製したまま) およびチオ酢酸を用いて実施例 70 に記述した条件を用いることで実施した。 ^1H - NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) : 9.73 (s、1H)、8.29 (d、1H、J = 8.6 Hz)、7.74 (s、1H)、7.49 - 7.47 (m、1H)、7.35 (d、1H、J = 2.2 Hz)、5.79 (m、1H)、2.32 - 2.28 (m、2H)、2.20 (s、3H)、2.11 (m、2H)、1.86 (s、6H)、1.59 (t、2H、J = 6.2 Hz)、1.11 (s、6H) .

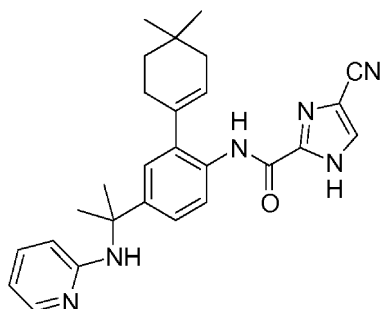
30

【0608】

(実施例72)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 - メチル - 1 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - フェニル } - アミド

【化249】



40

【0609】

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

50

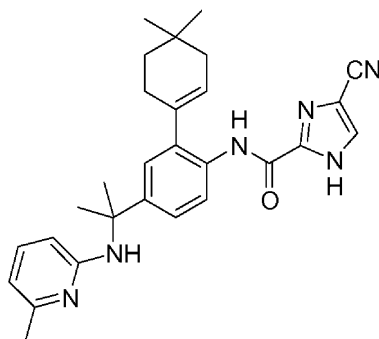
ミド（実施例 14 の段階（d）で調製したまま、120 mg、0.317 ミリモル）および 2 - アミノピリジン（448 mg、4.76 ミリモル）を 5 mL の DCM に入れることで生じさせた 0 の混合物に 244 μ L（3.17 ミリモル）の TFA を加えた。その混合物を室温に温め、その時点でそれを氷浴で冷却した後、濾過した。その濾液に濃縮を真空下で MeOH（10 mL）を用いて受けさせた後、調製用薄層クロマトグラフィーを用いた精製 [10% MeOH - CHCl₃ を用いて（2x）] を受けさせることで 2.5 mg（2%）の表題の化合物を白色の固体として得た。¹H - NMR（CDCl₃ - CD₃OD；400 MHz）： 8.16（d、1H、J = 8.6 Hz）、7.88（m、1H）、7.64（s、1H）、7.29（m、1H）、7.18（d、1H、J = 2.0 Hz）、7.16 - 7.11（m、1H）、7.47 - 7.44（m、1H）、5.81（d、1H、J = 8.6 Hz）、5.66（m、1H）、2.16 - 2.13（m、2H）、1.99（m、2H）、1.59（s、6H）、1.52 - 1.44（m、2H）、0.99（s、6H）。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₇H₃₀N₆O 455.2（M + H）、測定値：455.1。

【0610】

（実施例 73）

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - （4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル） - 4 - [1 - メチル - 1 - （6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ） - エチル] - フェニル } - アミド

【化 250】



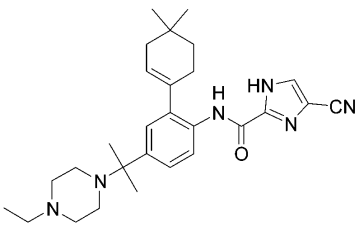
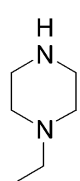
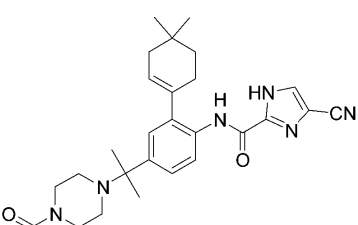
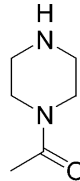
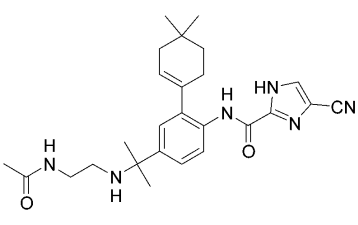
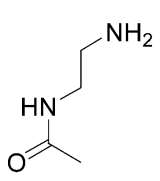
【0611】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - （4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル） - 4 - （1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル） - フェニル] - アミド（実施例 14 の段階（d）で調製したまま）および 2 - アミノ - 6 - メチルピリジンを用いて実施例 72 に記述した条件を用いることで実施した。¹H - NMR（CDCl₃ - CD₃OD；400 MHz）： 8.26（dd、1H、J = 8.6、2.0 Hz）、7.76（s、1H）、7.54 - 7.49（m、1H）、7.28 - 7.22（m、1H）、7.14（d、1H、J = 2.2 Hz）、6.58（d、1H、J = 7.3 Hz）、6.07（m、1H）、5.67（m、1H）、2.46（s、3H）、2.20 - 2.14（m、2H）、2.00（m、2H）、1.71（s、6H）、1.51 - 1.48（m、2H）、1.00（s、6H）。質量スペクトル（ESI、m/z）：下記として計算した値：C₂₈H₃₂N₆O、469.2（M + H）、測定値：469.1。

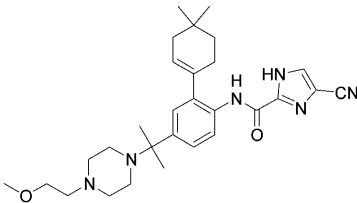
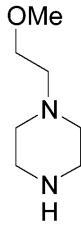
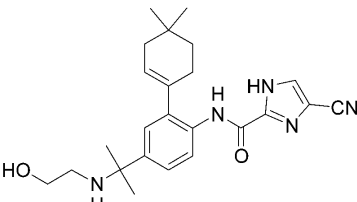
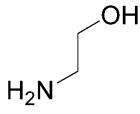
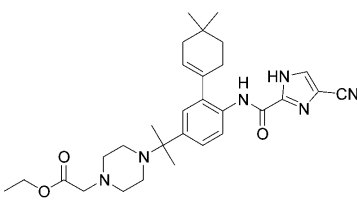
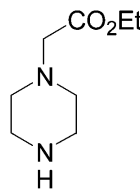
【0612】

以下に示す実施例の製造を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例の手順に従って実施した：

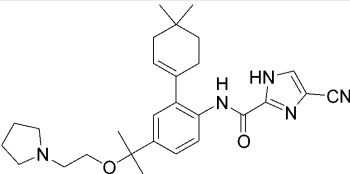
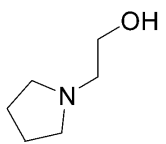
【表 3】

実施例	名称	構造	手順	反応体
74	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-フェニル]-アミド	 <p>(ESI-neg, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₂₈H₃₈N₆O、473.3 (M-H)、測定値: 473.5.</p>	62	
75	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド	 <p>(ESI-neg, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₂₈H₃₆N₆O₂、487.3 (M-H)、測定値: 487.5.</p>	62	
76	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(2-アセチルアミノ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド	 <p>(ESI, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₂₆H₃₄N₆O₂、463.3 (M+H)、測定値: 463.0.</p>	62	

【表 4】

77	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-メチル-エチル]-フェニル]-アミド	 <p>(ESI-neg, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₂₉H₄₀N₆O₂、503.3 (M-H)、測定値: 503.5.</p>	62		10
78	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-フェニル]-アミド	 <p>(APCI, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₂₄H₃₁N₅O₂、422.3 (M+H)、測定値: 421.7.</p>	62		20
79	(4-[1-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-1-メチル-エチル]-ピペラジン-1-イル)-酢酸エチルエステル	 <p>(ESI, m/z)</p> <p>下記として計算した値: C₃₀H₄₀N₆O₃、533.3 (M+H)、測定値: 533.0.</p>	62		30 40

【表 5】

80	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド	 (ESI, m/z) 下記として計算した値: $C_{28}H_{37}N_5O_2$, 476.3 (M+H)、測定値: 476.1.	61	
----	---	---	----	---

10

【0615】

以下に示す実施例の製造を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例の手順に従って実施する：

【0616】

【表 6】

実施例 番号	名称	構造	手順参照	反応体
61	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例52	
74	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	
75	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)	

【表 7】

76	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(2-アセチルアミノ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)		10
80	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例52		20
81	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階(e)		30

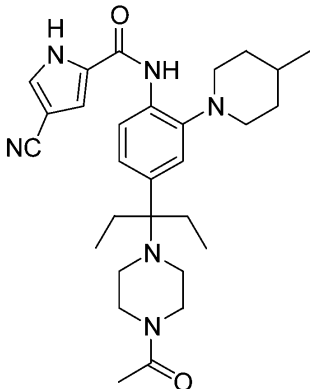
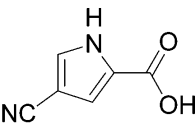
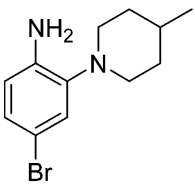
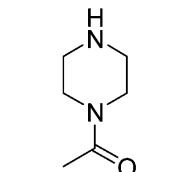
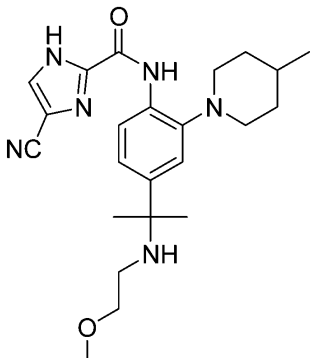
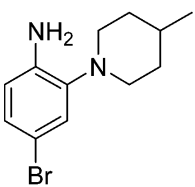
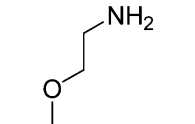
【表 8】

82	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (b),(d); 実施例52	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59、2673 (1981));
83	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (b),(d); 実施例52	 (<i>Canadian J. Chem.</i> 59、2673 (1981));
84	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-メチル-1-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (a)-(d); 実施例52	 <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 15(1)、107-113; (2005)

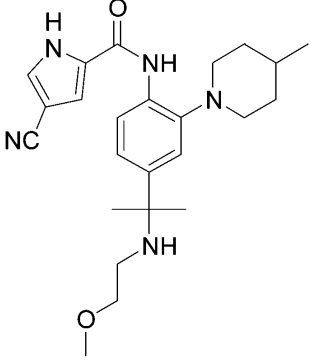
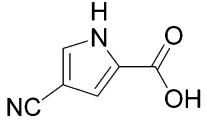
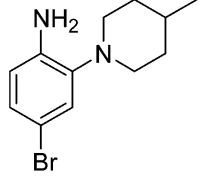
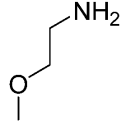
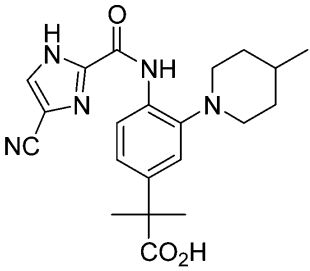
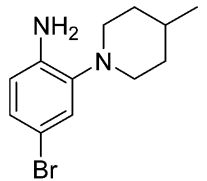
【表 9】

