

(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 1

<b>C07D 233/90</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 233/90	C S P C
<b>A61K 31/4164</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4164	
<b>A61K 31/541</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/541	
<b>A61K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/5377	
<b>A61K 31/496</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 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) 國際出願番号 PCT/US2007/066864  
 (87) 國際公開番号 WO2007/124318  
 (87) 國際公開日 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・ファーマシユーチカ・ナーム  
 ローゼ・フエンノートシャツブ  
 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  
 0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

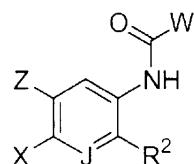
(54) 【発明の名称】 c - f m s キナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



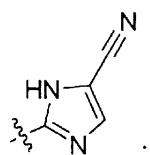
I

10

[式中、

Wは、

【化 1 3】



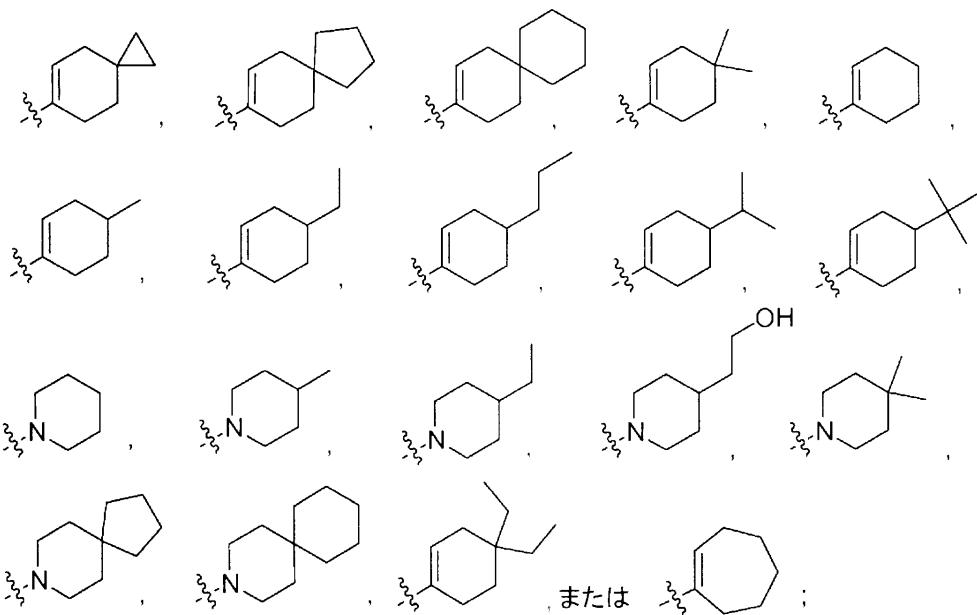
-----

20

であり；

$R^2$ は

【化14】



10

20

であり；

$Z$ は、Hであり；

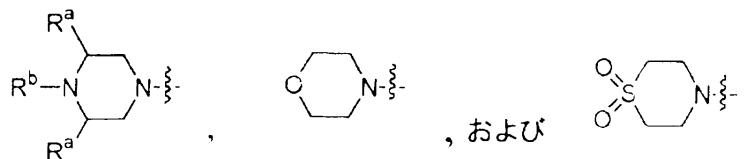
$J$ は、C HまたはNであり；

$X$ は、- C<sub>(1-6)</sub>アルキル  $R^1$ またはプロペニル -  $N A^1 A^2$ であり；かつ

$R^1$ は、- S - C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキル、- S - C H<sub>2</sub> - 4 - メトキシフェニルまたは

$N A^1 A^2$ であり、かつ  $A^1$ と  $A^2$ はこれらの結合している窒素と一緒にになって

【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<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；そして

$R^b$ は、- C<sub>(1-4)</sub>アルキル - OH、- C<sub>(1-4)</sub>アルキル - O - C<sub>(1-4)</sub>アルキル、- C<sub>(1-4)</sub>アルキル - C(O)O - C<sub>(1-4)</sub>アルキル、- C<sub>(1-4)</sub>アルキル C(O)OHまたは- C<sub>(1-4)</sub>アルキル C(O)ONaである]

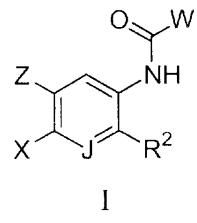
で表される化合物または該化合物の溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは製薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式I

40

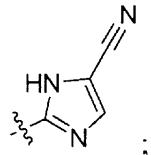
【化61】



[式中、

Wは、

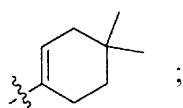
【化62】



であり；

R<sup>2</sup>は、

【化63】



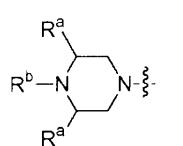
であり；

Zは、Hであり；

Jは、CHまたはNであり；

Xは、-C<sub>(1-6)</sub>アルキルR<sup>1</sup>であり；かつR<sup>1</sup>は、

【化64】



であり；かつ

R<sup>a</sup>は、HまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；そしてR<sup>b</sup>は、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-OH、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-C(O)-O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルC(O)OHまたは-C<sub>(1-4)</sub>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3】

JがCHであり；

Xが-C<sub>(1-4)</sub>アルキルR<sup>1</sup>であり；かつR<sup>1</sup>が

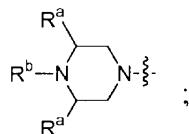
10

20

30

40

## 【化 6 5】



であり；かつ

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

請求項2記載の化合物。

## 【請求項4】

10

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】

20

## 【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-fms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'-三磷酸塩(ATP)から末端の磷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を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。

30

## 【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磷酸化するキナーゼ（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磷酸化するキナーゼ（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。

40

## 【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磷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”）

50

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。IGF-1Rの過剰発現は乳癌に関係している。

【0007】

血小板由来増殖因子（“PDGF”）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PDGFR、幹細胞因子受容体（c-kit）およびc-fms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。

【0008】

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

10

【0009】

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エンである血管内皮増殖因子（“VEGF”）を多量に産生する。VEGFの公知受容体はVEGFR-1（Flt-1）、VEGFR-2（KDR）、VEGFR-3（Flt-4）と表示される。関連した群の受容体であるtie-1およびtie-2キナーゼが血管内皮および造血細胞内で同定された。VEGF受容体は脈管形成および血管新生に関係している。

【0010】

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24種類以上同定されかつ11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

【0011】

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

【0012】

【特許文献1】米国特許第6,383,790号

30

【特許文献2】米国特許第6,346,625号

【特許文献3】米国特許第6,235,746号

【特許文献4】米国特許第6,100,254号

【特許文献5】PCT国際出願WO 01/47897

【特許文献6】PCT国際出願WO 00/27820

【特許文献7】PCT国際出願WO 02/068406

【発明の開示】

【0013】

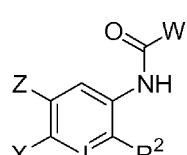
発明の要約

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

40

【0014】

【化1】



I

50

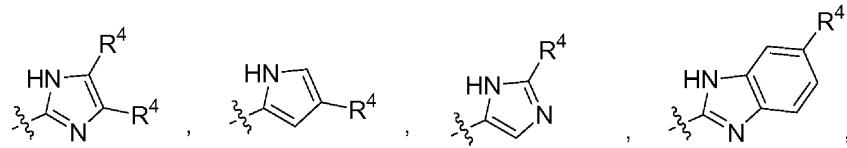
## 【0015】

[式中、

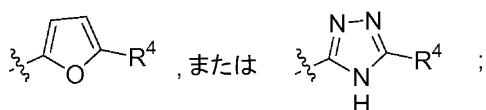
Wは、

## 【0016】

【化2】



10



## 【0017】

であり；かつ

各R<sup>4</sup>は、独立して、H、F、C<sub>1</sub>、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>CR<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつR<sup>d</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；

20

R<sup>e</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；R<sup>f</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-3)</sub>アルキルであり；そしてR<sup>g</sup>は、H、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>は、シクロアルキル、スピロ置換シクロアルケニル、ヘテロシクリル、スピロ置換ピペリジニル、チオフェニル、ジヒドロスルホノピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニルであり、これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C<sub>(1-3)</sub>アルキルおよびC<sub>(1-4)</sub>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<sub>3</sub>であり；

Jは、CHまたはNであり；

30

Xは、-C<sub>(1-6)</sub>アルキルR<sup>1</sup>、アルケニル、プロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CH=C<sub>H-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup></sub>（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<sub>(1-4)</sub>アルキルR<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup>または-CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール--C<sub>(1-4)</sub>アルキル-R<sup>1</sup>であり；かつ

R<sup>1</sup>は、-CN、-SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-S-C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-S-CH<sub>2</sub>-4-メトキシフェニル、-OC<sub>(1-4)</sub>アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、

-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>(1-4)</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub>、-NR<sub>a</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、2-メチルピリジル、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-NA<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OCOR<sup>a</sup>または-CH<sub>2</sub>OCOC<sub>H</sub><sub>3</sub>であり；

A<sup>1</sup>は、Hまたは-C<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

A<sup>2</sup>は、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub>アルキル、ピリジル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキルであるか；あるいは

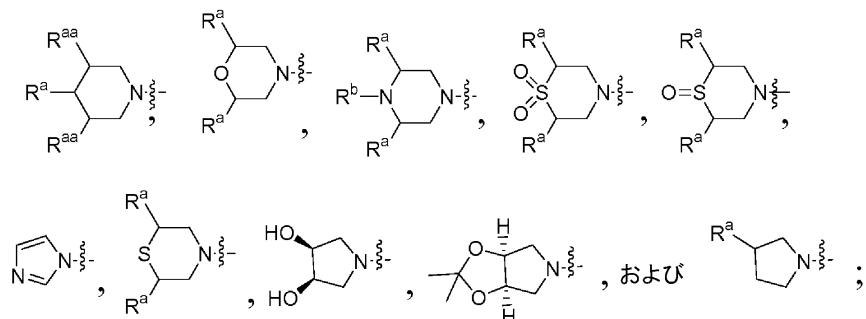
40

50

A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【0018】

【化3】



10

【0019】

から選択される複素環式環を形成していてもよい；かつ

R<sup>a</sup>は、HまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

R<sup>a</sup><sup>a</sup>は、HまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

R<sup>b</sup>は、H、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、アルコキシエーテル、-C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-OH、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-C(O)O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルC(O)OH、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルC(O)ONaまたは-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；そして

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup><sup>a</sup>は、独立して、-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-OC(O)C<sub>(1-4)</sub>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。

【0020】

本明細書および本出願の全体に渡って、例えば-C<sub>(1-4)</sub>アルキルR<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup>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よいと理解する。

30

【0021】

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。

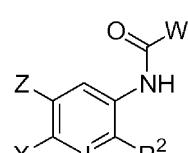
【0022】

発明の詳細な記述

本発明は式I：

【0023】

【化4】



40

I

【0024】

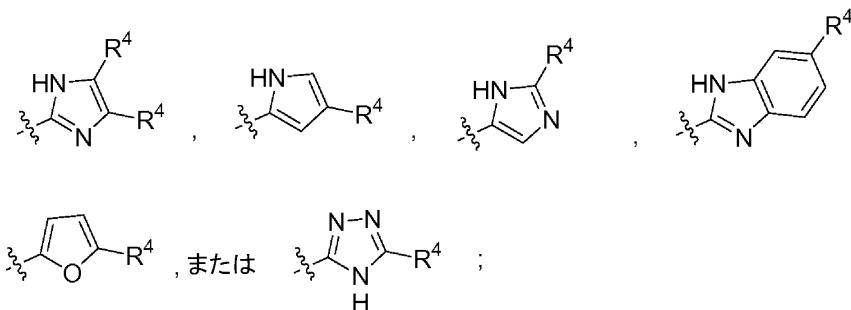
[式中、

Wは、

【0025】

50

## 【化5】



10

## 【0026】

であり；かつ

各R<sup>4</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC(1-4)アルキル、SO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、SO<sub>2</sub>CR(1-4)アルキル、-C(1-3)アルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつR<sup>d</sup>は、Hまたは-C(1-3)アルキルであり；

R<sup>e</sup>は、Hまたは-C(1-3)アルキルであり；

R<sup>f</sup>は、Hまたは-C(1-3)アルキルであり；そして

R<sup>g</sup>は、H、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>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）；

Zは、H、FまたはCH<sub>3</sub>であり；

Jは、CHまたはNであり；

Xは、-C(1-6)アルキルR<sup>1</sup>(-CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>および-C(C(1-4)アルキル)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>を包含)、アルケニル（プロペニルを包含）、プロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>（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<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup>または-CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール-C(1-4)アルキル-R<sup>1</sup>であり；かつ

R<sup>1</sup>は、-CN、-SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-S-C(O)C(1-4)アルキル(-S-C(O)CH<sub>3</sub>を包含)、-S-CH<sub>2</sub>-4-メトキシフェニル、-OC(1-4)アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>を包含)、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>(-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を包含)、-NHCOR<sup>a</sup>(-NHCOCH<sub>3</sub>を包含)、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C(1-4)アルキル)<sub>2</sub>(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を包含)、-NHC(=O)N(H<sub>2</sub>O)、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub>、-NR<sub>a</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

20

30

40

50

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

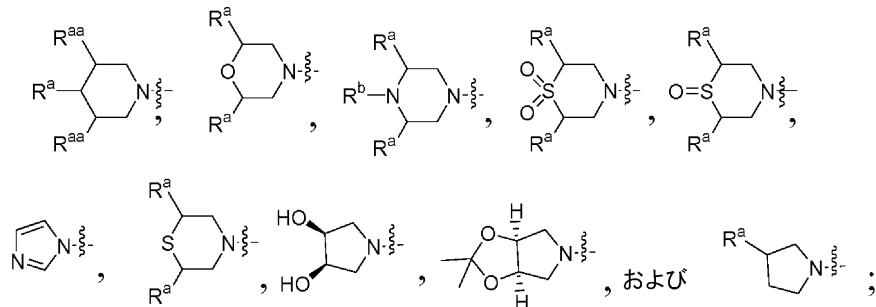
$\text{A}^1$  は、H または  $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキルであり；

$\text{A}^2$  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

$\text{A}^1$  と  $\text{A}^2$  がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【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