85	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(1,1-ジオキソ-1 λ^6 -チオモルホリン-4-イル)-1-エチル-プロピル]-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (a)-(e); 実施例16	ペンタン-3-オン; (WO 2005063705)	10
86	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (b)-(e)、	 (米国特許第 2005131022 A1) 	20
87	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-4-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (b)-(d); 実施例52	 (米国特許第 2005131022 A1); 	30 40

【 0 6 2 1 】

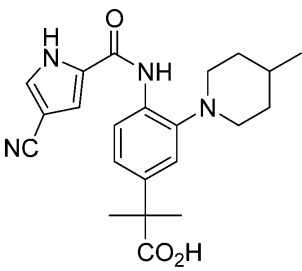
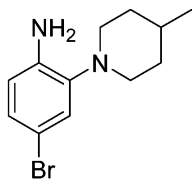
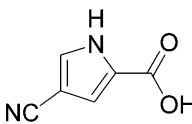
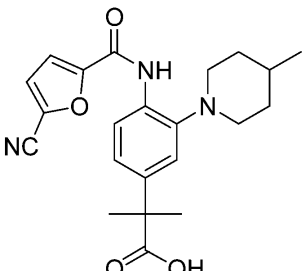
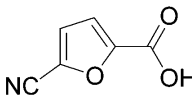
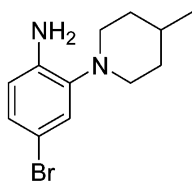
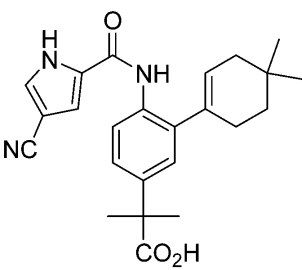
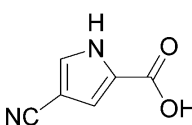
88	<p>4-シアノ-1H-ピロール -2-カルボン酸[4-[1-(4- アセチル-ピペラジン-1- イル)-1-エチル-プロピ ル]-2-(4-メチル-ピペリ ジン-1-イル)-フェニル]- アミド</p>		<p>実施例14 の段階 (b),(d),(e)</p>	<div style="text-align: center;">  <i>(Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981));  (米国特許第 2005131022 A1); ペンタン-3-オン;  </div>
89	<p>4-シアノ-1H-イミダゾー ル-2-カルボン酸[4-[1-(2-メトキシ-エチルアミノ) -1-メチル-エチル]-2-(4 -メチル-ピペリジン-1- イル)-フェニル]-アミド</p>		<p>実施例14 の段階 (b)-(e)</p>	<div style="text-align: center;">  (米国特許第 2005131022 A1);  </div>

【表 1 1】

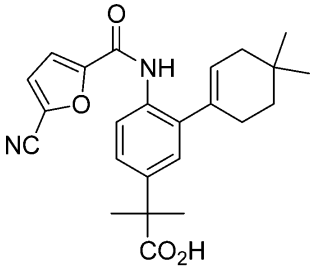
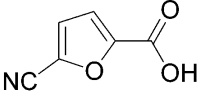
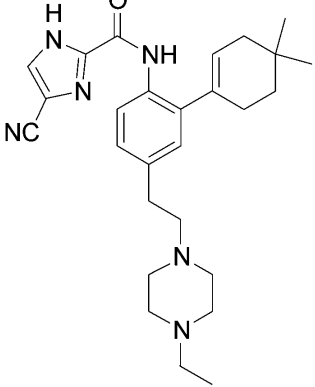
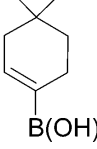
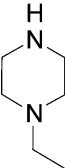
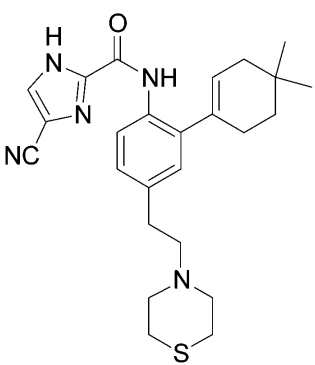
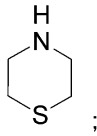
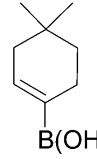
<p>90</p>	<p>4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-[1-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1-メチル-エチル]-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド</p>		<p>実施例14 の段階 (b),(d),(e)</p>	 <p>(<i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981));</p>  <p>(米国特許第 2005131022 A1);</p> 	10
<p>91</p>	<p>2-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸</p>		<p>実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a)-(c).</p>	 <p>(米国特許第 2005131022 A1)</p>	30

【 0 6 2 2 】

【表 1 2】

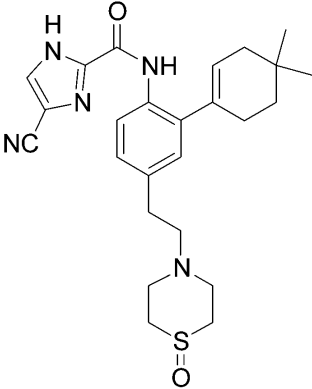
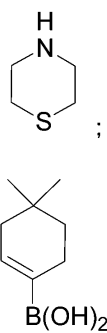
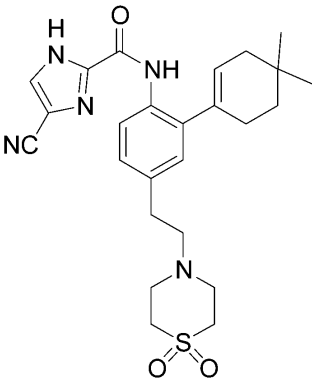
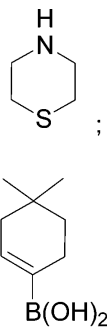
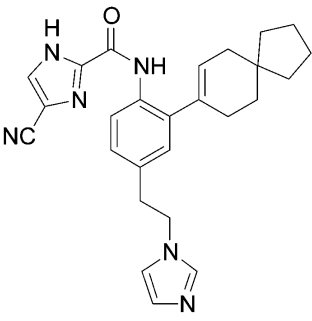
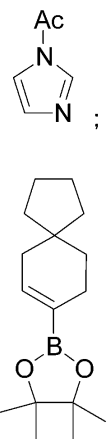
92	2-[4-[(4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸		実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).	 (米国特許第 2005131022 A1);  (Canadian J. Chem. 59、2673 (1981))
93	2-[4-[(5-シアノ-フラン-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸		実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).	 (WO2004096795 A2);  (米国特許第 2005131022 A1)
94	2-[4-[(4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸		実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).	 (Canadian J. Chem. 59、2673 (1981))

【表 1 3】

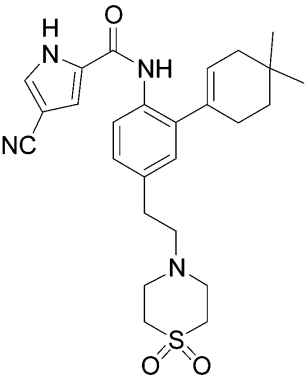
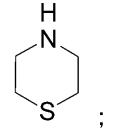
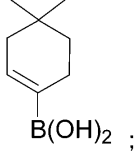
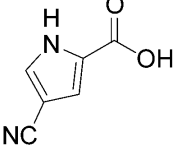
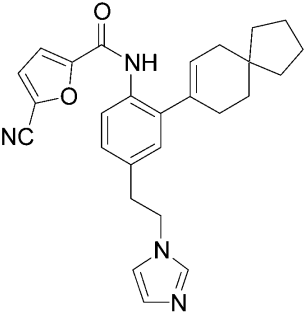
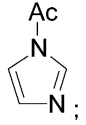
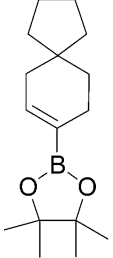
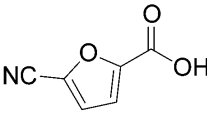
95	2-[4-[(5-シアノ-フラン -2-カルボニル)-アミノ]-3-(4,4-ジメチル-シク ロヘキソ-1-エニル)-フ ェニル]-2-メチル-プロ ピオン酸		実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).	 (WO2004096795 A2)	10
96	4-シアノ-1H-イミダゾー ル-2-カルボン酸[2-(4,4 -ジメチル-シクロヘキソ -1-エニル)-4-[2-(4-エ チル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェニル]-ア ミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)	 B(OH) ₂ ; 	20
97	4-シアノ-1H-イミダゾー ル-2-カルボン酸[2-(4,4 -ジメチル-シクロヘキソ -1-エニル)-4-(2-チオモ ルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)	 ;  B(OH) ₂	30

【 0 6 2 4 】

【表 1 4】

98	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(1-オキソ-1λ ⁴ -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f); 実施例15		10
99	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -チオモルホリン-4-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f); 実施例15; 実施例16		20
100	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)		30
				(WO 2005063705)	40

【表 15】

<p>101</p> <p>4-シアノ-1H-ピロール -2-カルボン酸[2-(4,4- ジメチル-シクロヘキソ -1-エニル)-4-[2-(1,1- ジオキソ-1λ⁶-チオモル ホリン-4-イル)-エチル]-フェニル]-アミド</p>			<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例34 の段階 (c); 実施 例15; 実 施例16</p>	 ;  B(OH) ₂ ;  (Can. J. Chem. 59 、2673 (1981))
<p>102</p> <p>5-シアノ-フラン-2-カル ボン酸[4-(2-イミダゾー ル-1-イル-エチル)-2- スピロ[4.5]デコ-7-エン- 8-イル-フェニル]-アミド</p>			<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例43</p>	 ;  (WO 2005063705);  (WO200409679 5 A2)

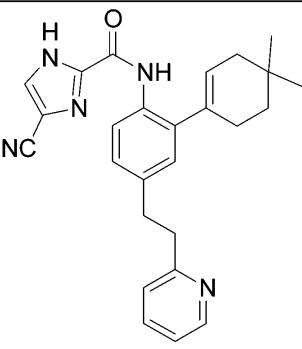
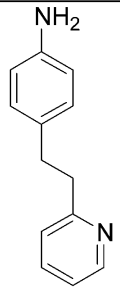
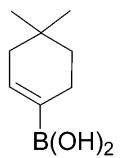
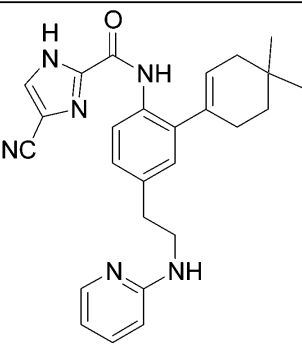
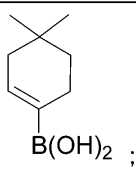
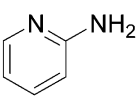
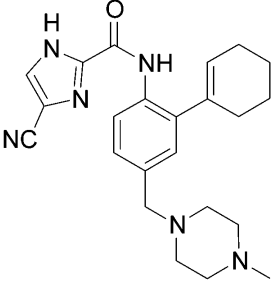
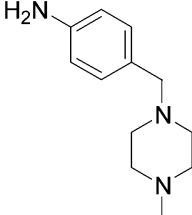
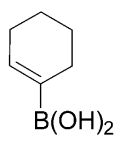
10