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

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

$\text{R}^b$  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- $\text{O}-\text{H}$  ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル- $\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$  を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{H}$  ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$  を包含)、 $-\text{C}_{(1-4)}$  アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{ONa}$  ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{ONa}$  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

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^{4-a}$  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】

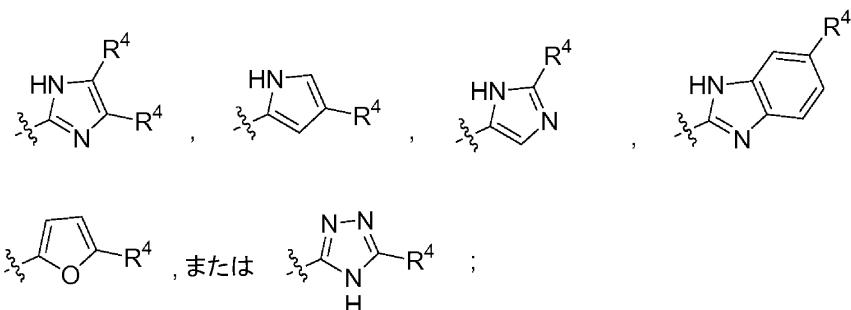
10

20

30

40

## 【化7】



10

## 【0032】

であり；かつ

各R<sup>4</sup>が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC(1-4)アルキル、SO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、SO<sub>2</sub>CR<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつ

R<sup>d</sup>がHまたは-C(1-3)アルキルであり；

R<sup>e</sup>がHまたは-C(1-3)アルキルであり；

R<sup>f</sup>がHまたは-C(1-3)アルキルであり；そして

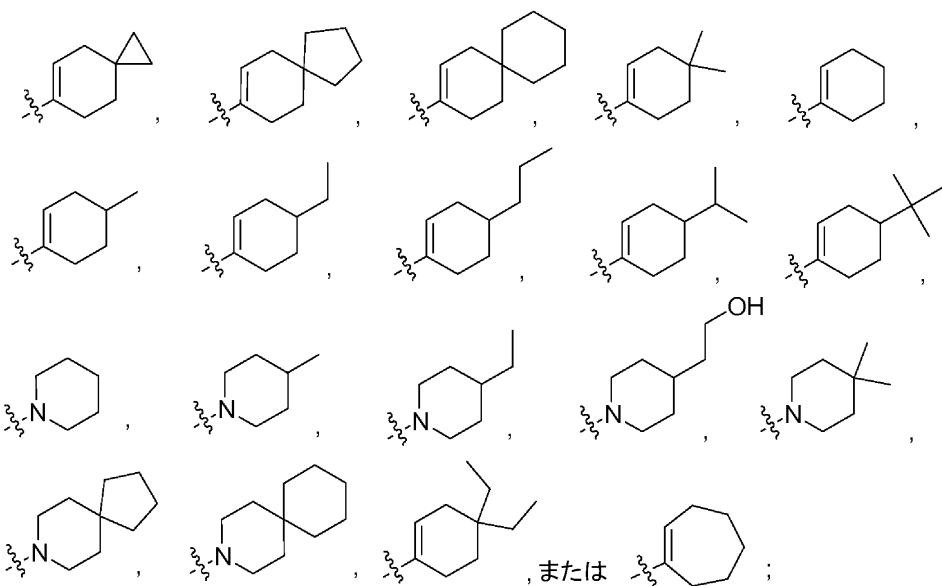
R<sup>g</sup>がH、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>が

20

## 【0033】

## 【化8】



30

## 【0034】

であり；

40

ZがH、FまたはCH<sub>3</sub>であり；

JがCHまたはNであり；

Xが-C(1-6)アルキルR<sup>1</sup>、アルケニル、プロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(1-4)アルキルR<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup>または-CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール-C(1-4)アルキル-R<sup>1</sup>であり；かつ

R<sup>1</sup>が-CN、-SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SOC(1-4)アルキル、-S-CH<sub>2</sub>-4-メトキシフェニル、-OC(1-4)アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C(1-4)アルキル)<sub>2</sub>、-

50

NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub>、-NR<sub>a</sub>C<sub>H</sub><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、-OCOCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>OOCCH<sub>3</sub>であり；

A<sup>1</sup>がHまたは-CH<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

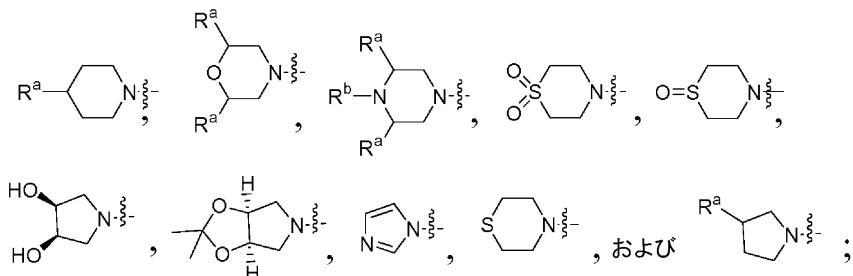
A<sup>2</sup>が-CH<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub>アルキル、ピリジル、2-メチルピリジルまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキルであるか；あるいは

A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【0035】

【化9】

10



【0036】

から選択される複素環式環を形成していくてもよく；かつ

20

R<sup>a</sup>がHまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

R<sup>b</sup>がH、-CH<sub>(1-4)</sub>アルキル、アルコキシエーテル、-C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-OH、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキル-C(O)O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルC(O)OH、-C<sub>(1-4)</sub>アルキルC(O)ONaまたは-CH<sub>2</sub>C(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；そして

R<sup>3</sup>およびR<sup>4a</sup>が独立して-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、OC(O)C<sub>(1-4)</sub>アルキルまたは-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。

30

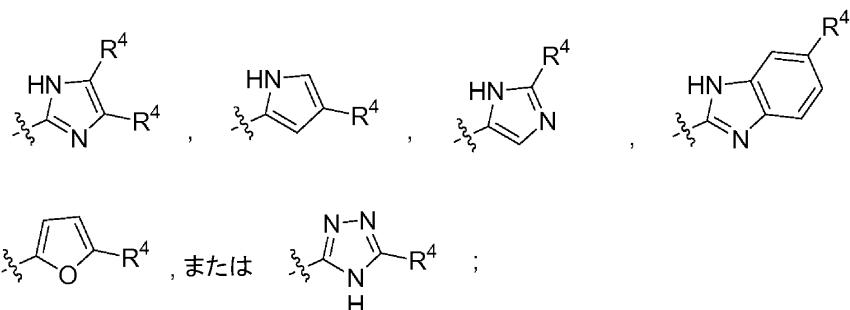
【0037】

式Iで表される他の好適な化合物は、

Wが

【0038】

【化10】



【0039】

であり；かつ

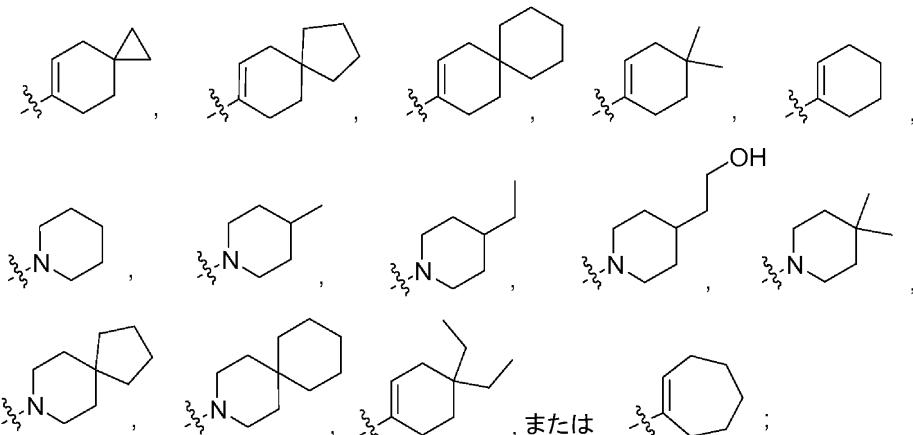
各R<sup>4</sup>が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SOC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-3)</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつ

50

R<sup>d</sup> が H または - C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；  
 R<sup>e</sup> が H または - C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；  
 R<sup>f</sup> が H または - C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；そして  
 R<sup>g</sup> が H、- CH<sub>2</sub>OH または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH であり；  
 R<sup>2</sup> が

【0040】

【化11】



10

20

【0041】

であり；

Z が H、F または CH<sub>3</sub> であり；

J が CH または N であり；

X が - C<sub>(1-5)</sub> アルキル R<sup>1</sup>、アルケニル、プロペニル - NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- CH = CH - CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- C<sub>(1-4)</sub> アルキル R<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup> または - CH<sub>2</sub> - ヘテロアリール - C<sub>(1-4)</sub> アルキル - R<sup>1</sup> であり；かつ

R<sup>1</sup> が - CN、- SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- SOC<sub>(1-4)</sub> アルキル、- S - CH<sub>2</sub> - 4 - メトキシフェニル、- OC<sub>(1-4)</sub> アルキル NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- NHCOCH<sub>3</sub>、- CONH<sub>2</sub>、- CONH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>(1-4)</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- NHCONH<sub>2</sub>、- NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- NHCOCONH<sub>2</sub>、- NR<sub>a</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、- OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> または - CH<sub>2</sub>OCCOCH<sub>3</sub> であり；

A<sup>1</sup> が H または - C<sub>(1-4)</sub> アルキル であり；

A<sup>2</sup> が - C<sub>(1-4)</sub> アルキル、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、- COR<sup>a</sup>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub> アルキル、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub> アルキル、ピリジル、2 - メチルピリジル または - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> アルキル であるか；あるいは

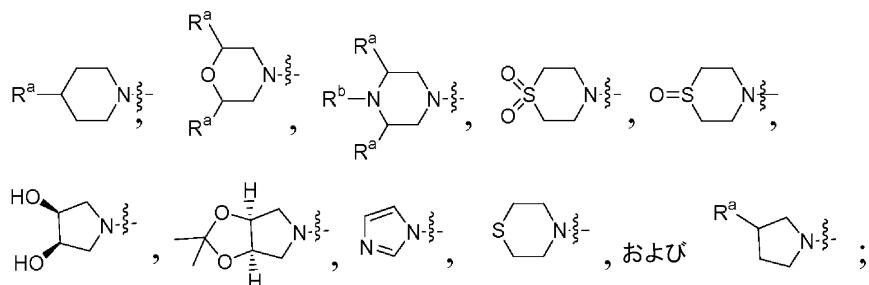
A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【0042】

30

40

## 【化12】



10

## 【0043】

から選択される複素環式環を形成していくてもよく；かつ

R<sup>a</sup> が H または C (1 - 4) アルキルであり；

R<sup>b</sup> 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<sub>2</sub>C (O)

-C (1 - 4) アルキルであり；そして

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup><sup>a</sup> が独立して -CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H

、-CO<sub>2</sub>C (1 - 4) アルキル、OC (O) C (1 - 4) アルキルまたは -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。

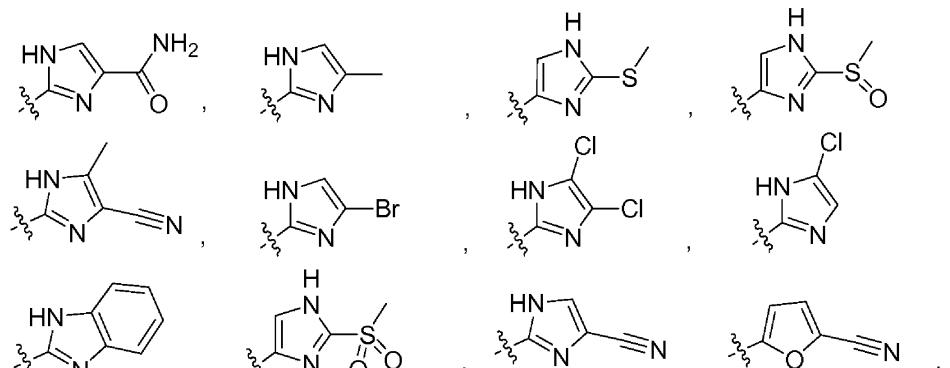
## 【0044】

式 I で表される他の好適な化合物は、

W が

## 【0045】

## 【化13】



30



40

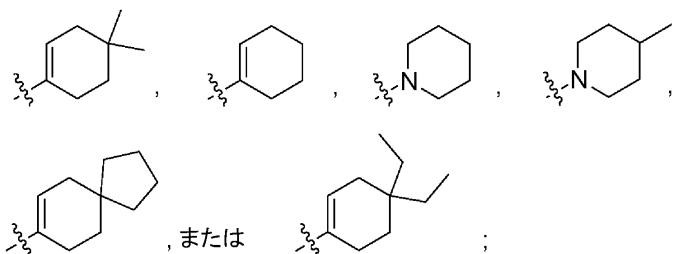
## 【0046】

であり；

R<sup>2</sup> が

## 【0047】

## 【化14】



## 【0048】

10

であり；

ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが $-C_{(1-5)}$ アルキルR<sup>1</sup>、 $-CH=CH-CO_2H$ （ここで、前記CH=CH結合はE立体化学を有する）、 $-C_{(1-4)}$ アルキルR<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup>、プロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>またはプロペニルであり；かつ

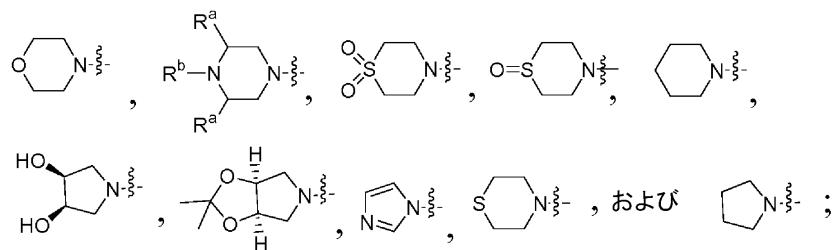
R<sup>1</sup>が $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-S-C(O)CH_3$ 、 $-S-CH_2-4$ -メトキシフェニル、 $-OC_{(1-4)}$ アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NCOCH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CO

NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCOCONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>またはピリジルであり；

A<sup>1</sup>がHまたは $-C_{(1-4)}$ アルキルであり；A<sup>2</sup>が $-C_{(1-4)}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2$ SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、ピリジル、2-メチルピリジルまたは $-CH_2CH_2SO_2C$ <sub>(1-4)</sub>アルキルであるか；あるいはA<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