20

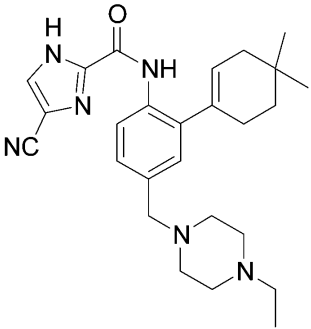
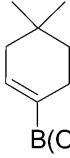
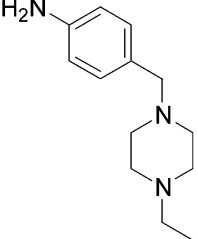
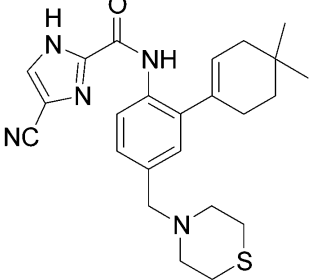
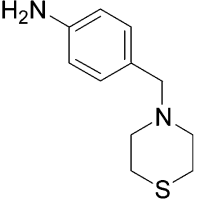
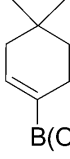
30

40

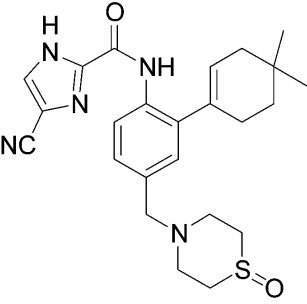
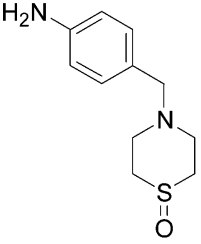
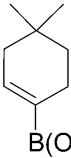
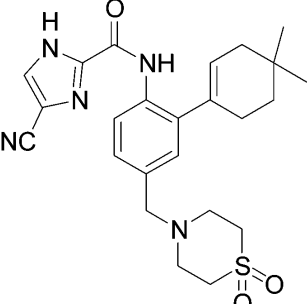
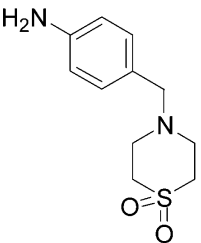
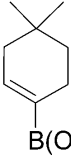
【表 16】

103	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例25 の段階 (c)-(f)	 (EP 0 356 234 A2);  B(OH) ₂	10
104	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)	 B(OH) ₂ ; 	20
105	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド		実施例44 の段階 (a)-(b)	 (Matrix Scientific);  B(OH) ₂ (Combi-Blocks、 Inc.)	30 40

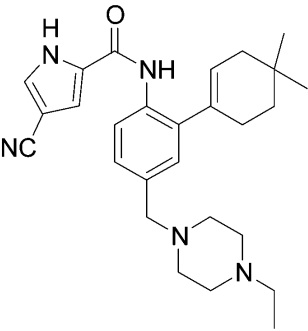
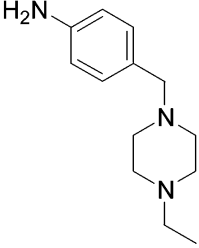
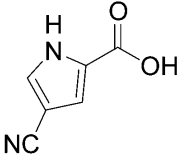
【表 17】

106	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド		実施例44 の段階 (a)-(b)	 B(OH)_2 (Combi-Blocks、 Inc.);  (Matrix Scientific)	10
107	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル]-アミド		実施例44 の段階 (a)-(b)	 <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 、8(12) 、1493-1498、 (1998);  B(OH)_2 (Combi-Blocks、 Inc.)	20
					30
					40

【表 18】

108	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-オキソ-1 λ^4 -チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-アミド		実施例44 の段階 (a)-(b)	 (WO 2000018734);  B(OH) ₂ (Combi-Blocks, Inc.)
109	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1,1-ジオキソ-1 λ^6 -チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-アミド		実施例44 の段階 (a)-(b)	 (Ryan Scientific);  B(OH) ₂ (Combi-Blocks, Inc.)

【表 19】

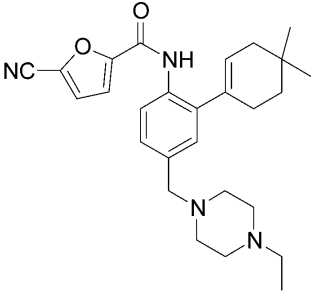
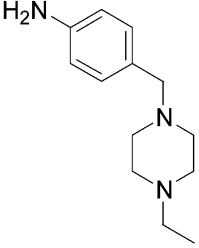
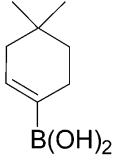
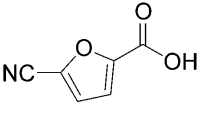
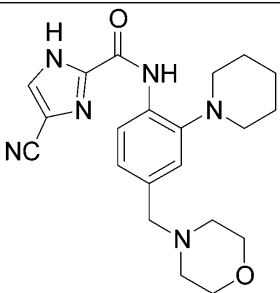
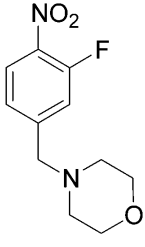
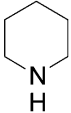
<p>110</p>	<p>4-シアノ-1H-ピロール- 2-カルボン酸[2-(4,4-ジ メチル-シクロヘキソ-1- エニル)-4-(4-エチル-ピ ペラジン-1-イルメチル) -フェニル]-アミド</p>		<p>実施例44 の段階(a) 実施例1 の段階(f)</p>  <p>(Matrix Scientific);</p>  <p>(<i>Canadian J. Chem.</i> 59、2673 (1981))</p>
------------	---	---	--

10

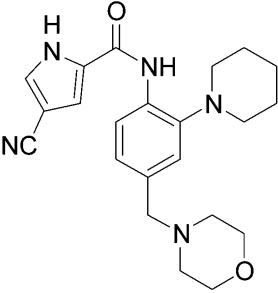
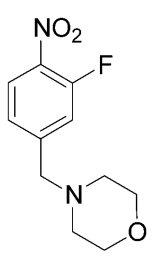
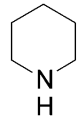
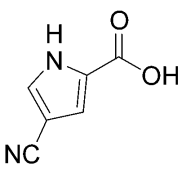
20

【0630】

【表 2 0】

<p>111</p>	<p>5-シアノフラン-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-アミド</p>		<p>実施例44 の段階(a) 実施例1, 段階(f)</p>	 <p>(Matrix Scientific);</p>  <p>B(OH)₂</p> <p>(Combi-Blocks, Inc.)</p>  <p>(WO 200409679)</p>	10	20
<p>112</p>	<p>4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(4-モルホリン-4-イルメチル-2-ピペリジン-1-イルフェニル)-アミド</p>		<p>実施例55 段階(a)、 実施例54 段階(b), 実施例1 の段階 (f)-(g)</p>	 <p>(WO 2003053972);</p> 	30	40

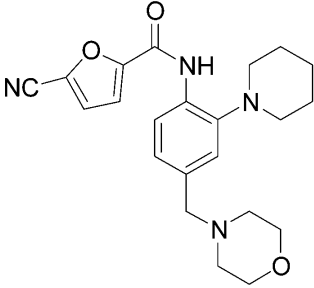
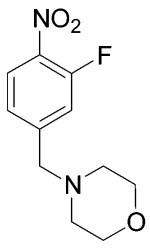
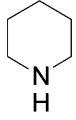
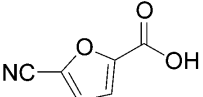
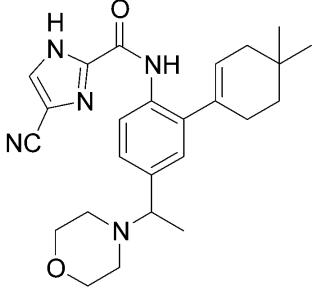
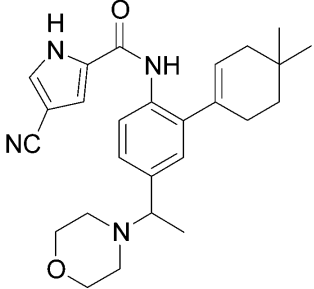
【表 2 1】

<p>113</p>	<p>4-シアノ-1H-ピロール- 2-カルボン酸(4-モルホ リン-4-イルメチル-2-ピ ペリジン-1-イル-フェニ ル)-アミド</p>		<p>実施例55 段階(a)、 実施例54 段階(b)、 実施例1 段階(f)</p>	 <p>(WO 2003053972);</p>  <p>;</p>  <p>(<i>Canadian J. Chem.</i> 59、2673 (1981))</p>
------------	---	---	---	--

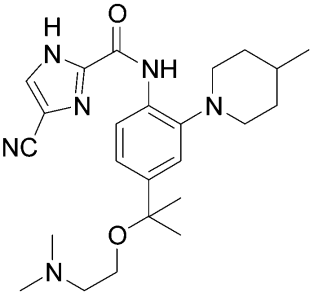
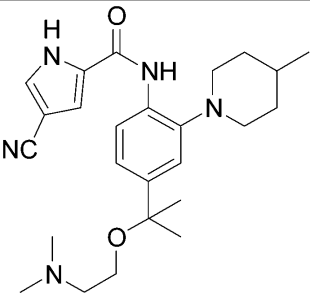
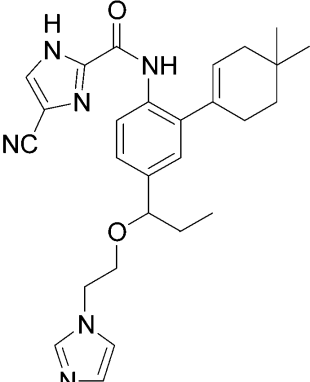
10

20

【表 2 2】

114	5-シアノ-フラン-2-カルボン酸(4-モルホリン-4-イルメチル-2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-アミド		実施例55 段階(a)、 実施例54 段階(b)、 実施例1 段階(f)	 (WO 2003053972);  ;  (WO 200409679)
115	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (d),(e).	アセトアルデヒド, モルホリン
116	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例50, 実施例14 の段階 (a),(d),(e).	アセトアルデヒド, モルホリン

【表 2 3】

117	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (f)-(h), 実施例52	(米国特許第 2005131022 A1); 2-ジメチル-アミノ エタノール
118	4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボン酸[4-[1-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1-メチル-エチル]-2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アミド		実施例50, 実施例1 の段階 (h), 実施例52	(米国特許第 2005131022 A1); 2-ジメチル-アミノ エタノール
119	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-プロピル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (d); 実施例52	プロピオンアルデ ヒド; 1-(2-ヒドロキシ エチル) イミダゾ ール