## 【0049】

## 【化15】



## 【0050】

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<sup>a</sup>がHまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキルであり；

R<sup>b</sup>がH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)ONa$ 、C(O)CH<sub>3</sub>または $-C_{(1-4)}$ アルキルであり；そして

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup><sup>a</sup>が独立して $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OOC(O)CH_3$ 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。

## 【0051】

式Iで表される他の好適な化合物は、

Wが

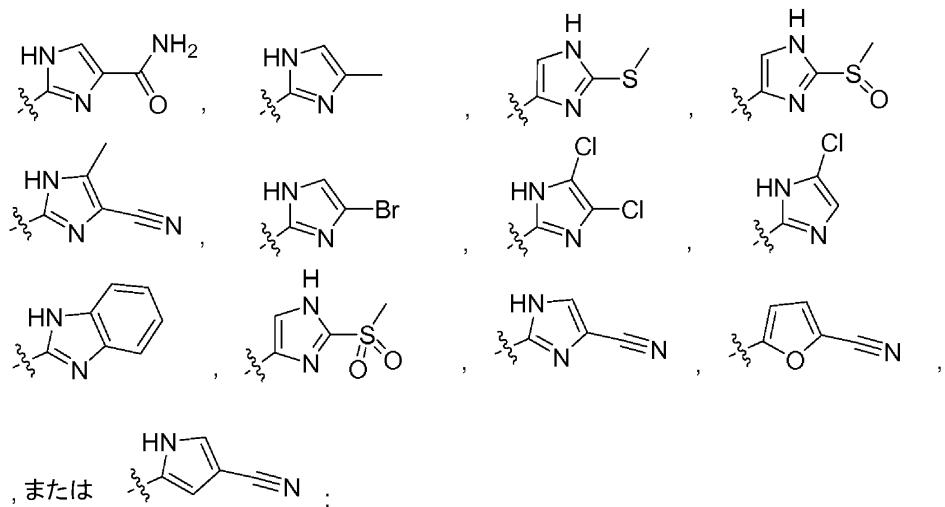
## 【0052】

30

40

50

## 【化16】



## 【0053】

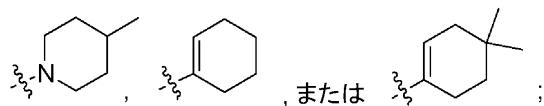
であり；

R<sup>2</sup> が

## 【0054】

## 【化17】

20



## 【0055】

であり；

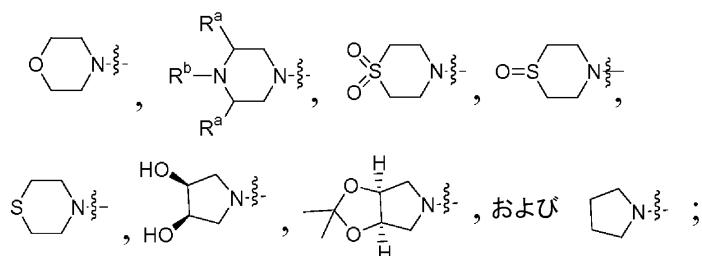
Z が H であり；

J が CH または N であり；

X が -CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-CH=CH-CO<sub>2</sub>H (ここで、前記 CH=CH 結合は E 立体化学を有する)、-C(1-4)アルキル R<sup>3</sup> 30  
R<sup>4</sup><sup>a</sup>、プロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> またはプロペニルであり；かつR<sup>1</sup> が -SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-S-C(O)CH<sub>3</sub>、-S-CH<sub>2</sub>-4-メトキシフェニル、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub> または -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> であり；A<sup>1</sup> が H または -C(1-4)アルキルであり；A<sup>2</sup> が -C(1-4)アルキル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、ピリジル、2-メチルピリジルまたは -CH<sub>2</sub>C 40H<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であるか；あるいはA<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

## 【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  $R^4$  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】

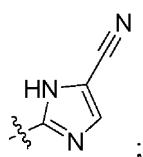
20

式Iで表される他の好適な化合物は、

$W$  が

## 【0059】

## 【化19】



## 【0060】

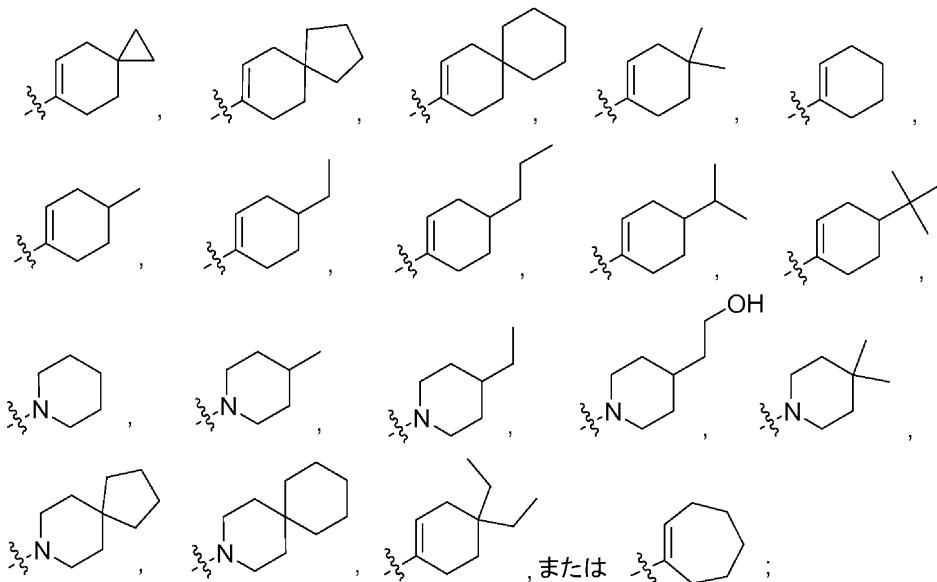
30

であり；

$R^2$  が

## 【0061】

## 【化20】



40

50

## 【0062】

であり；

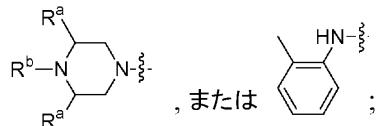
ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが-C(1-6)アルキルR<sup>1</sup>またはプロペニル-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>であり；かつ  
R<sup>1</sup>が-S-C(O)C(1-4)アルキル、-S-CH<sub>2</sub>-4-メトキシフェニル，

## 【0063】

## 【化21】



10

## 【0064】

であり；かつ

R<sup>a</sup>がHまたはC(1-4)アルキルであり；そして

R<sup>b</sup>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；

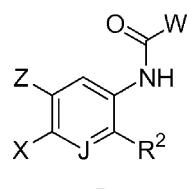
化合物またはこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体または製薬学的に許容される塩である。 20

## 【0065】

式I：

## 【0066】

## 【化22】



30

I

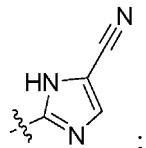
## 【0067】

で表される好適な化合物は、

Wが

## 【0068】

## 【化23】



40

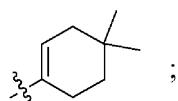
## 【0069】

であり；

R<sup>2</sup>が

## 【0070】

## 【化24】



## 【0071】

であり；

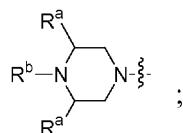
ZがHであり；

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<sup>1</sup>（好適には- $C_{(1-4)}$ アルキルR<sup>1</sup>）であり；かつ 10  
R<sup>1</sup>が

## 【0072】

## 【化25】



## 【0073】

であり；かつ

20

R<sup>a</sup>がHまたはC<sub>(1-4)</sub>アルキル（好適にはH）であり；そして

R<sup>b</sup>が- $C_{(1-4)}$ アルキル-OH、- $C_{(1-4)}$ アルキル-O-C<sub>(1-4)</sub>アルキル、- $C_{(1-4)}$ アルキル-C(O)O-C<sub>(1-4)</sub>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】

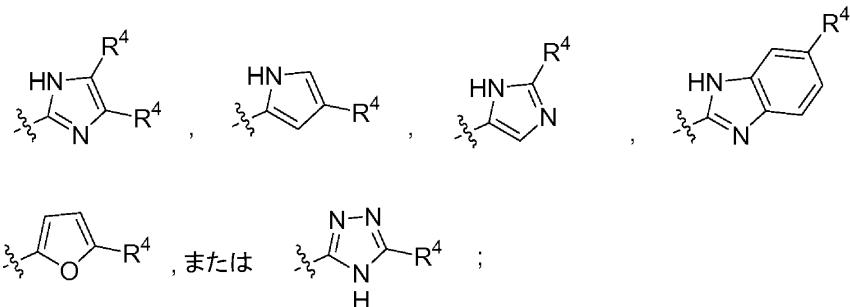
別の態様は、

Wが

30

## 【0075】

## 【化26】



## 【0076】

であり；かつ

各R<sup>4</sup>が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SOC<sub>(1-4)</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>アルキル、-C<sub>(1-3)</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつ

R<sup>d</sup>がHまたは- $C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R<sup>e</sup>がHまたは- $C_{(1-3)}$ アルキルであり；

R<sup>f</sup>がHまたは- $C_{(1-3)}$ アルキルであり；そして

R<sup>g</sup>がH、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

40

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  $R^3 R^4 a$  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  $NA^1A^2$ 、 $-NA^1A^2$ 、 $-NHSO_2R^a$ 、 $-NHCOOR^a$ 、 $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONHCH_2CH_2N(C_{(1-4)})$  アルキル  $)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHCONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCOCONH_2$ 、 $-NR_aCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $CO_2R^a$ 、ピリジル、 $-OCH_2CH_2OR^a$ 、 $-OCH_2CH_2OC(H_2CH_2NA^1A^2)$ 、 $-OCH_2CH_2NA^1CH_2CH_2OR^a$ 、 $-NA^1CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$  または  $-CH_2OCOCH_3$  であり；

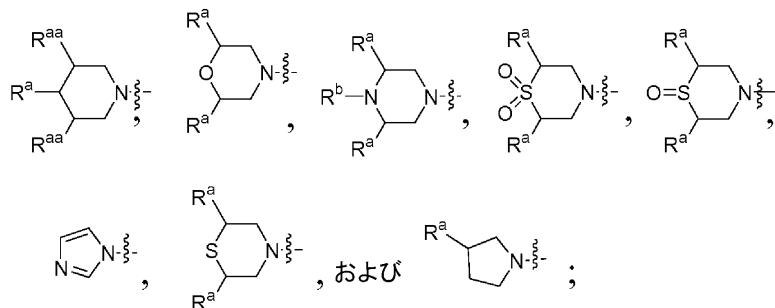
A<sup>1</sup> が H または  $-C_{(1-4)}$  アルキル であり；

A<sup>2</sup> が  $-C_{(1-4)}$  アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CH_2CH_2S(C_{(1-4)})$  アルキル、 $-CH_2CH_2SOC(C_{(1-4)})$  アルキル、ピリジル、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OR^a$  または  $-CH_2CH_2SO_2C(C_{(1-4)})$  アルキルであるか；あるいは

A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【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；

$R^{a-a}$  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  $R^{4-a}$  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】

10

20

30

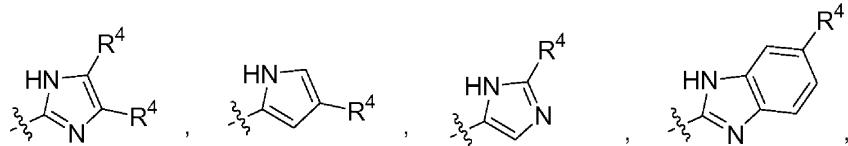
40

50

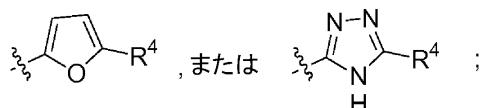
式 I で表される他の好適な化合物は、  
W が

【0081】

【化28】



10



【0082】

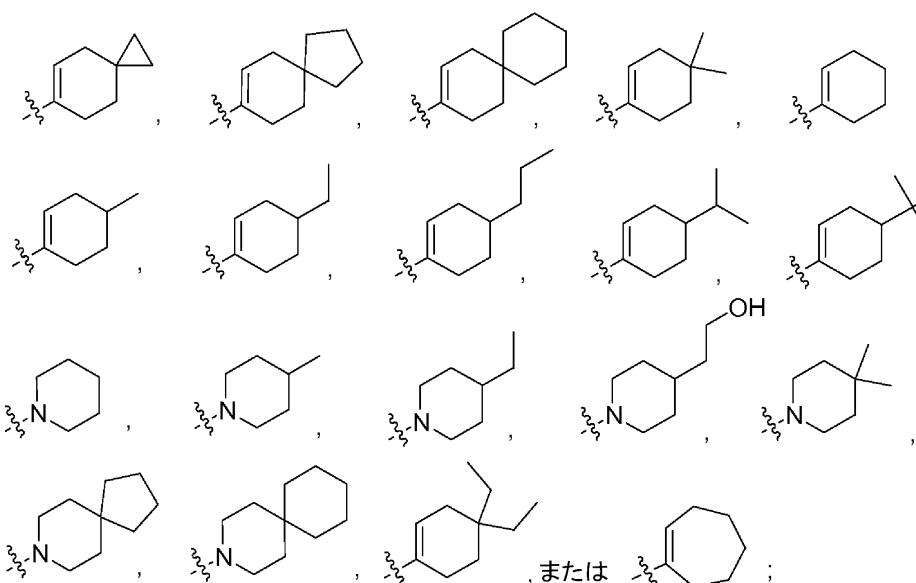
であり；かつ

各 R<sup>4</sup> が独立して H、F、C<sub>1</sub>、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC(1-4)、アルキル、SO<sub>2</sub>C(1-4)、アルキル、SO<sub>2</sub>C(1-4)、アルキル、-C(1-3)、アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup> または CN であり；かつ  
R<sup>d</sup> が H または -C(1-3)、アルキルであり；  
R<sup>e</sup> が H または -C(1-3)、アルキルであり；  
R<sup>f</sup> が H または -C(1-3)、アルキルであり；そして  
R<sup>g</sup> が H、-CH<sub>2</sub>OH または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH であり；  
R<sup>2</sup> が