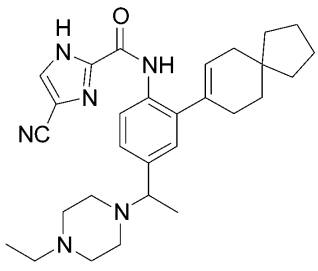
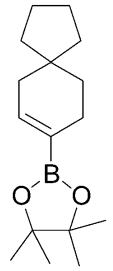
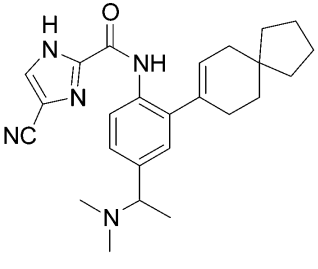
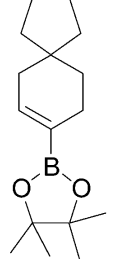
10

20

30

【 0 6 3 4 】

【表 2 4】

120	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-エチル)-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (e)-(h); 実施例14 (e)	 (WO 2005063705); アセトアルデヒド; 1-エチル-ピペラ ジン
121	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1-ジメチルアミノ-エチル)-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (e)-(h); 実施例14 (e)	 (WO 2005063705); アセトアルデヒド; ジメチルアミン

10

20

30

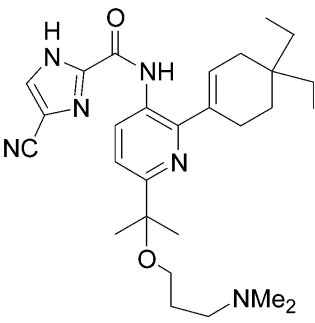
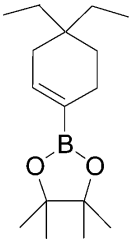
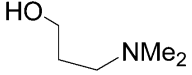
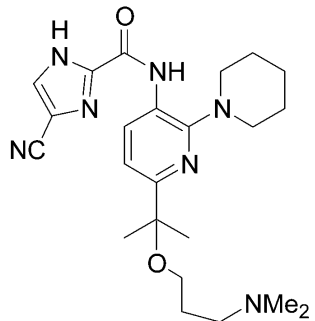
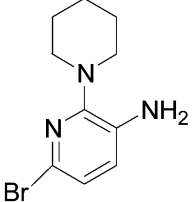
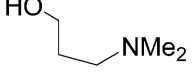
【表 2 5】

122	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[1-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-エチル]-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-フェニル]-アミド		実施例1 の段階 (e)-(h); 実施例52		(WO 2005063705); アセトアルデヒド; 2-ジメチル-アミノ エタノール
123	4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例50, 実施例14 段階 (a),(d),(e)	アセトアルデヒド; 1-メチル-ピペラ ジン	
124	3-[4-[(4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アクリル酸		実施例50, 実施例48 段階 (a)、(b)		(米国特許第 2005131022 A1)
125	3-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アクリル酸		実施例1 の段階 (f)、(g) 実施例48 の段階 (a)、(b).		(米国特許第 2005131022 A1)

【表 2 6】

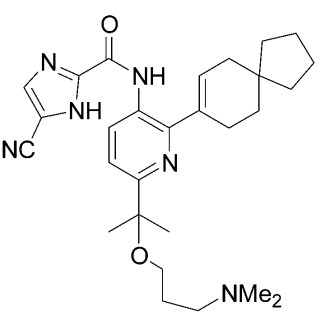
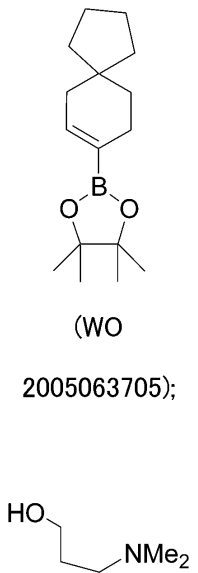
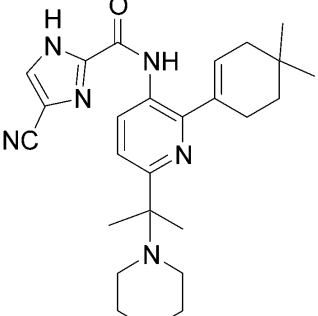
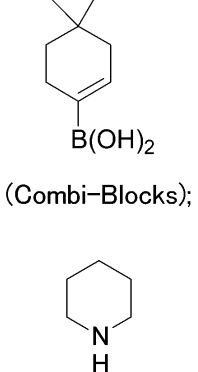
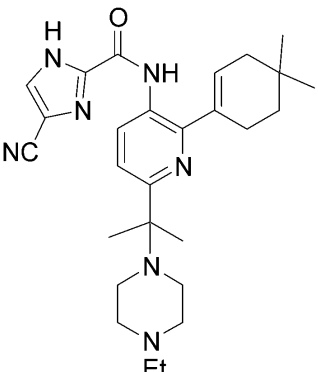
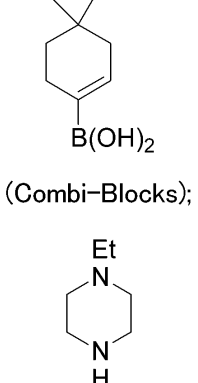
126	3-[3'-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イル]-アクリル酸		実施例1 の段階 s(f)、(g) 実施例48 の段階 (a),(b).		(Org. Prep. Proc. Int., 30、709、 (1998)	10
127	3-[3'-[(4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボニル)-アミノ]-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イル]-アクリル酸		実施例50 実施例48 の段階 (a),(b).		(Org. Prep. Proc. Int., 30、709、 (1998)	20
128	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(シクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-エチル]-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例56 の段階 (a-e); 実施例52		(Combi-Blocks); 	30
129	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチルシクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-メチル-1-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-エチル]-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例56 の段階 (a-e); 実施例14 の段階(e)		(Combi-Blocks); 	40

【表 27】

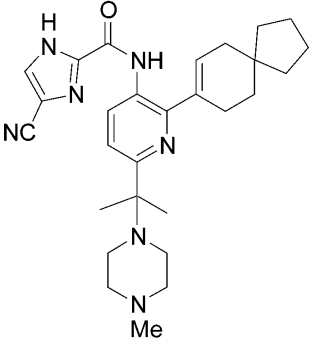
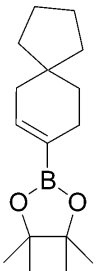
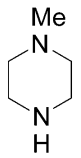
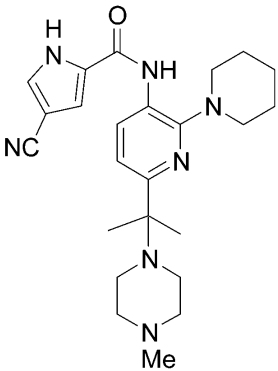
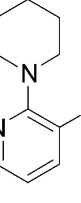
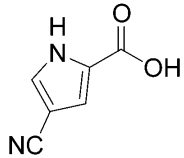
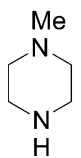
130	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジエチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-1-メチル-エチル]-ピリジン-3-イルトアミド]		実施例56 の段階 (a-e) 実施例52	 (WO 2005063705) 	10
131	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6'-[1-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-1-メチル-エチル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピリジニル-3'-イルトアミド]		実施例56 の段階 (c-e) 実施例52	 (Org. Prep. and Proc. Int., 30 (6) , 709-713 (1998)); 	20
					30

【 0 6 3 8 】

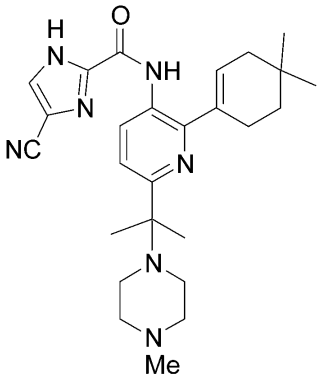
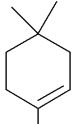
【表 2 8】

132	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-[1-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-1-メチル-エチル]-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-ピリジン-3-イル]-アミド		<p>実施例56 の段階(a) 、(b),(e);</p> <p>実施例55 の段階 (d);</p> <p>実施例52</p>	 <p>(WO 2005063705);</p> <p>HO NMe₂</p>	10
133	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(1-メチル-1-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピリジン-3-イル]-アミド		<p>実施例56 の段階 (a-e);</p> <p>実施例14 の段階(e)</p>	 <p>B(OH)₂ (Combi-Blocks);</p> <p>N H</p>	30
134	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-1-メチル-エチル]-ピリジン-3-イル]-アミド		<p>実施例56 の段階 (a)-(e);</p> <p>実施例14 の段階(e)</p>	 <p>B(OH)₂ (Combi-Blocks);</p> <p>Et N N H</p>	40

【表 2 9】

<p>135</p>	<p>4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6'-[1-メチル-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-2-スピロ[4.5]デコ-7-エン-8-イル-ピリジン-3-イル]-アミド</p>		<p>実施例56 の段階 (a)-(e); 実施例14 の段階(e)</p>	 <p>(WO 2005063705);</p> 	10
<p>136</p>	<p>4-シアノ-1H-ピロロール-2-カルボン酸[6'-[1-メチル-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピリジニル-3'-イル]-アミド</p>		<p>実施例56 の段階 (c); 実施例14. 段階(e).</p>	 <p>(<i>Org. Prep. Proc. Int.</i> 30 (6)、 709-713、(1998));</p>  <p>(<i>Can. J. Chem.</i> 59 、2673 (1981));</p> 	20
					30
					40

【表 3 0】

137	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-[1-メチル-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ピリジン-3-イル]-アミド		実施例56 の段階 (a)-(e); 実施例14 の段階 (e).	 B(OH) ₂ (Combi-Blocks)
-----	---	---	--	---

10

【 0 6 4 1】

以下に示す実施例の製造を本資料および当技術分野の技術者に公知の他の手順に従って実施した：

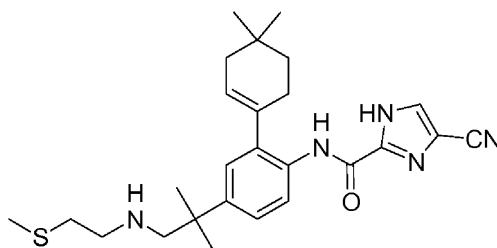
20

【 0 6 4 2】

(実施例 1 3 8)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル } - アミド

【 化 2 5 1】

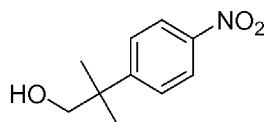


30

【 0 6 4 3】

a) 2 - メチル - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 1 - オール

【 化 2 5 2】



40

【 0 6 4 4】

水素化リチウムアルミニウム (1 . 0 0 g、26 . 3 ミリモル) を 5 0 m L の T H F に入れることで生じさせた 0 の懸濁液に 2 - メチル - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (2 . 2 0 g、9 . 8 6 ミリモル、H a r t w i g 他、J . A m . C h e m . S o c、2 0 0 4、1 2 6、5 1 8 2) を 1 0 m L の T H F に入れて滴下した。その結果として得た混合物を 0 で 3 時間攪拌し、1 m L の H₂ O に続いて 1 m L の 1 5 % N a O H 水溶液および 3 m L の H₂ O で処理した。固体をセライトを用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせることで明黄色の油を得た (1 . 5