20

【0083】

【化29】



30

【0084】

であり；

Z が H、F または CH<sub>3</sub> であり；

J が CH または N であり；

X が -C(1-6)、アルキル R<sup>1</sup>、アルケニル、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(1-4)、アルキル R<sup>3</sup> R<sup>4</sup><sup>a</sup> または -CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール-C(1-4)、アルキル-R<sup>1</sup> であり；かつ

R<sup>1</sup> が-CN、-SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-S

40

50

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-OC(1-4)アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NCOCH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C(1-4)アルキル)<sub>2</sub>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub>、-NR<sub>a</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、-OCOCH<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>OOCOCH<sub>3</sub>であり；

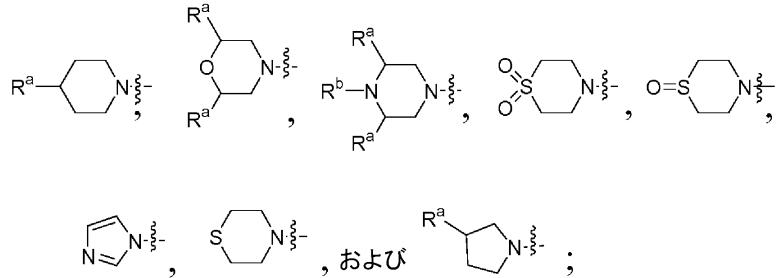
A<sup>1</sup>がHまたは-C(1-4)アルキルであり；

A<sup>2</sup>が-C(1-4)アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(C(1-4)アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、ピリジルまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(1-4)アルキルであるか；あるいは

A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【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<sup>a</sup>がHまたはC(1-4)アルキルであり；

R<sup>b</sup>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<sub>2</sub>C(O)C(1-4)アルキルであり；そして

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup><sup>a</sup>が独立して-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、OC(O)C(1-4)アルキルまたは-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。

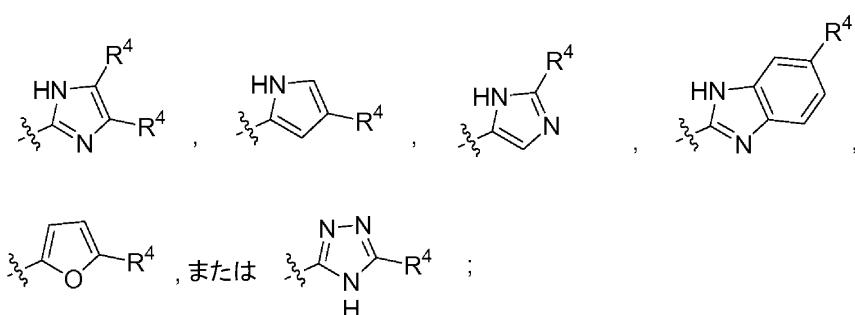
【0087】

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<sup>4</sup>が独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SC(1-4)アルキル、SOC(1-4)アルキル、SO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、-C(1-3)アルキル、CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CCR<sup>g</sup>またはCNであり；かつ

10

20

30

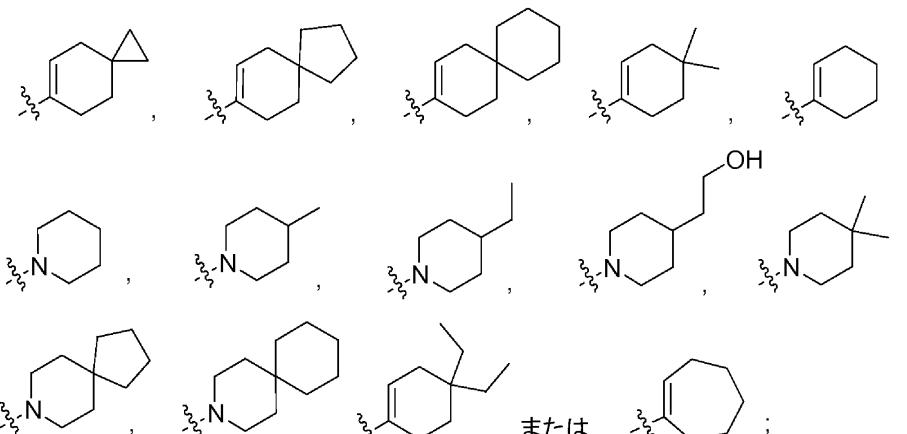
40

50

R<sup>d</sup> が H または -C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；  
 R<sup>e</sup> が H または -C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；  
 R<sup>f</sup> が H または -C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり；そして  
 R<sup>g</sup> が H、-CH<sub>2</sub>OH または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH であり；  
 R<sup>2</sup> が

【0090】

【化32】



10

【0091】

であり；  
 Z が H、F または CH<sub>3</sub> であり；  
 J が CH または N であり；

X が -C<sub>(1-5)</sub> アルキル R<sup>1</sup>、アルケニル、-CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C<sub>(1-4)</sub> アルキル R<sup>3</sup>R<sup>4</sup><sup>a</sup> または -CH<sub>2</sub>-ヘテロアリール -C<sub>(1-4)</sub> アルキル -R<sup>1</sup> であり；かつ

R<sup>1</sup> が -CN、-SO<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-OC<sub>(1-4)</sub> アルキル NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、-NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NCOCH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>(1-4)</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCOCONH<sub>2</sub>、-NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、ピリジル、-OCOCH<sub>3</sub> または -CH<sub>2</sub>OOCCH<sub>3</sub> であり；

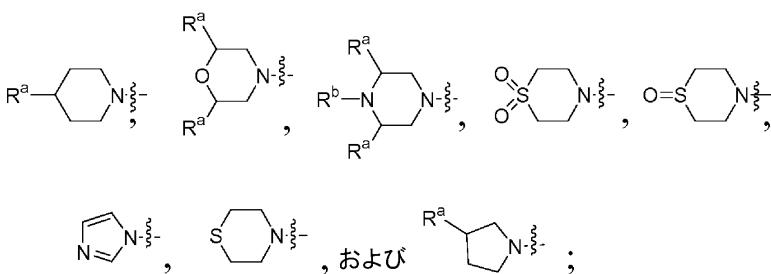
A<sup>1</sup> が H または -C<sub>(1-4)</sub> アルキル であり；

A<sup>2</sup> が -C<sub>(1-4)</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub> アルキル、ピリジルまたは -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> アルキルであるか；あるいは

A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【0092】

【化33】



30

【0093】

40

50

から選択される複素環式環を形成していくてもよく；かつ

$R^a$  が H または C<sub>(1-4)</sub> 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  $R^4$  <sup>a</sup> が独立して -CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H  
 、-CO<sub>2</sub>C(1-4)アルキル、OC(O)C(1-4)アルキルまたは-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。

〔 0 0 9 4 〕

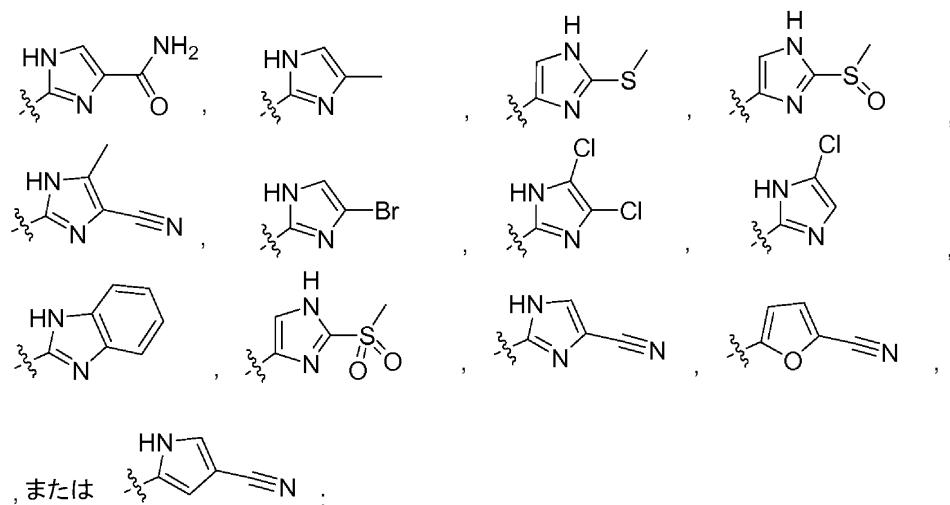
10

式 I で表される他の好適な化合物は、

W が

〔 0 0 9 5 〕

【化 3 4】



【 0 0 9 6 】

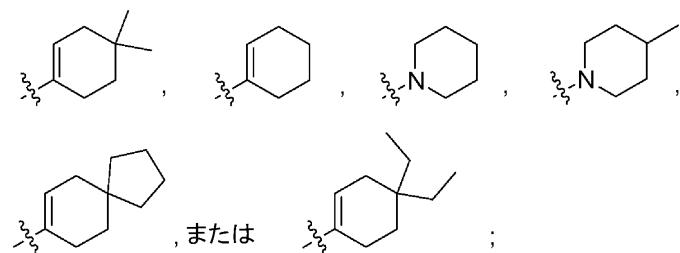
30

であり；

R<sup>2</sup> が

【 0 0 9 7 】

【化 3 5】



【 0 0 9 8 】

であり；

$Z$  が  $H$  であり；

JがCHまたはNであり；

$X$  が  $-C_{(1-5)}-$  アルキル  $R^1$ 、 $-CH=CH-CO_2H$  (ここで、前記  $CH=CH$  結合は E 立体化学を有する)、 $-C_{(1-4)}-$  アルキル  $R^3R^4$ <sup>a</sup> またはプロペニルであり；かつ

$R^1$  が  $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-OC_{(1-4)}$  アルキル  $NA^1A^2$ 、 $NA^1A^2$ 、 $NHC$   
 $H_2CH_2NA^1A^2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NCOCH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_2$

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 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；

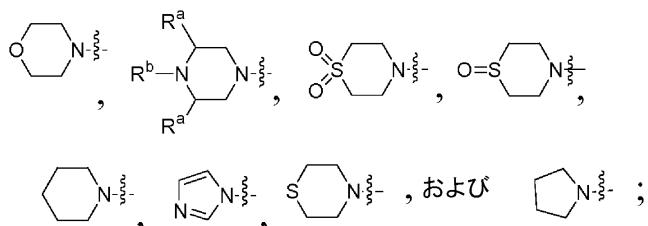
$A^2$ が $-\text{C}_{(1-4)}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_{(1-4)}$ アルキルであるか；あるいは

$A^1$ と $A^2$ がこれらが結合している窒素と一緒にになって下記：

【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 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC(O)CH}_3$ 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。

【0101】

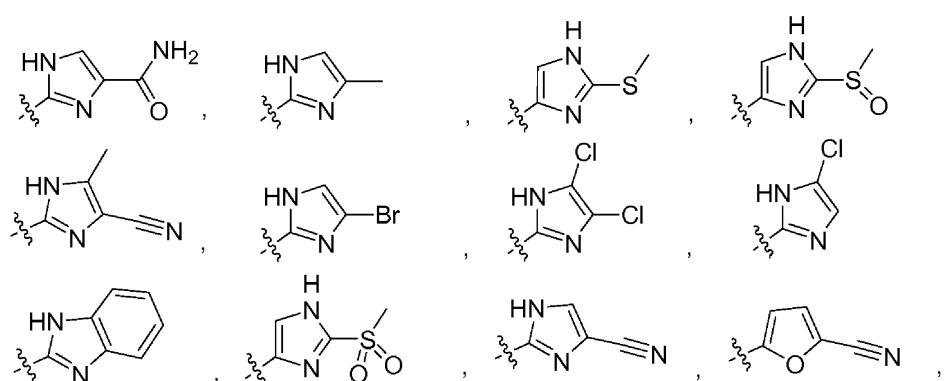
式Iで表される他の好適な化合物は、

Wが

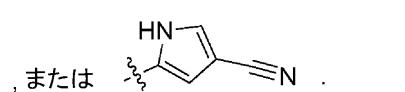
【0102】

【化37】

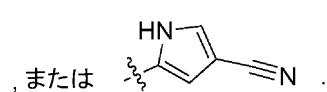
20



30



40



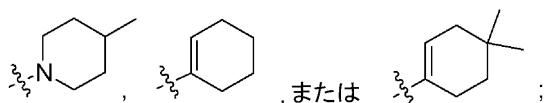
【0103】

であり；

$R^2$ が

【0104】

## 【化38】



## 【0105】

であり；

ZがHであり；

JがCHまたはNであり；

Xが $-CH_2R^1$ 、 $-CH_2CH_2R^1$ 、 $-C(CH_3)_2R^1$ 、 $-CH=CH-CO_2H$ （ここで、前記CH=CH結合はE立体化学を有する）、 $-C(1-4)アルキルR^3$   
 $R^4^a$ またはプロペニルであり；かつ

$R^1$ が $-SO_2NA^1A^2$ 、 $-OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $NA^1A^2$ 、 $NHCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NCOCH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $NHC(=O)NH_2$ 、 $NHC(=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHC(=O)CONH_2$ または $CO_2R^a$ であり；

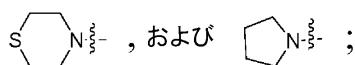
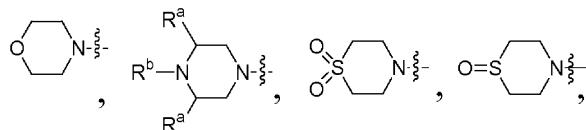
$A^1$ がHまたは $-C(1-4)アルキル$ であり；

$A^2$ が $-C(1-4)アルキル$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ または $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 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になって下記：

## 【0106】

## 【化39】



## 【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

$R^a$ 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 $R^4^a$ 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。

## 【0108】

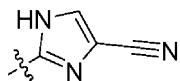
更に別の態様は、実施例1から122の化合物、これらの化合物の溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩およびこれらの任意組み合わせである。