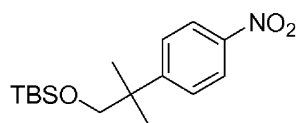
50

6 g、81%)。その生成物をさらなる精製無しに次の段階で用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): 7.92 (d、2H、 $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.55 (d、2H、 $J = 8.6 \text{ Hz}$)、3.69 (s、2H)、1.40 (s、6H)。

【0645】

b) t-ブチル-ジメチル-[2-メチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-プロポキシ]-シラン

【化253】



10

【0646】

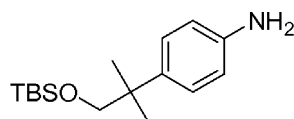
2-メチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-プロパン-1-オール(この上に示した段階で調製したまま、1.50 g、7.68ミリモル)およびt-ブチル-ジメチルシリルクロライド(1.51 g、9.99ミリモル)を60 mLのDCMに入れることで生じさせた混合物にイミダゾール(3.09 g、45.4ミリモル)をゆっくり加えた。攪拌を室温で16時間行った後の混合物を40 mLのDCMで処理した後、 H_2O (30 mL)、15%のクエン酸水溶液(30 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na_2SO_4)させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー(0-5% EtOAc/ヘキサン)で精製することで1.82 g (65%)の表題の化合物を明褐色の油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): 7.85 (d、2H、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、7.52 (d、2H、 $J = 8.8 \text{ Hz}$)、3.59 (s、2H)、1.35 (s、6H)、0.86 (s、9H)、-0.04 (s、6H)。

20

【0647】

c) 4-[2-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニルアミン

【化254】



30

【0648】

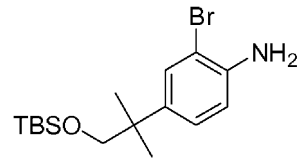
t-ブチル-ジメチル-[2-メチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-プロポキシ]-シラン(この上に示した段階で調製したまま、1.70 g、5.49ミリモル)および10% Pd/C (850 mg、50重量%)を30 mLのEtOAcに入れることで生じさせた室温の混合物を H_2 (バルーン圧)下で6時間攪拌した。そのPd触媒をセライトを用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を受けさせた。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー(5-10% EtOAc/DCM)で精製することで1.43 g (93%)の表題の化合物を明褐色の油として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z): 下記として計算した値: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO Si}$ 、280.2 (M+H)、測定値: 280.4。

40

【0649】

d) 2-プロモ-4-[2-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニルアミン

【化 2 5 5】



【0 6 5 0】

4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、1 . 4 1 g、5 . 0 4 ミリモル) を 2 5 m L の D C M に入れることで生じさせた 0 の溶液に N - プロモスクシニミド (N B S) (8 9 8 m g、5 . 0 4 ミリモル) を 3 分割して 5 分かけてゆっくり加えた。攪拌を室温で 2 時間行った後の混合物を 5 0 m L の E t O A c で処理した後、H₂O (2 × 3 0 m L) そして食塩水 H₂O (2 0 m L) で洗浄した。その有機層を乾燥 (N a₂S O₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (D C M) で精製することで 1 . 5 9 g (8 8 %) の表題の化合物を明黄色の油として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C₁₆H₂₈BrN O S i、3 5 8 . 1 (M + H)、測定値 : 3 5 8 . 4 .

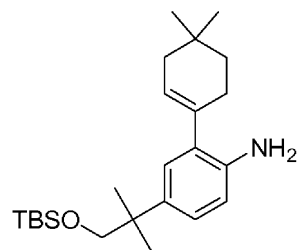
10

【0 6 5 1】

e) 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン

20

【化 2 5 6】



【0 6 5 2】

2 - プロモ - 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、1 . 5 0 g、4 . 1 9 ミリモル)、4 , 4 - ジメチルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸 (1 . 0 9 g、4 . 6 1 ミリモル) および P d (P P h₃)₄ (4 8 4 m g、0 . 4 1 9 ミリモル) を 5 0 m L の 1 , 4 - ジオキサソニルに入れることで生じさせた混合物に N a₂C O₃ 水溶液 (1 6 . 8 m L、3 3 . 5 ミリモル、2 . 0 M) を加えた。その結果として得た混合物を A r 下 9 0 で 1 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、その混合物を 1 5 0 m L の E t O A c で処理した後、H₂O (3 × 3 0 m L) そして食塩水 (3 0 m L) で洗浄した。その有機層を乾燥 (N a₂S O₄) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (5 - 1 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製することで 1 . 4 6 g (9 0 %) の表題の化合物を無色の油として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C₂₄H₄₁N O S i、3 8 8 . 3 (M + H)、測定値 : 3 8 8 . 3 .

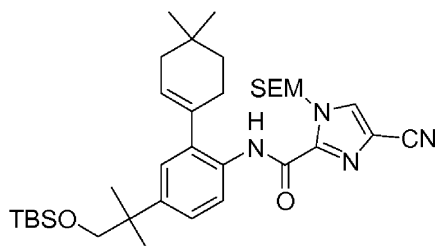
30

40

【0 6 5 3】

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

【化 2 5 7】



【 0 6 5 4】

10

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、1 . 3 7 g、4 . 4 9 ミリモル) およびピリジン (3 6 3 μ L、4 . 4 9 ミリモル) を 1 5 m L の D C M に入れることで生じさせた 0 の混合物に S O C l ₂ (3 2 8 μ L、4 . 4 9 ミリモル) を加えた。攪拌を A r 下 0 で 0 . 5 時間行った後、その結果として得た混合物を室温に温め、そして 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、1 . 4 5 g、3 . 7 4 ミリモル) を 1 5 m L の D C M に入れることで生じさせた 0 の溶液に加えた。攪拌を A r 下 0 で 2 時間行った後の反応物を室温に温めた。1 0 0 m L の E t O A c で処理した後の混合物を H ₂ O (2 0 m L)、1 0 % のクエン酸水溶液 (2 0 m L)、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 0 m L)、そして食塩水 (2 0 m L) で洗浄した。その有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 5 % E t O A c / ヘキサン) で精製することで表題の化合物 (2 . 2 2 g、9 3 %) を明褐色の油として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₃₅ H ₅₆ N ₄ O ₃ S i ₂、6 3 7 . 4 (M + H)、測定値 : 6 3 7 . 2 .

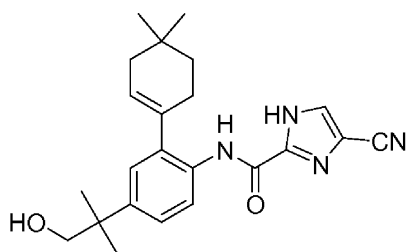
20

【 0 6 5 5】

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

30

【化 2 5 8】



【 0 6 5 6】

40

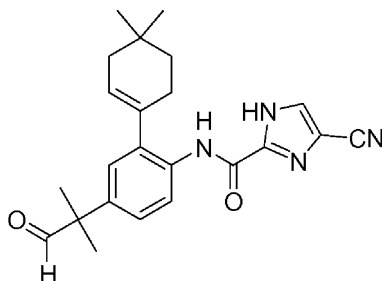
4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、2 . 2 0 g、3 . 4 5 ミリモル) およびフッ化テトラブチルアンモニウムの水和物 (4 . 5 2 g、1 7 . 3 ミリモル) を 2 5 m L の T H F に入れることで生じさせた溶液を 5 0 で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を 1 0 0 m L の E t O A c で処理した後、飽和 N H ₄ C l 水溶液 (2 0 m L)、H ₂ O (2 0 m L)、そして食塩水 (2 0 m L) で洗浄した。その有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 4 % M e O H / D C M) で精製することで表題の化合物 (1 . 2 5 g、9 2 %) を白色の固

50

体として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{23}H_{28}N_4O_2$ 、 $393.2 (M+H)$ 、測定値 : 393.2 。

【0657】

h) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - フェニル] - アミド
【化259】



10

【0658】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、 1.00 g 、 2.55 mmol) および NaHCO_3 (1.07 g 、 12.8 mmol) を 40 mL の DCM に入れることで生じさせた 0 の混合物に Dess - Martin ペリオジナン (periodinane) (Adv. Syn. Chem., 2004, 346, 111-124, 2.16 g 、 5.10 mmol) を加えた。攪拌を 0 で 0.5 時間行った後の反応物を室温に温めて攪拌を 2 時間継続した。その混合物を 100 mL の EtOAc で処理した後、 10% の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 ($2 \times 20\text{ mL}$)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL)、 H_2O (20 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ($0 - 3\% \text{ MeOH} / \text{DCM}$) で精製することで表題の化合物 (876 mg 、 88%) を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{23}H_{26}N_4O_2$ 、 $391.2 (M+H)$ 、測定値 : 391.1 。

20

30

【0659】

i) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル } - アミド

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま、 60.0 mg 、 0.154 mmol) および 2 - メチルスルファニル - エチルアミン (84 mg 、 0.92 mmol) を 2 mL の 1 , 2 - ジクロロエタンに入れることで生じさせた混合物に トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (49.0 mg 、 0.231 mmol) を加えた。攪拌を室温で 3 時間行った後の混合物を EtOAc (40 mL) で処理した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、 H_2O (10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ($1 - 3\% \text{ MeOH} / \text{DCM}$) で精製することで表題の化合物 (45.0 mg 、 63%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($1:1 \text{ CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$; 400 MHz) :

40

8.22 (d, 1 H , $J = 8.6\text{ Hz}$)、 7.78 (s, 1 H)、 7.27 (dd, 1 H , $J = 8.6, 2.0\text{ Hz}$)、 7.14 (d, 1 H , $J = 2.0\text{ Hz}$)、 5.73 (m, 1 H)、 2.77 (s, 2 H)、 2.68 (t, 2 H , $J = 6.3\text{ Hz}$)、 2.55 (t, 2 H , $J = 6.3\text{ Hz}$)、 2.27 (m, 2 H)、 2.06 (m, 2 H)、 1.92

50

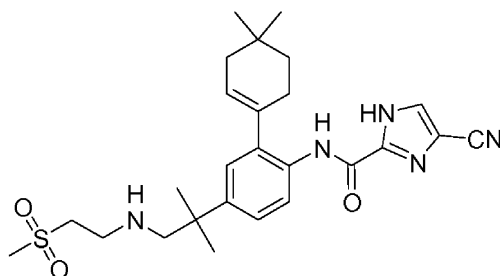
(s、3H)、1.57(t、2H、J = 6.3 Hz)、1.35(s、6H)、1.07(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₆H₃₅N₅O₃S、466.3(M+H)、測定値：466.2。

【0660】

(実施例139)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニル}-アミド

【化260】



10

【0661】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1,1-ジメチル-2-(2-メチルスルファニル-エチルアミノ)-エチル]-フェニル}-アミド(実施例138の段階(i)で調製したまま、38.0mg、0.0816ミリモル)を2mLのDCMと50μLのi-PrOHに入れることで生じさせた室温の溶液にチタン(IV)イソプロポキシド(24.0μL、0.0816ミリモル)を加えた。その混合物を0℃に冷却した後、H₂O₂(18.0μL、0.163ミリモル、H₂O中30重量%)を加えた。攪拌を0℃で0.5時間そして室温で2時間行った後の混合物をEtOAc(50mL)で処理し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)そして食塩水(10mL)で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。その有機層に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(1-3% MeOH/DCM)で精製することで表題の化合物(39.8mg、98%)を白色の固体として得た。¹H-NMR(1:1 CD₃OD/CDCl₃; 400MHz)：8.17(d、1H、J = 8.6 Hz)、7.86(s、1H)、7.27(d、1H、J = 8.6 Hz)、7.14(br s、1H)、5.73(m、1H)、3.12(t、2H、J = 5.9 Hz)、2.99(t、2H、J = 5.9 Hz)、2.86(s、3H)、2.76(s、2H)、2.28(m、2H)、2.07(m、2H)、1.58(t、2H、J = 6.3 Hz)、1.33(s、6H)、1.07(s、6H)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C₂₆H₃₅N₅O₃S、498.3(M+H)、測定値：498.2。

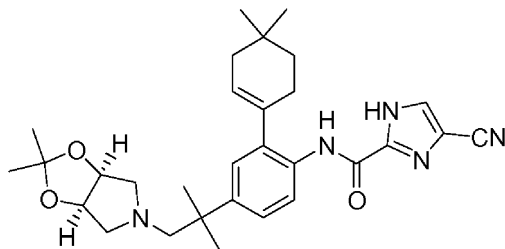
【0662】

(実施例140)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(2,2-ジメチル-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピロール-5-イル)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニル}-アミド

40

【化 2 6 1】



【 0 6 6 3】

10

表題の化合物の調製を4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - フェニル] - アミド (実施例 1 3 8 の段階 (h) で調製したまま、60.0 mg、0.154ミリモル) および 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピロール (Couturier、M. 他、Organic Process Research & Development、2002、6、42 - 48、132 mg、0.924ミリモル) を用いて実施例 1 3 8 の段階 (i) に示した手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 - 3 % MeOH / DCM) で表題の化合物 (49.3 mg、63 %) を白色の固体として得た。¹H - NMR (1 : 1 CD₃OD ; 400 MHz) : 8.13 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、7.98 (s、1 H)、7.32 (dd、1 H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.21 (d、1 H、J = 2.3 Hz)、5.73 (m、1 H)、4.48 (m、2 H)、2.70 (d、2 H、J = 11.4 Hz)、2.59 (s、2 H)、2.31 (m、2 H)、2.08 (m、2 H)、1.98 - 2.04 (m、2 H)、1.59 (t、2 H、J = 6.3 Hz)、1.44 (s、3 H)、1.34 (s、6 H)、1.23 (s、3 H)、1.09 (s、6 H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₃₀H₃₉N₅O₃、518.3 (M + H)、測定値 : 518.3。

20

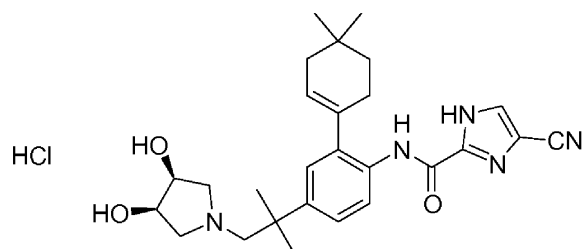
【 0 6 6 4】

(実施例 1 4 1)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - [2 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミドの塩酸塩

30

【化 2 6 2】



40

【 0 6 6 5】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピロール - 5 - イル) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - フェニル } - アミド (実施例 1 4 0 で調製したまま、42.0 mg、0.0811ミリモル) を 2 mL の 1 : 1 1 N HCl / THF に入れることで生じさせた溶液を 80 で 0.5 時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を 40 mL の EtOAc で処理した後、真空下で濃縮することで表題の化合物 (38.8 mg、91 %) を無色の油として得た。¹H - NMR (1 : 1 CD₃OD ; 400 MHz) : 8.29 (d、1 H、J = 8.6 Hz)、8

50

. 00 (s、1H)、7.43 (dd、1H、J = 8.6、2.3 Hz)、7.32 (d、1H、J = 2.3 Hz)、5.77 (m、1H)、4.17 (m、2H)、3.64 (s、2H)、3.31 - 3.37 (m、2H)、2.98 - 3.07 (m、2H)、2.34 (m、2H)、2.09 (m、2H)、1.61 (t、2H、J = 6.3 Hz)、1.51 (s、6H)、1.10 (s、6H)。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 、478.3 (M+H)、測定値 : 478.3

【 0 6 6 6 】

以下の化合物の調製を示す如き実施例に従って実施した :

【 表 3 1 】

実施例 番号	名称	構造	手順 参照	質量 スペクトル
142	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1,1-ジメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例 138の 段階(i)	(ESI、m/z) 下記として計算した値 : $C_{27}H_{35}N_5O_2$ 、462.3 (M+H)、測定値 : 462.3.
143	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-1,1-ジメチル-エチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド		実施例 138の 段階(i)	(ESI、m/z) 下記として計算した値 : $C_{29}H_{38}N_6O_2$ 、503.3 (M+H)、測定値 : 503.3.
144	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1,1-ジメチル-2-チオモルホリン-4-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例 138の 段階(i)	(ESI、m/z) 下記として計算した値 : $C_{27}H_{35}N_5OS$ 、478.3 (M+H)、測定値 : 478.3.

【 0 6 6 7 】

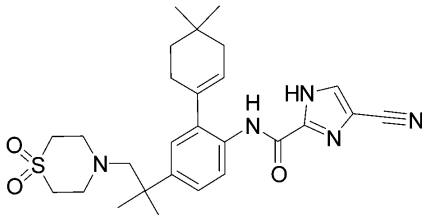
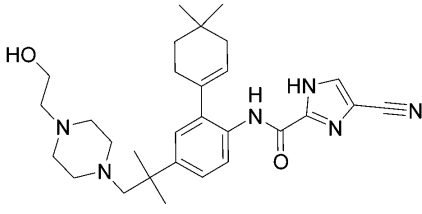
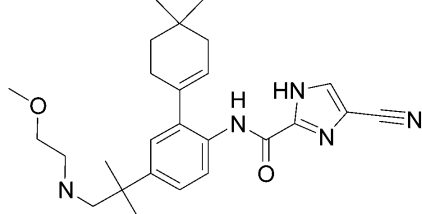
10

20

30

40

【表 3 2】

145	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -チオモルホリン-4-イル)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニル)-アミド		実施例 144, 実施例 139	(ESI, m/z) 下記として計算した値: C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₃ S、51 0.3 (M+H)、 測定値: 510.2	10
146	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1,1-ジメチル-エチル]-フェニル)-アミド		実施例 138の 段階(i)	(ESI, m/z) 下記として計算した値: C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂ 、505. 3 (M+H)、測定値: 505.3.	20
147	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-1,1-ジメチル-エチル]-フェニル)-アミド		実施例 138の 段階(i)	(ESI, m/z) 下記として計算した値: C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ 、450. 3 (M+H)、測定値: 450.2.	30

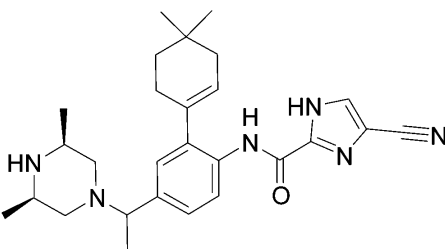
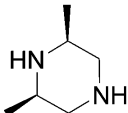
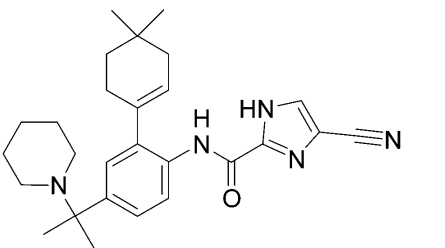
【0668】

以下の実施例の製造を本資料に記述した手順および当技術分野の技術者に公知の他の手順に従って実施した。

【0669】

40

【表 3 3】

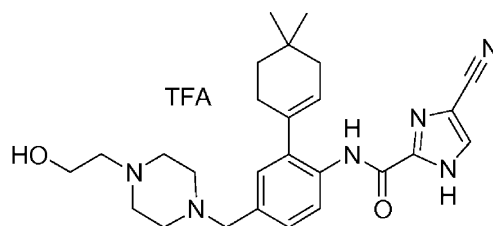
実施例 番号	名称	構造	手順 参照	反応体
148	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例 62の段 階(c); 実施例 138の 段階(i); 実施例 62の段 階(d)	
149	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-メチル-1-ピペリジン-1-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例 14、段 階(e)	ピペリジン

【0670】

(実施例150)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【化263】



【0671】

a) 2-[4-(4-ニトロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-エタノールの臭化水素酸塩

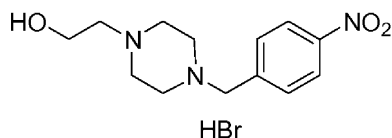
10

20

30

40

【化 2 6 4】



【0 6 7 2】

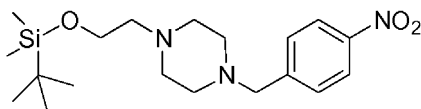
2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール (5 . 1 0 g、3 8 . 4 ミリモル) を E t O H (3 0 m L) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、1 - ブロモメチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (8 . 3 0 g、3 8 . 4 ミリモル) を分割して用いて処理した。その混合物を室温に温めて室温で 3 時間撹拌した。その混合物を濾過し、固体を E t O H で洗淨した後、空気乾燥させることで表題の化合物 (9 . 7 2 g、7 3 %) を白色の固体として得た。質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{13}H_{19}N_3O_3$ 、266.1 (M + H)、測定値 : 266.2 .