## 【0109】

別の態様は、Wが

## 【0110】

## 【化40】



## 【0111】

である式Iで表される化合物である。

## 【0112】

10

20

30

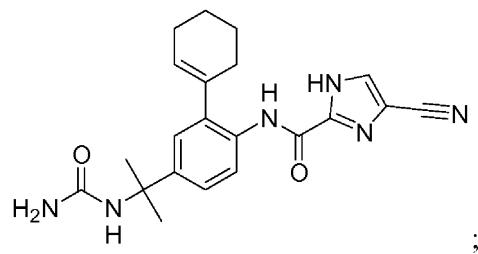
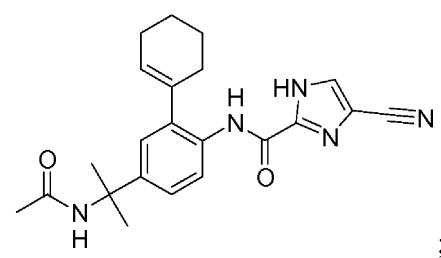
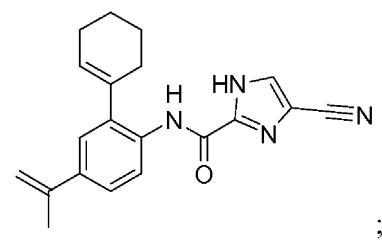
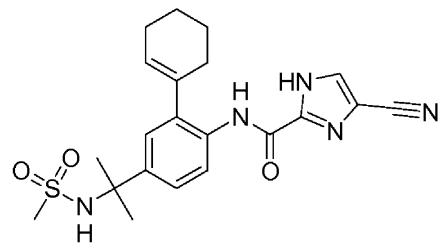
40

50

更に別の態様は、下記：

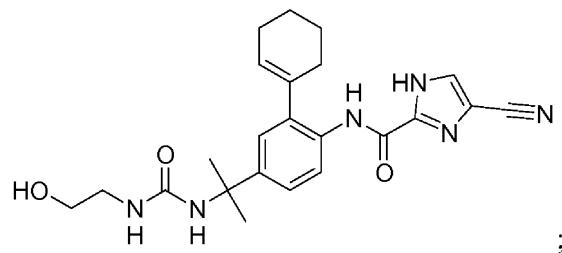
【0113】

【化41】

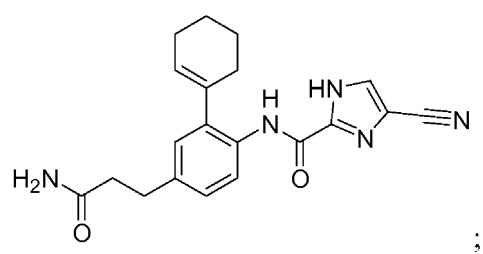
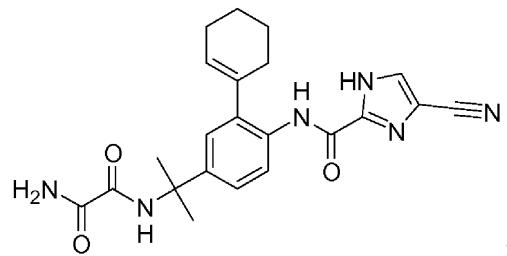


【0114】

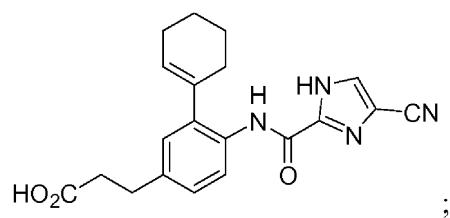
【化 4 2】



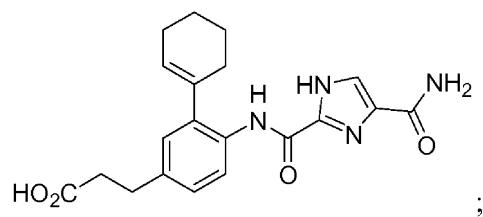
10



20



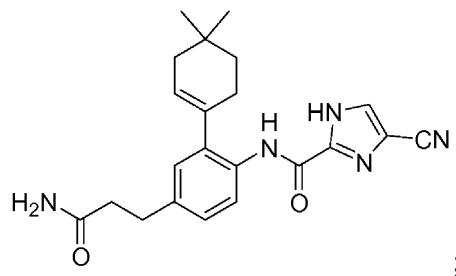
30



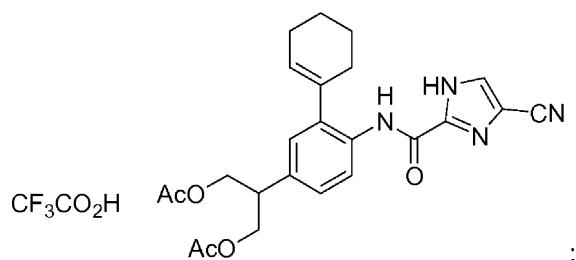
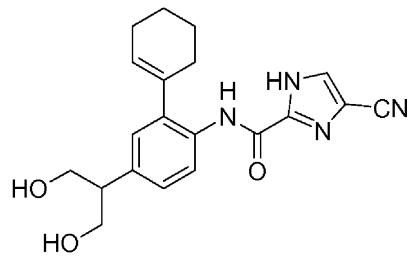
40

【 0 1 1 5 】

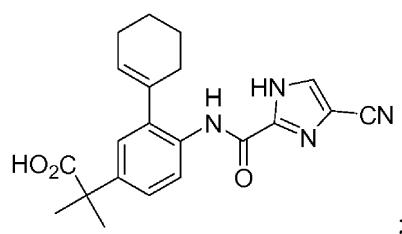
【化43】



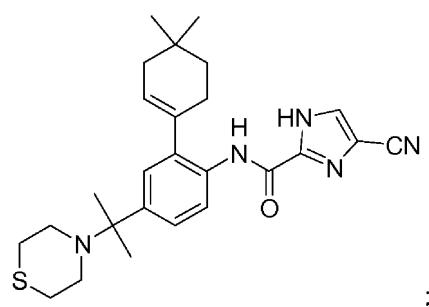
10



20



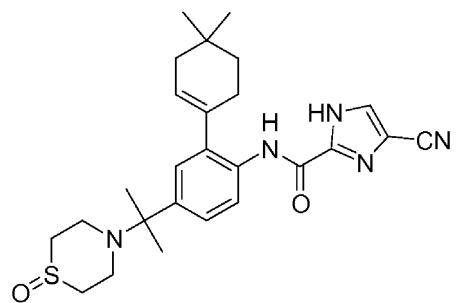
30



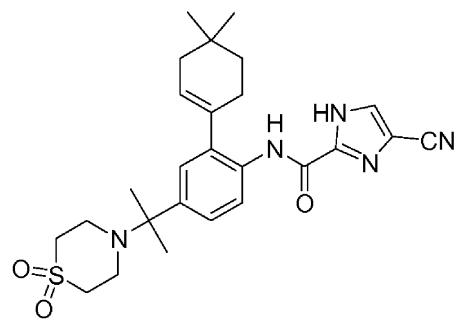
40

【0116】

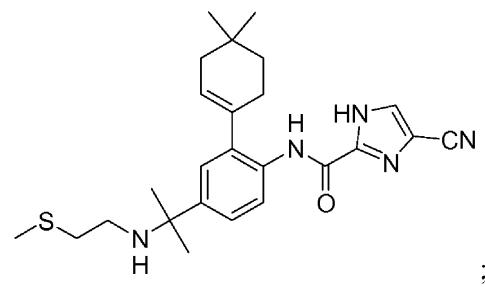
【化 4 4】



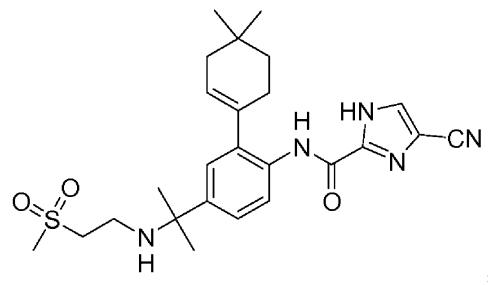
10



20



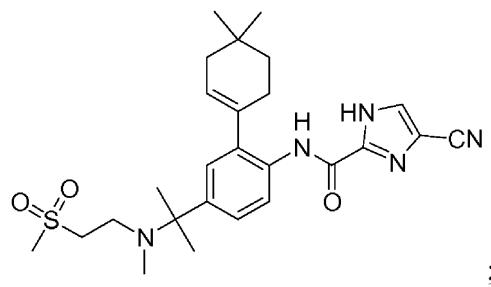
30



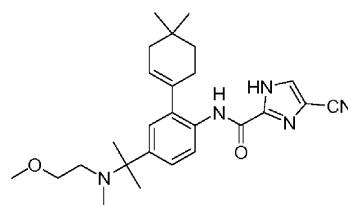
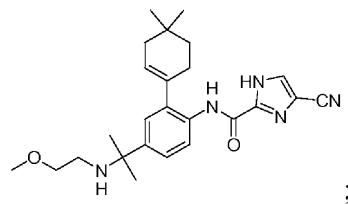
;

【0117】

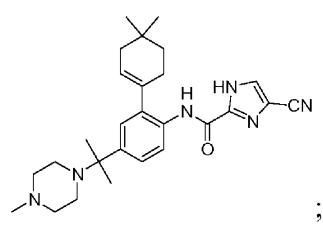
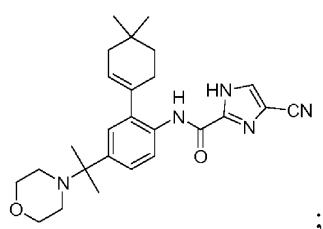
【化 4 5】



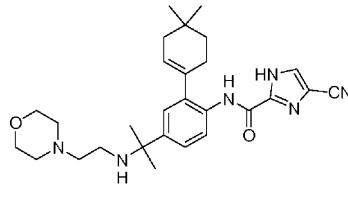
10



20



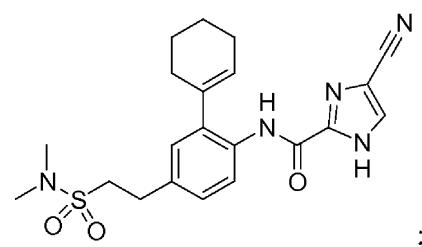
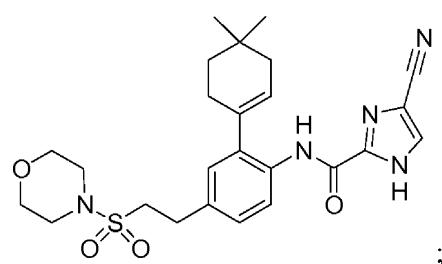
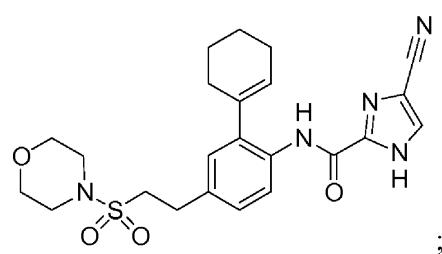
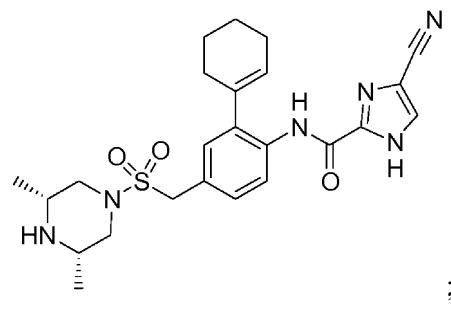
30



40

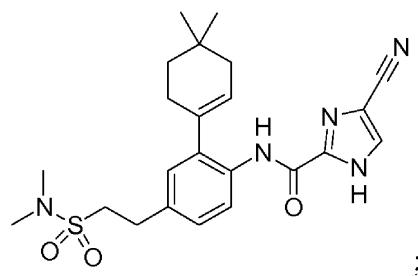
【0118】

【化46】

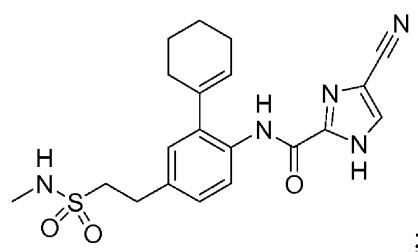


【0119】

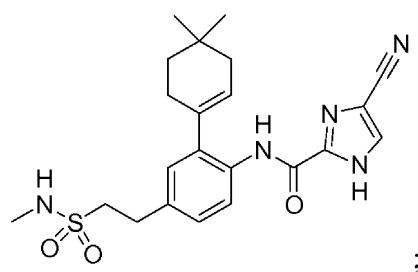
【化 4 7】



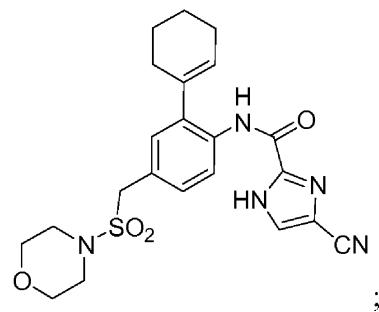
10



20



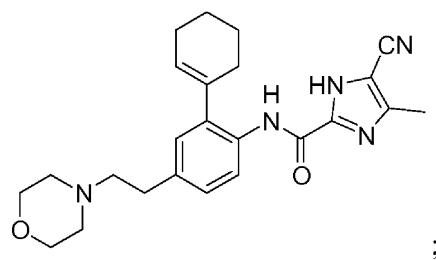
30



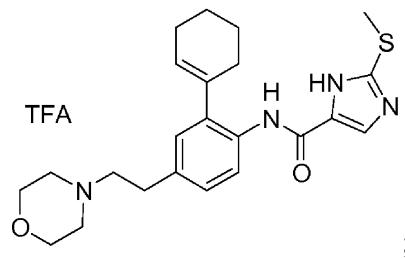
40

【 0 1 2 0 】

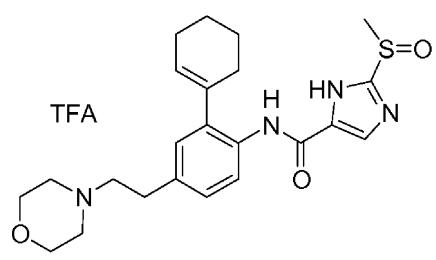
【化 4 8】



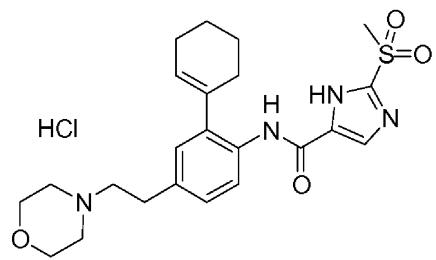
10



20

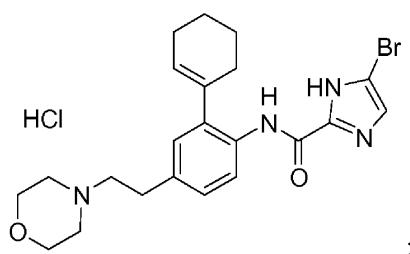
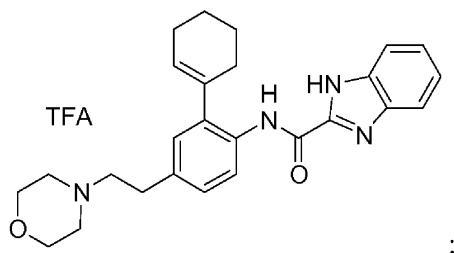
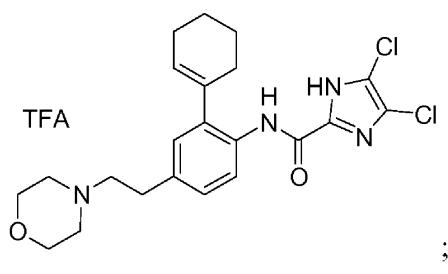
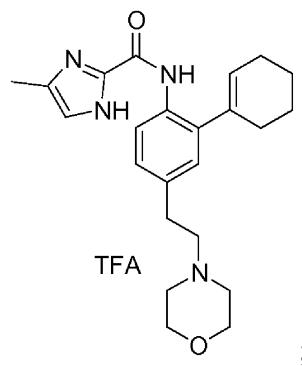


30



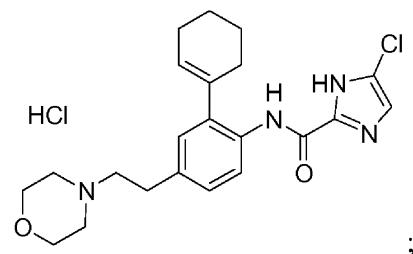
【 0 1 2 1 】

【化49】

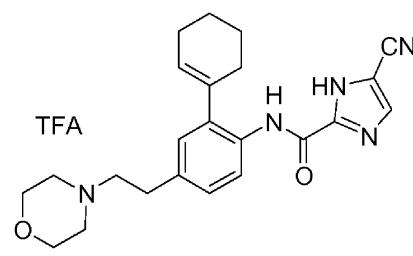


【0122】

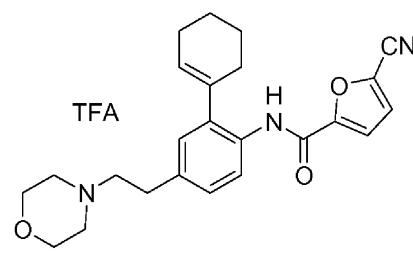
【化 5 0】



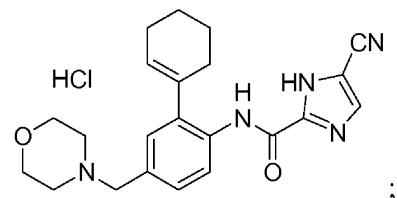
10



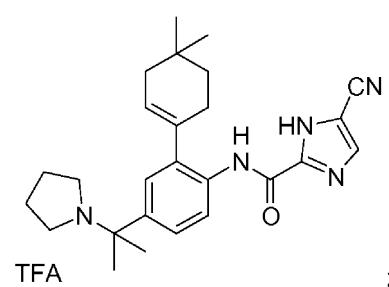
20



30

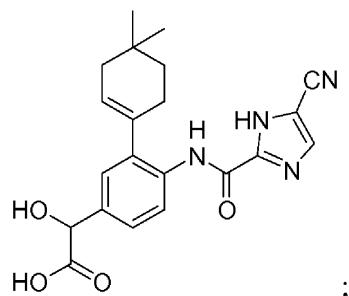


40

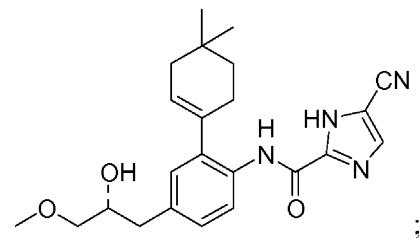


【 0 1 2 3 】

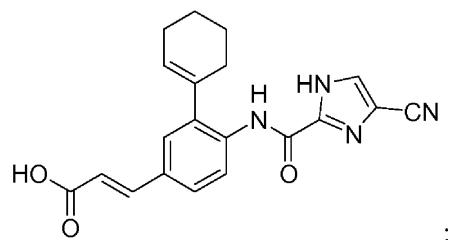
【化 5 1】



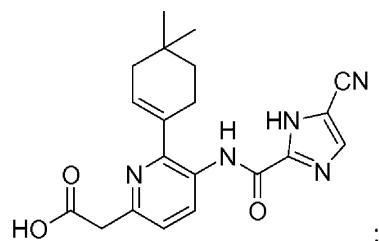
10



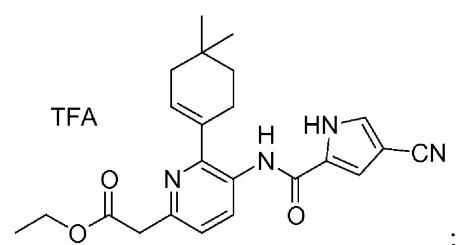
20



30

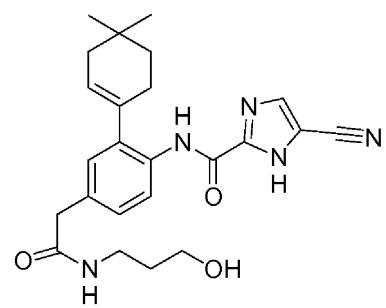
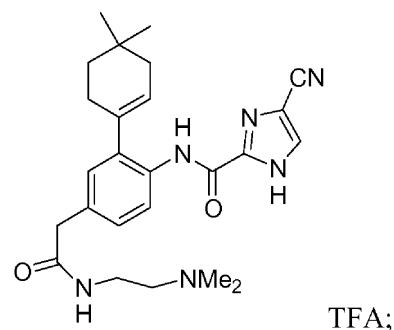
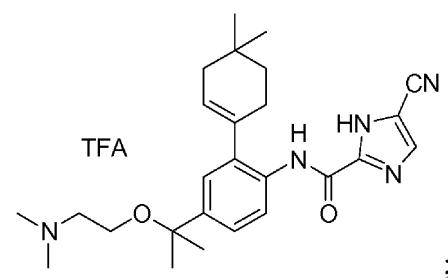
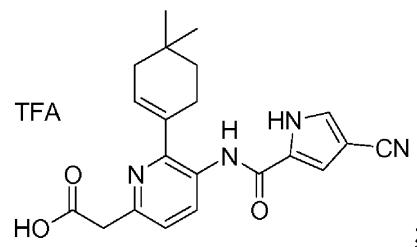


40



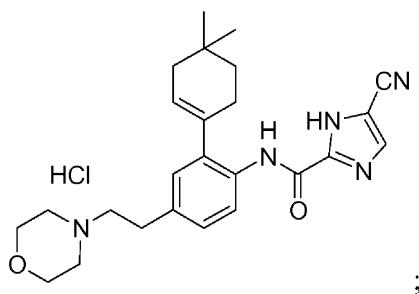
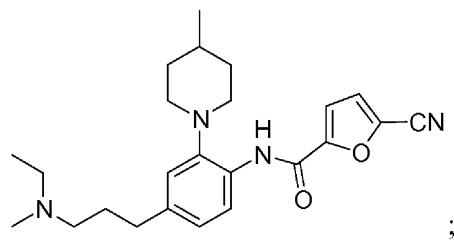
【 0 1 2 4 】

【化 5 2】



【 0 1 2 5 】

【化53】



【0126】

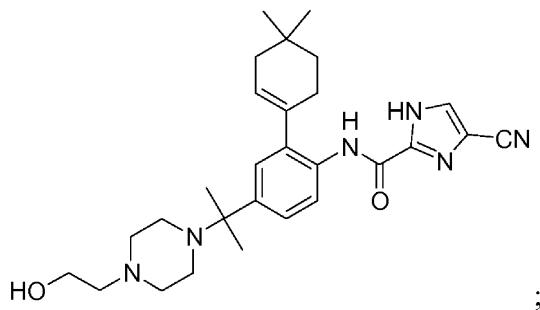
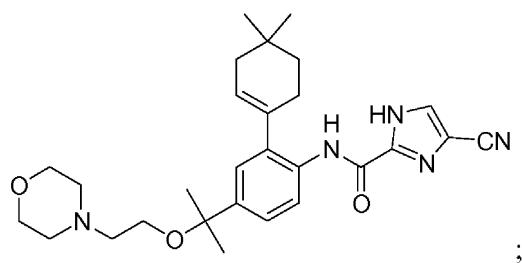
およびこれらの溶媒和物、水和物、互変異性体および製薬学的に許容される塩から成る群より選択した化合物である。この態様の化合物は実施例1-55および60に示す化合物である。

【0127】

本発明の別の態様は、下記：

【0128】

【化54】



【0129】

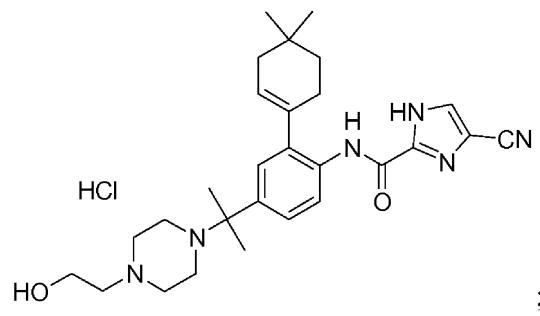
10

20

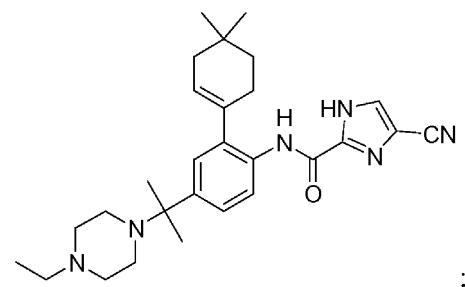
30

40

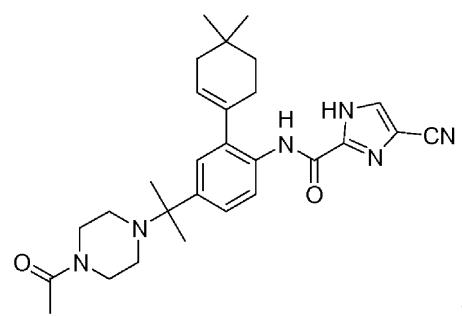
【化 5 5】



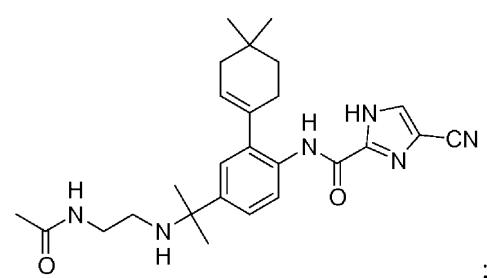
10



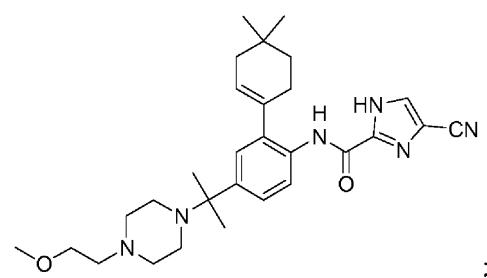
20



30

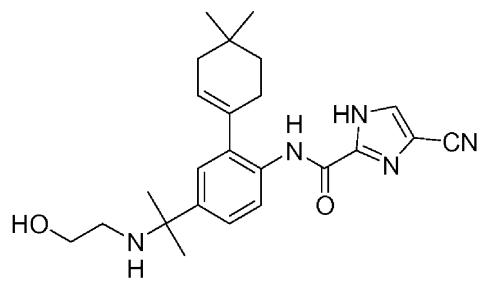


40

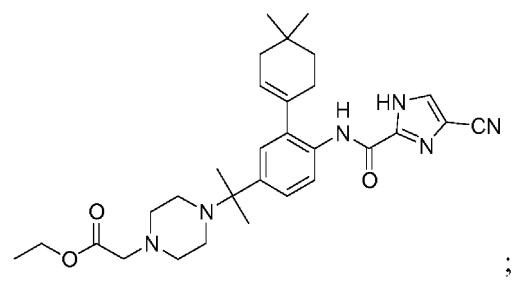


【0130】

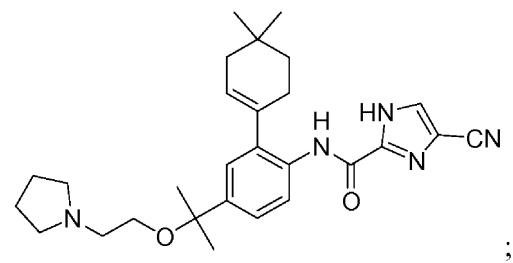
【化 5 6】



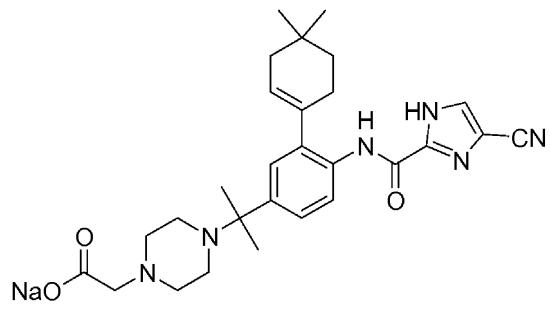
10



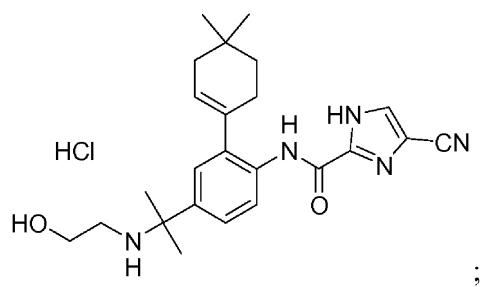
20



30

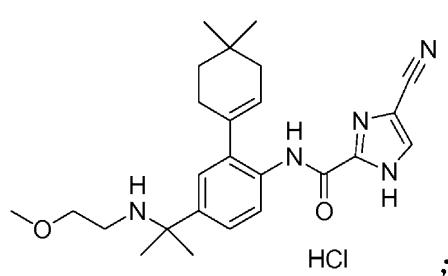
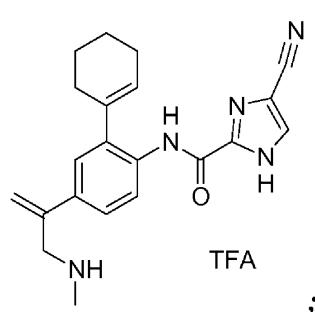
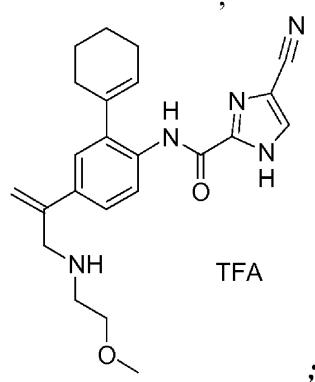
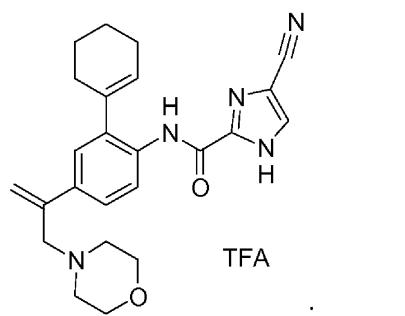