10

【0 6 7 3】

b) 1 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン

【化 2 6 5】



20

【0 6 7 4】

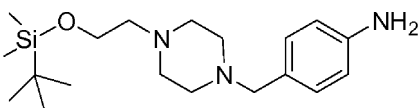
2 - [4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - エタノールの臭化水素酸塩 (この上に示した段階で調製したまま、1 . 0 0 g、2 . 8 9 ミリモル) を D M F (3 m L) に入れることで生じさせた室温の懸濁液をイミダゾール (6 8 8 m g、1 0 . 1 ミリモル) および t - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン (5 6 6 m g、3 . 7 6 ミリモル) で 3 時間処理した。その混合物を E t O A c (5 0 m L) と食塩水 (5 0 m L) の間で分離させることで層分離を起こさせた。その有機層を食塩水 (3 x 4 0 m L) で洗淨した。その水層を一緒にして E t O A c (1 x 5 0 m L) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして M g S O₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を F l a s h M a s t e r 装置に備わっている 5 0 - g I s o l u t e S P E カラムにかけて 5 0 % E t O A c - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (1 . 0 3 g、9 4 %) を淡黄色の油として得たが、これは放置すると固化した。質量スペクトル (E S I、 m/z) : 下記として計算した値 : $C_{19}H_{33}N_3O_3Si$ 、380.2 (M + H)、測定値 : 380.2 .

30

【0 6 7 5】

c) 4 - { 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - フェニルアミン

【化 2 6 6】



40

【0 6 7 6】

1 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン (この上に示した段階で調製したまま、2 7 9 m g、0 . 7 3 5 ミリモル) を M e O H (4 m L) と水 (4 m L) に入れることで生じさせた溶液を固体状 N H₄ C l (3 9 3 m g、7 . 3 5 ミリモル) および Z n 粉末 (2 4 0 m g、3 . 6 7 ミリモル) で処理した。その混合物を 5 0 で 2 時間そして室温で 1 6 時間撹拌した。そ

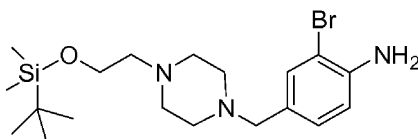
50

の混合物を E t O A c と水の間で分離させた。層分離を実施した後、その水層に E t O A c を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして M g S O ₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を F l a s h M a s t e r 装置に備わっている 20 - g I s o l u t e S P E カラムにかけて E t O A c を用いて精製することで表題の化合物 (204 m g、79%) を黄色の固体として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₉ H ₃₅ N ₃ O S i、350.3 (M + H)、測定値 : 350.2.

【 0677 】

d) 2 - ブロモ - 4 - { 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - フェニルアミン
【 化 267 】

10



【 0678 】

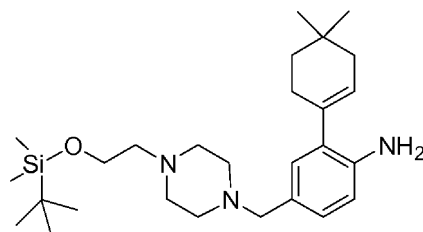
4 - { 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、204 m g、0.582 ミリモル) を C H ₃ C N (6 m L) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、N B S を C H ₃ C N 中の溶液 (6 m L) として滴下することで処理した。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を E t O A c で取り上げた後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。その有機層を M g S O ₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を F l a s h M a s t e r 装置に備わっている 20 - g I s o l u t e S P E カラムにかけて 25 - 50% E t O A c - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (80.9 m g、32%) をホフホワイトの固体として得た。質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₉ H ₃₄ N ₃ O S i B r、428.2 / 430.2 (M + H)、測定値 : 428.1 / 430.0.

20

【 0679 】

e) 4 - { 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン
【 化 268 】

30



40

【 0680 】

2 - ブロモ - 4 - { 4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、305 m g、0.712 ミリモル) を D M E (15 m L) に入れることで生じさせた溶液を L i C l (36.2 m g、0.854 ミリモル)、4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン (202 m g、8.54 ミリモル) および N a ₂ C O ₃ 水溶液 (2.85 m L、5.69 ミリモル、2.0 M) で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを A r 下に置き、P d (P P h ₃) ₄ (82.2 m g、0.0712 ミリモル) で処理した後、80 に 21 時間加熱した。その混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物を E t

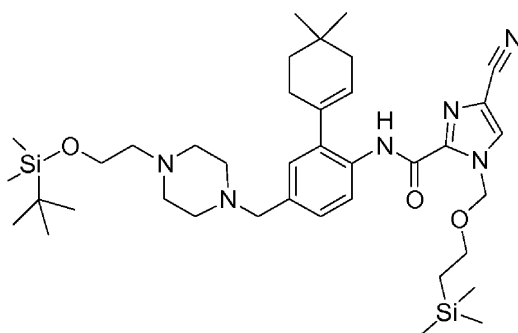
50

OAc (60 mL) と水 (60 mL) の間で分離させた。層分離を実施した後、その有機層を食塩水 (1 x 20 mL) で洗浄した。その水層を一緒にして EtOAc (2 x 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして MgSO₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を Flash Master 装置に備わっている 20 - g Isolute SPE カラムにかけて 50% EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (233 mg、72%) を明黄褐色のガラス状固体として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₂₇H₄₇N₃O₂Si、458.4 (M+H)、測定値 : 458.1。

【0681】

f) 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - {4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド

【化269】



【0682】

4 - {4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、233 mg、0.590 ミリモル) を CH₂Cl₂ (10 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、188 mg、0.610 ミリモル)、PyBrOP (332 mg、0.713 ミリモル) および DIEA (177 μL、1.02 ミリモル) で 1 時間処理した。その混合物を CH₂Cl₂ (40 mL) で希釈した後、水 (1 x 30 mL) そして飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 x 30 mL) で洗浄した。その水層を一緒にして CH₂Cl₂ (1 x 30 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして MgSO₄ で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を Flash Master 装置に備わっている 20 - g Isolute SPE カラムにかけて 10 - 25% EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (223 mg、62%) をホフワイトの固体として得た。質量スペクトル (ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C₃₈H₆₂N₆O₃Si₂、707.4 (M+H)、測定値 : 707.4。

【0683】

g) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 {2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル} - アミドのトリフルオロ酢酸塩

4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - {4 - [2 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル} - 2 - (4, 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - フェニル] - アミド (78.0 mg、0.110 ミリモル) を DMF (2 mL) に入れることで生じさせた懸濁液を 60 に加熱した後、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) の一水和物 (144 mg、0.552 ミリモル) で処理した。その混合物

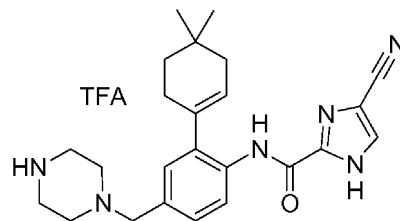
を60 で16時間攪拌し、EtOAc (60 mL) で希釈した後、食塩水 (3 x 40 mL) で洗浄した。その水層と一緒にEtOAc (1 x 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層と一緒にMgSO₄で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をRP-HPLC (C18) にかけて0.1% TFA/H₂O中10から80%のCH₃CNに25分かけて至らせて精製することで表題の化合物 (59.1 mg、93%) を白色の固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD; 400 MHz): 8.27 (d、1H、J = 8.8 Hz)、8.03 (s、1H)、7.34 (dd、1H、J = 8.8、2.8 Hz)、7.27 (d、1H、J = 2.8 Hz)、5.81 - 5.75 (m、1H)、3.90 - 3.81 (m、4H)、3.44 - 3.25 (br s、4H)、3.23 - 3.16 (m、2H)、3.10 - 2.85 (br s、4H)、2.38 - 2.29 (m、2H)、2.14 - 2.06 (m、2H)、1.66 - 1.58 (m、2H)、1.11 (s、6H)。質量スペクトル (ESI、m/z): 下記として計算した値: C₂₆H₃₄N₆O₂、463.3 (M+H)、測定値: 463.2。

【0684】

(実施例151)

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

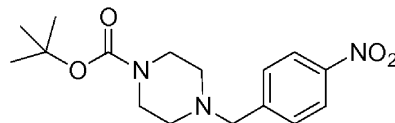
【化270】



【0685】

a) 4-(4-ニトロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

【化271】



【0686】

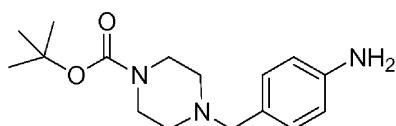
ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル (1.90 g、10.2ミリモル) およびトリエチルアミン (1.55 mL、11.1ミリモル) をCH₃CN (9 mL) に入れることで生じさせた溶液に1-ブロモメチル-4-ニトロ-ベンゼン (2.00 g、9.26ミリモル) をCH₃CN (15 mL) 中の溶液として用いた処理を室温で20分間受けさせた。その混合物に濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をCH₂Cl₂ (20 mL) で取り上げた後、水 (1 x 20 mL) で洗浄した。その水層にCH₂Cl₂ (2 x 20 mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層と一緒に水 (1 x 40 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をFlashMaster装置に備わっている50-g Isolute SPEカラムにかけて10-25% EtOAc-ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (2.82 g、95%) を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI、m/z): 下記として計算した値: C₁₆H₂₃N₃O₄、322.2 (M+H)、測定値: 321.9。

【0687】

b) 4-(4-アミノ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステ

ル

【化 2 7 2】



【0 6 8 8】

4 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2 . 8 2 g 、 8 . 7 7 ミリモル) の溶液に水添を 5 % P d / C カートリッジが備わっている H - C u b e 装置を用いて下記の条件下で受けさせた : 流量 = 1 m L / 分、カラム加熱温度 = 3 0 、 H ₂ 圧 = 4 0 バール。反応を完了させる目的で前記材料を前記カラムに更に 2 回通した。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を F l a s h M a s t e r 装置に備わっている 5 0 - g I s o l u t e S P E カラムにかけて 2 5 - 5 0 % E t O A c - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (1 . 7 0 g 、 6 7 %) を黄色の固体として得た。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ 、 2 9 2 . 2 (M + H) 、測定値 : 2 9 2 . 1 .

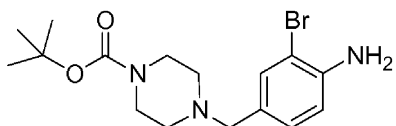
10

【0 6 8 9】

c) 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【化 2 7 3】

20



【0 6 9 0】

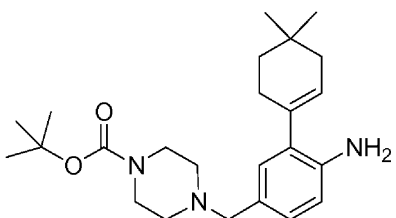
表題の化合物の調製を 4 - (4 - アミノ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 5 0 の段階 (d) に記述したようにして実施した。質量スペクトル (A P C I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₁₆ H ₂₄ N ₃ O ₂ B r 、 3 7 0 . 1 / 3 7 2 . 1 (M + H) 、測定値 : 3 7 0 . 3 / 3 7 2 . 0 .