40



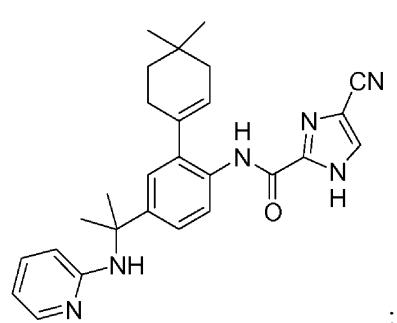
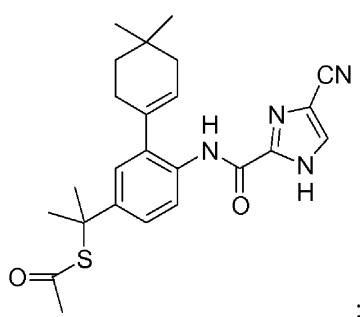
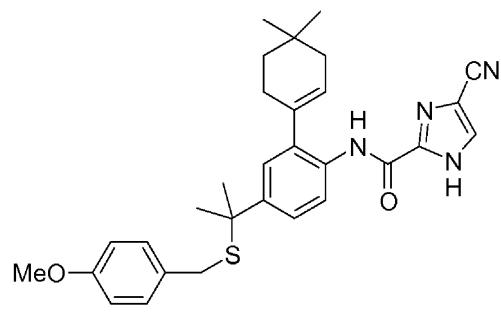
【 0 1 3 1 】

【化 5 7】



【 0 1 3 2 】

【化 5 8】



【0133】

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

【0134】

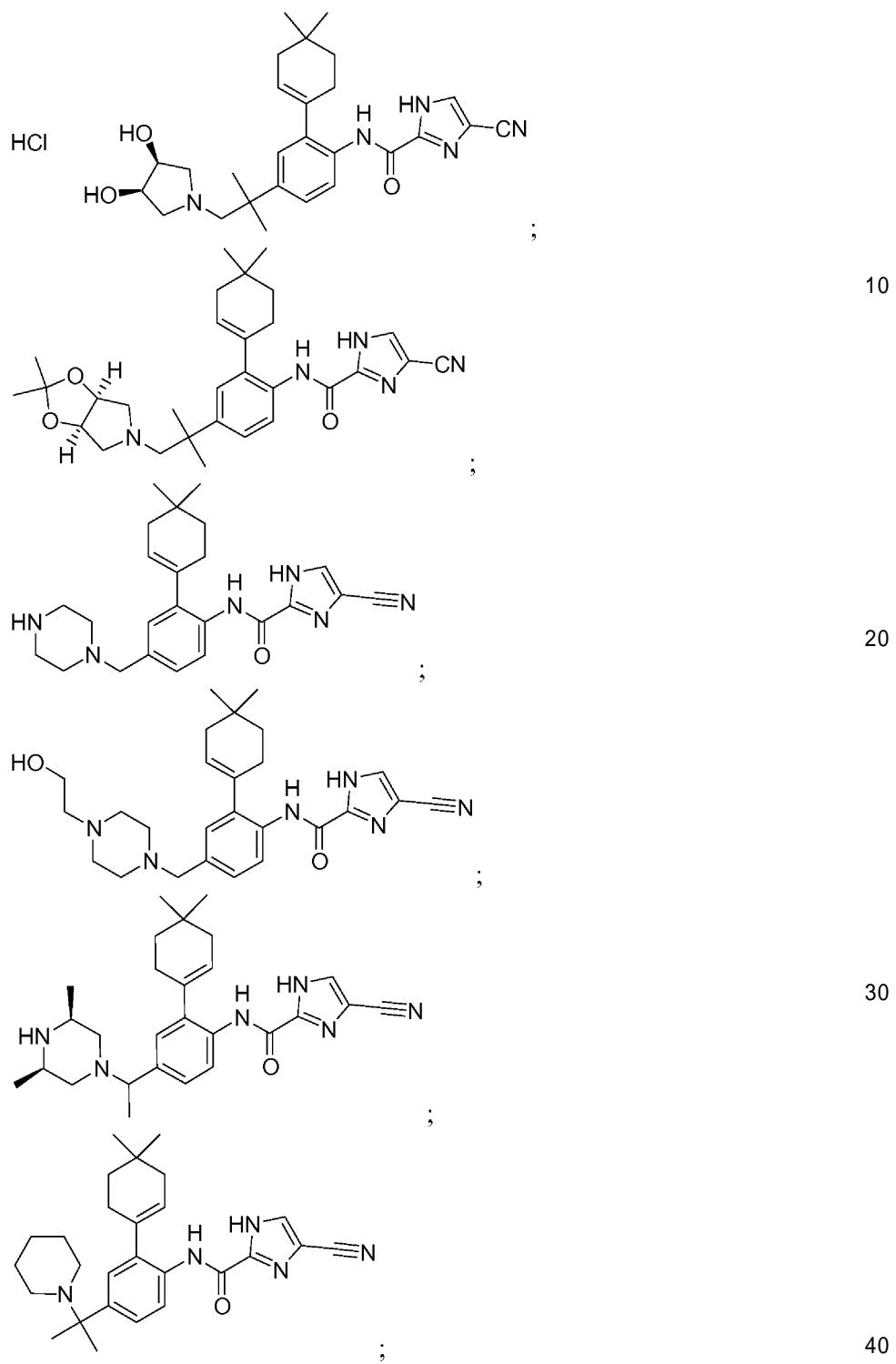
この態様の化合物は実施例61-80に示す化合物である。

【0135】

別の態様は、下記：

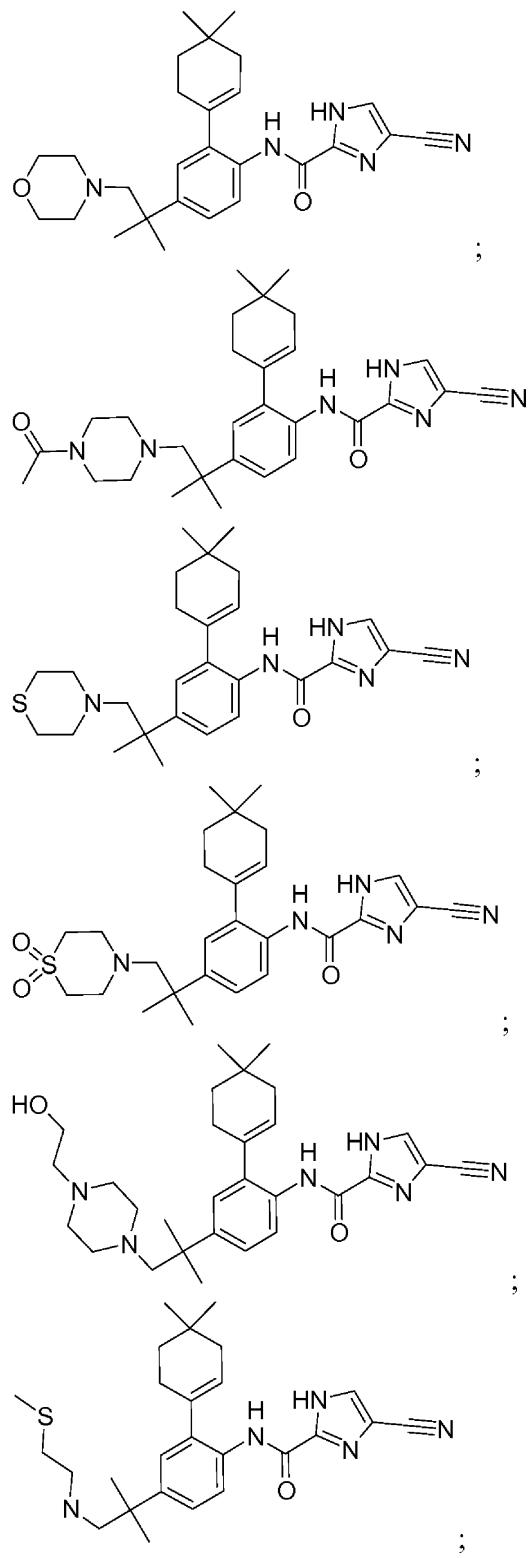
【0136】

【化 5 9】



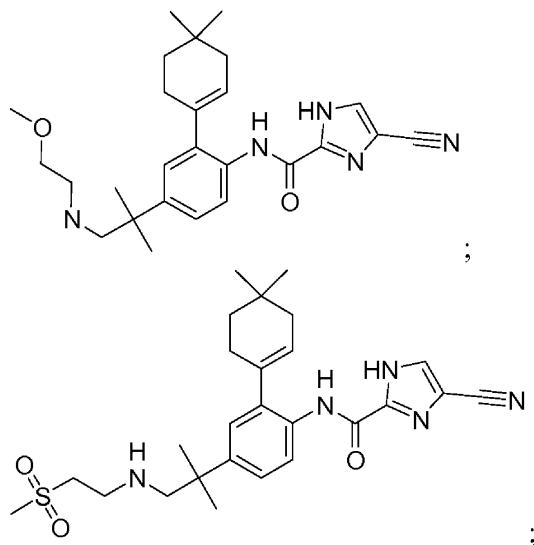
【0 1 3 7】

【化 6 0】



【 0 1 3 8 】

【化 6 1】



【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。

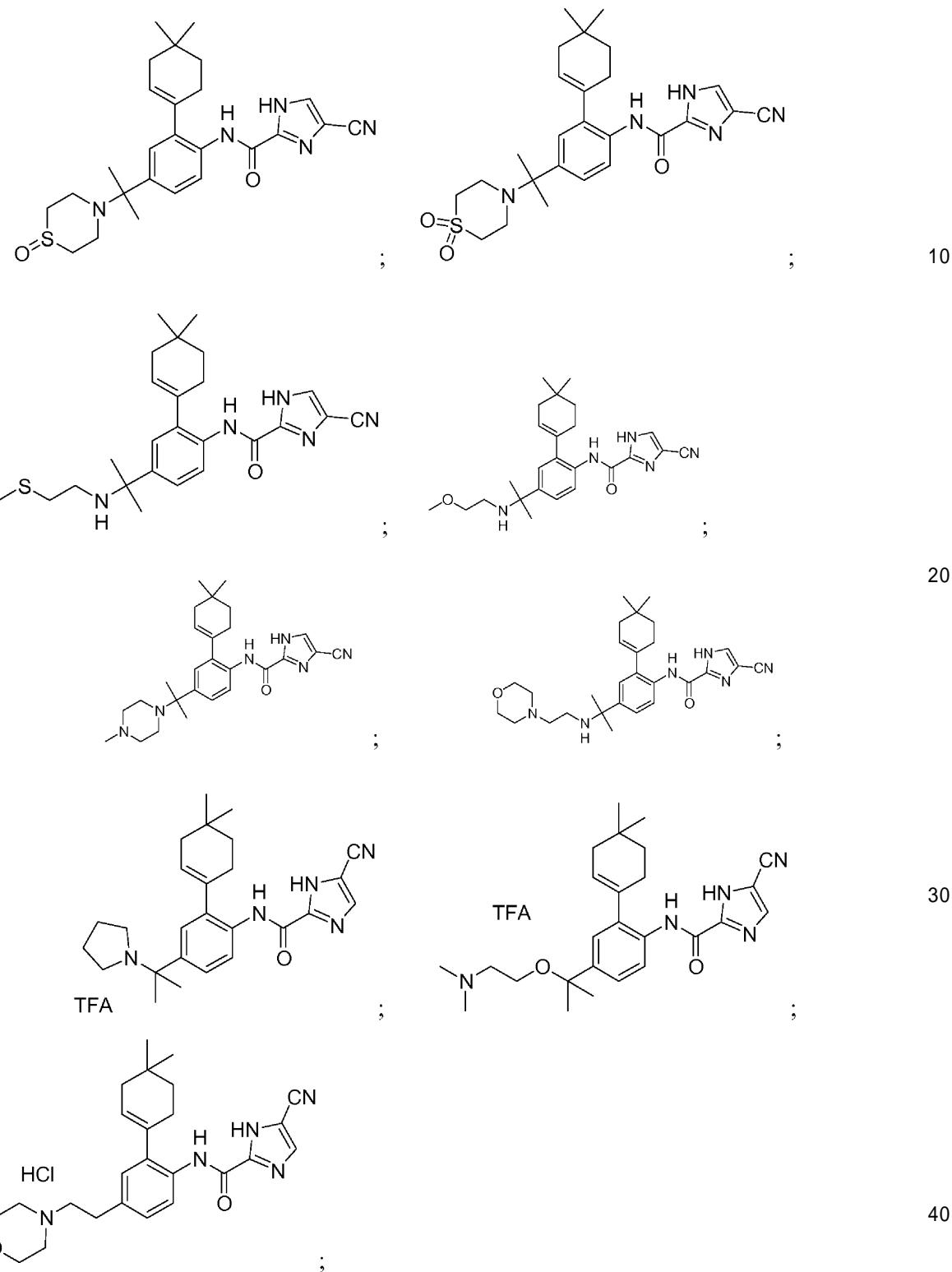
【0140】

更に別の態様は、下記：

【0141】

20

## 【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。

## 【0144】

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。

## 【0145】

## 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12以下、好適には炭素原子数が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指し、これには、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが含まれる。10