30

【0 6 9 1】

d) 4 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【化 2 7 4】



40

【0 6 9 2】

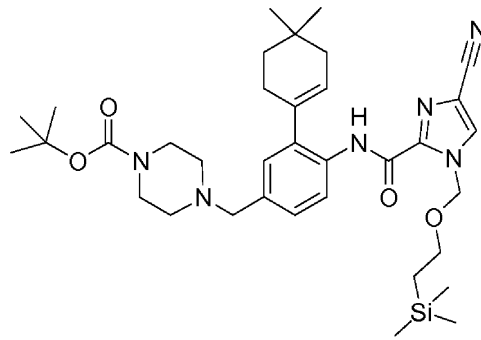
表題の化合物の調製を 4 - (4 - アミノ - 3 - ブロモ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 5 0 の段階 (e) に記述したようにして実施した。質量スペクトル (E S I 、 m / z) : 下記として計算した値 : C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₂ 、 4 0 0 . 3 (M + H) 、測定値 : 4 0 0 . 1 .

【0 6 9 3】

e) 4 - [4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘ

50

キソ - 1 - エニル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル
【化 2 7 5】



10

【0694】

表題の化合物の調製を 4 - [4 - アミノ - 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 150 の段階 (f) に記述したようにして実施した。質量スペクトル (A P C I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{35}H_{52}N_6O_4Si$ 、649.4 (M + H)、測定値 : 649.2.

【0695】

f) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [2 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 表題の化合物の調製を 4 - [4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } 3 - (4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 150 の段階 (g) に記述したようにして実施した。 1H - NMR (CD_3OD ; 400 MHz) : 8.31 - 8.23 (m、1 H)、8.03 (s、1 H)、7.37 - 7.29 (m、1 H)、7.29 - 7.23 (m、1 H)、5.81 - 5.74 (m、1 H)、3.85 (s、2 H)、3.39 - 3.28 (m、4 H)、3.04 - 2.85 (m、4 H)、2.38 - 2.27 (m、2 H)、2.14 - 2.03 (m、2 H)、1.66 - 1.56 (m、2 H)、1.11 (s、6 H) . 質量スペクトル (E S I、m / z) : 下記として計算した値 : $C_{24}H_{30}N_6O$ 、419.3 (M + H)、測定値 : 419.1.

20

30

【0696】

I V . 結果

蛍光偏光競合免疫測定法

合成 C S F - 1 R₅₅₅₋₅₆₈ ペプチド (S Y E G N S Y T F I D P T Q) を用いて化合物がチロシンの C S F - 1 R 燐酸化を阻害する度を測定する目的で蛍光偏光競合免疫測定法を用いた。この検定を黒色の 96 穴マイクロプレート (カタログ番号 42 - 000 - 0117、Molecular Devices、Sunnyvale、CA) を用いて実施した。各穴に 5 μ L の化合物 (4 % の DMSO に入れた) を入れて、これを検定用緩衝液 [100 mM HEPES (ヒドロキシエチルピペラジンエチルスルホン酸ナトリウム)、pH 7.5、1 mM DTT (ジチオトレイトール)、0.01 % Tween - 20) 中 3.5 nM の C S F - 1 R と 25 mM の $MgCl_2$ (2 μ L) および検定用緩衝液中 1540 μ M のペプチド (2 μ L) と一緒にして混合した。検定用緩衝液中 10 mM の ATP を 1 μ L 添加することでキナーゼ反応を開始させた。10 μ L の反応混合物中の最終濃度は 100 mM の HEPES (pH 7.5)、1 mM の DTT、0.01 % の Tween - 20、2 % の DMSO、308 μ M の S Y E G N S Y T F I D P T Q、1 mM の ATP、5 mM の $MgCl_2$ および 0.7 nM の C S F - 1 R であった。正および負対照の穴を各プレートに含め、その場合には、検定用緩衝液中 4 % の DMSO を当該化合物

40

50

物の代わりに用い、加うるに、正対照の穴には反応開始前に 50 mM の EDTA (エチレンジアミンテトラ酢酸) を 1.2 μ L 入れた。

【0697】

前記プレートにカバーを付けた後、室温で 80 分間インキュベートした。50 mM の EDTA を 1.2 μ L 添加することで反応を停止させた。次に、各穴に 10 X の抗 - ホスホチロシン抗体と 10 X の PTK グリーントレーサーと FP 希釈用緩衝液がそれぞれ 1 : 1 : 3 の混合物 (カタログ番号 P2837、Invitrogen、Carlsbad、CA) を 10 μ L 入れた。前記プレートにカバーを付け、室温で 30 分間インキュベートした後、蛍光偏光を Analyst プレートリーダー (Molecular Device) で読み取った。装置の設定は下記であった: 485 nm の励起、530 nm の発光、505 nm のカットオフフィルター; Z 高: 穴の中央部; g ファクター: 0.93。このような条件にすると正および負対照が示した蛍光偏光値はそれぞれ約 290 および 160 であり、それらを用いて CSF - 1 R 反応の 100 % および 0 % 阻害を定義した。報告する IC₅₀ 値は少なくとも 3 回行った実験の中の 3 実験の平均である。

10

【0698】

CSF - 1 誘発骨髄由来マクロファージ検定

FCS を 10 % と組換え型マウス CSF - 1 を 50 ng / ml 補充しておいたアルファ - MEM を細菌学用皿に入れてその中でマウス骨髄を培養することを通してマクロファージを得る。6 日目にマクロファージを皿から脱離させ、洗浄した後、FCS (ウシ胎仔血清) 含有量が 10 % のアルファ - MEM に入れて細胞数が 1 mL 当たり 0.05 百万個になるように再懸濁させる。細胞懸濁液を 96 穴培養プレートに穴 1 個当たり 100 μ L になるように分配する。穴に CSF - 1 を 15 ng / ml とインドメタシンを 3 μ M と試験化合物の一連の希釈液を 3 X の量で入れておいた培地を 50 μ L 添加することによるさらなる補充を受けさせる。その細胞を 37 度において 5 % の CO₂ 下で 30 時間培養する。最後の 6 時間の間に培養物にプロモデオキシウリジン (BrdU) の 1 : 500 希釈液を入れておいた培地を追加的に 30 μ L 用いた補充を受けさせる。この培養期間が終了した時点で前記プレートを 1000 RPM で 1 分間回転させた後、培地をピペットで 130 μ L 除去して代わりに 150 μ L の定着液を入れて室温に 1 時間置く。次に、その定着液を前記プレートから除去した後、そのプレートを空気乾燥させる。その定着させて乾燥させた細胞の中に取り込まれている BrdU を特異的 ELISA を用いて量化する。

20

30

【0699】

表 1 に、本発明の代表的化合物が示した検定結果を示す。

【表 3 4】

表 1

実施例	1 nM c-fms; ペプチドPi 検定 – IC-50 (μ M)	mCSF誘発増殖 BMDM (マウス) – IC-50 (μ M)	
1	0.0047	0.0579	10
2	0.0329	N/A	
3	0.0061	0.077	
4	0.0124	>0.3	20
5	0.0317	>0.15	
6	0.0086	0.0239	
7	0.0027	>0.05	30
8	0.0059	>0.3	
9	0.079	N/A	40
10	0.0017	0.0246	

【表 3 5】

11	>0.06	N/A	
12	0.0044	0.0442	
			10
13	0.008	>0.3	
14	0.0093	0.059	
15	0.0011	0.0058	20
16	0.0033	0.0085	
17	0.0014	0.005	
			30
18	0.0018	0.0148	
19	0.0072	0.04 0.0113	
20	0.00044	0.0047 0.0048	40
21	0.0026 0.0017	0.0119	

【表 3 6】

22	0.00094	0.0143	10
		0.02	
		0.0129	
23	0.0029 0.0051	0.0033	10
		0.0031	
		0.0033	
24	0.0012	0.0072	
25	0.00774	0.1014	20
		0.0059	
		0.0049	
26	0.0032 0.0037 0.0036	0.04613	
		0.046	
		0.0059	
27	0.0045	0.085	30
		0.042	
28	0.0094	0.0394	
29	0.0029	0.0317	
30	0.0056	0.0226	40
31	0.0026	0.0209	

【表 3 7】

32	0.0128	0.0482	
33	>0.06	N/A	10
34	0.373	N/A	
35	>0.5	N/A	
36	>0.5	N/A	20
37	~0.3	N/A	
38	>0.06	N/A	30
39	>0.06	N/A	
40	0.0279	N/A	
41	0.0082	0.3205	40
42	0.00143	0.0027 0.0012	

【表 3 8】

43	N/A	N/A	
44	0.0046	0.01636 0.0146	10
45	0.0006	0.0032	
46	0.0025	>0.3	
47	0.0015	0.03388	20
48	0.0039 0.0053	>0.1 >1	
49	0.026	>0.3	
50	0.06	N/A	30
51	0.0362	N/A	
52	0.0056 0.0008	0.001 0.0033	40
53	0.0029	>0.1	

【表 3 9】

54	0.0024	>0.1	
	0.05@0.002-2		
55	(10 nM c-fms オー ト-Pi検定- IC-50)	N/A	10
60	0.0008	0.0026	
61	0.0019	0.024	
62	0.00088	0.0057	20
63	0.00069	0.0087	
64	0.00093	0.2	
			30
65	N/A	0.0081	
66	0.0039	0.044	
67	0.0013	0.018	40
68	0.0016	0.0093	

【表 4 0】

69	0.00051	0.0019	
70	0.14	>0.3	
			10
71	0.033	>0.3	
72	0.019	>0.2	
73	0.0088	>0.3	
			20
74	0.0015	0.0065	
75	0.0017	0.013	
			30
76	0.00068	0.068	
77	0.0013	0.0078	
78	N/A	0.0081	
			40
79	0.002	0.023	

【表 4 1】

80	0.0012	0.013	
138	0.0013	0.016 0.021	
139	0.0016	0.016 0.019	10
140	>0.1	0.031	
141	0.018	0.0019	20
142	0.008	0.057	
143	0.0057	0.029	
144	0.036	>0.1	30
145	0.0035	0.02	
146	0.002	0.017	
147	0.00064	0.012 0.018 0.0091	40

【表 4 2】

148	0.0017	N/A	
149	0.0015	0.011	
		0.016	10
150	0.00075	0.0098	
		0.013	
151	0.00082	0.0084	
		0.012	

【 0 7 0 8 】

表 1 中の用語 “ N / A ” は “ 入手不能 ” を意味する。

20

【 0 7 0 9 】

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

【 0 7 1 0 】

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 D 207/34	(2006.01)	C 0 7 D 207/34	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 235/24	(2006.01)	C 0 7 D 235/24	
C 0 7 D 307/68	(2006.01)	C 0 7 D 307/68	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	

(72)発明者 バレンティン, シエリー・ケイ

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

(72)発明者 チエン, ジンシエング

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

(72)発明者 デスジャーレイス, レネー・ルイーズ

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

(72)発明者 メーガラ, サナス・ケイ

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

(72)発明者 ウォール, マーク

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

(72)発明者 ウイルソン, ケネス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19063メディア・バリープレイス119

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第2004/096795(WO, A1)

米国特許出願公開第2005/0131022(US, A1)

米国特許出願公開第2005/0113566(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P 1/00 - 43/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

MARPAT(STN)