## 【0146】

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

## 【0147】

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。20

## 【0148】

用語“シクロアルキル”は、炭素原子数が3から8の飽和もしくは部分不飽和環を指す。その環に場合によりアルキル置換基が4個以下の数で存在していてもよい。例にはシクロプロピル、1,1-ジメチルシクロプロチル、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。

## 【0149】

用語“アミノアルキル”は、アルキル鎖に沿って存在するいづ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。

## 【0150】

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。

## 【0151】

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。

## 【0152】

用語“複素芳香”または“ヘテロアリール”は、環のいづれかが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づ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。40

## 【0153】

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づれかの酸化状態で存在していてもよい。

## 【0154】

用語“アルコキシ”は、酸素原子と結合している特に明記しない限り炭素原子数が12以下の直鎖もしくは分枝鎖基を指す。例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシが含まれる。50

## 【0155】

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。

## 【0156】

用語“アラルキル”は、アリール置換基を含有するC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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。

## 【0157】

用語“スルホニル”は、基-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>[ここで、R<sub>a</sub>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)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>基を分子に付加させる作用剤である。10

## 【0158】

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：

## 【0159】

## 【化63】



20

## 【0160】

などを指す。

## 【0161】

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：

## 【0162】

## 【化64】



30

## 【0163】

などを指す。

## 【0164】

## 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。

## 【0165】

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

## 【0166】

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（ヒトを含む）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。

## 【0167】

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、急性骨髓性白血病、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、骨髓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て有効量で投与する。

#### 【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、うっ血性閉塞性肺疾患、突発性肺線維症、喘息、肺炎、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0.5mgから約10g、好適には約0.5mgから約5g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リアルアミン塩など、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、等張性炭水和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

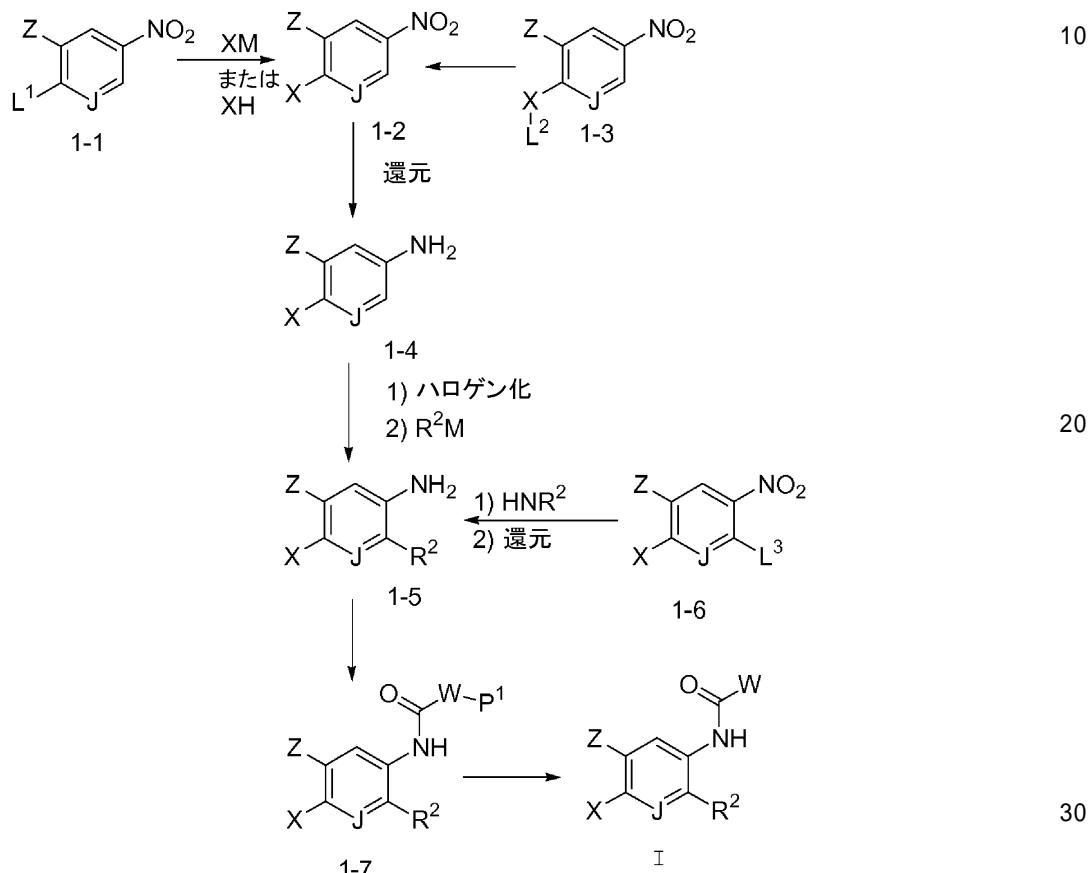
かったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらの溶媒和物を用いて本明細書に記述する症候群、疾患または病気を治療、改善または予防する手段を包含する。

### 【0182】

#### 調製方法

##### 【化65】

スキーム1



### 【0183】

スキーム1に、Xが $\text{CO}_2\text{H}$ でも $-\text{NA}^1\text{A}^2$ （ここで、 $\text{A}^1$ 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あつ好適な反応体が必要であり得ると理解する。

### 【0184】

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。

### 【0185】

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<sup>1</sup>（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CH( $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{Ar}\text{Kil}$ )<sub>2</sub>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

40

50

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C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>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<sup>1</sup>が金属触媒使用カップリングに適する(好適にはブロモ、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(Heck)、スタイ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. MiyauraおよびA. Suzuki, Chem. Rev., 95: 2457 (1995); J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25: 508 - 524 (1986); S. BraeseおよびA. de Meijere, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions(第2版)、217 - 315頁、A. de Meijere, F. Diegendorf編集、Wiley-VCH, Weinheim (2004); およびA. Suzuki, Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Diegendorf, P. Stang編集、Wiley-VCH, Weinheim (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C<sub>(1-6)</sub>アルキルである式1-3で表される化合物のL<sup>2</sup>(好適にはヨードまたはブロモ)に適切な求核剤(例えばHNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>)などによる置換を適切な塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)またはNET<sub>3</sub>などの存在下で受けさせて例えばXがC<sub>(1-6)</sub>アルキルNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>MがR<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub>またはホウ素酸エステルの場合)または錫反応体(スタイル反応、R<sup>2</sup>MがR<sup>2</sup>Sn(アルキル)<sub>3</sub>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-ブロモスクシニミド(NBS)を適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCM)または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фин)パラジウム(0)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)、塩基水溶液、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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(DME)またはDMFなどの存在下で実施可能である。

#### 【0188】

R<sup>2</sup>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<sup>3</sup>(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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)またはNET<sub>3</sub>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P<sup>1</sup>-WCOOH(またはこれの相当する塩P<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup>、ここで、M<sup>2</sup>はLi、NaまたはKである)[ここで、P<sup>1</sup>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(SEM))であるか、或はP<sup>1</sup>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. GreeneおよびPeter G. M. Wuts, 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

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<sup>1</sup>-WCOClまたは活性エステルP<sup>1</sup>-WCO<sub>2</sub>Rq（ここで、Rqは脱離基、例えばペント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<sup>1</sup>-WCOOHまたはP<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup>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<sup>1</sup>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（DEA）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<sup>1</sup>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<sup>1</sup>を存在させる）の場合の好適な条件はヘキサフルオロ磷酸ブロモトリピロリジノホスホニウム（PyBrOP）およびDEAを溶媒、例えばDCMまたはDMFなど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<sup>1</sup>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を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<sub>2</sub>R<sup>a</sup>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か、或はR<sup>2</sup>がアルケンを含有する場合には1,4-共役付加をR<sup>2</sup>のアルケンが還元を受けてアルキルになる（XがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>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<sub>4</sub>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

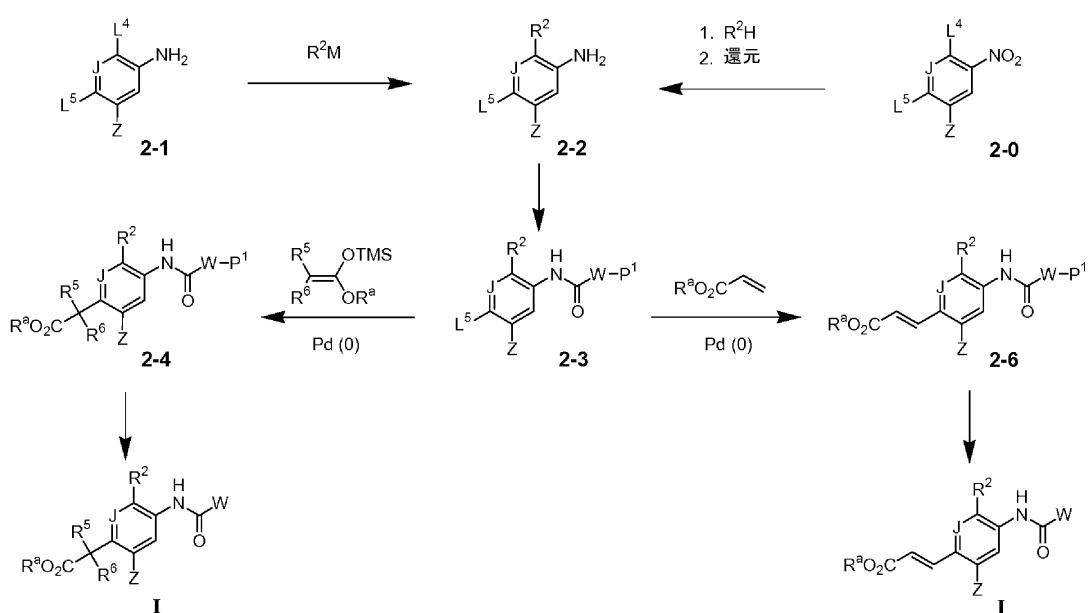
、そしてスルホンは、M C P B A を 2 当量用いることでか或は 4 - メチルモルホリン N - オキサイドおよび触媒量の四酸化オスミウムを用いた処理（例えば、P C T 出願 WO 0 1 / 4 7 9 1 9 を参照）で得ることができる。また、スルホキサイドおよびスルホンの両方の調製をチタン（IV）イソプロポキサイドの存在下で H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> をそれぞれ 1 当量および 2 当量用いることで実施することも可能である（例えば、J . C h e m . S o c . 、Perkin Trans . 2 , 1 0 3 9 - 1 0 5 1 ( 2 0 0 2 ) を参照）。

## 【 0 1 9 2 】

## 【 化 6 6 】

スキーム 2

10



20

ここで、R<sup>a</sup> は C<sub>(1-4)</sub> アルキルであり、  
そして TMS はトリメチルシリルである

30

## 【 0 1 9 3 】

スキーム 2 に、Z が H であり、X が C ( R<sup>5</sup> , R<sup>6</sup> ) R<sup>1</sup> または - C H = C H - R<sup>1</sup> であり、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が H または Me でありそして R<sup>1</sup> が - CO<sub>2</sub>A<sup>1</sup> 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。

## 【 0 1 9 4 】

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理解する。

## 【 0 1 9 5 】

40

R<sup>2</sup> 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 )<sub>2</sub> 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<sup>4</sup> がプロモまたは好適にはヨードでありそして L<sup>5</sup> 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 ) ( P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ) など、塩基水溶液、例えば Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 - デオキサン、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。

## 【 0 1 9 6 】

50

$R^2$  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  $R^2 H$ （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）をシリルケテニ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

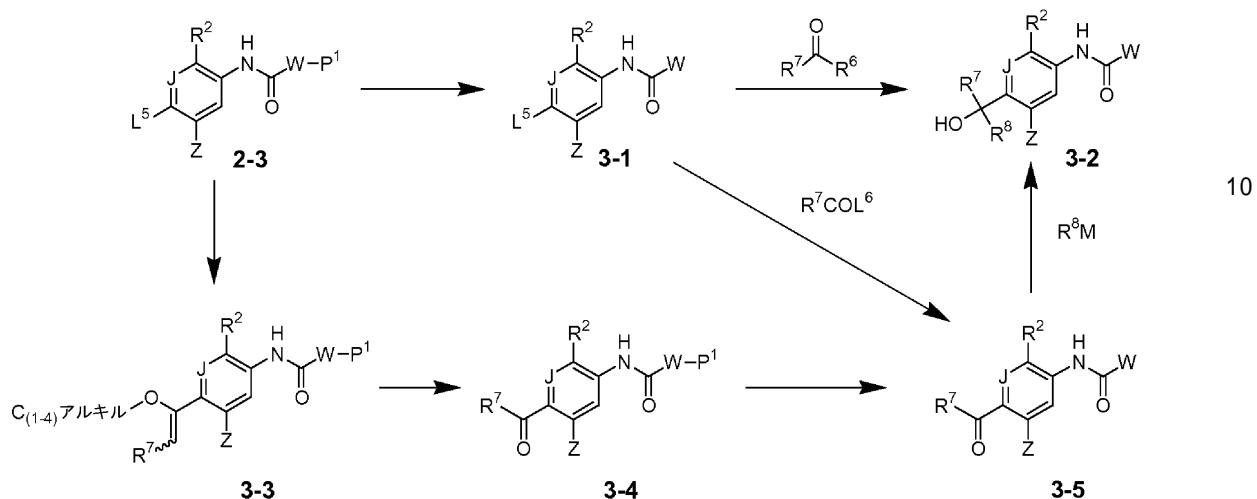
20

30

40

## 【化67】

## スキーム3



## 【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P<sup>1</sup>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リチウム反応体、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R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CO[ここで、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>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のスタイルカップリング(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(R<sup>7</sup>)-)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P<sup>1</sup>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中のケトンを適切な有機金属反応体R<sup>8</sup>M、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<sub>4</sub>(ここで、R<sup>8</sup>はHでありそしてMはNaBH<sub>3</sub>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<sup>7</sup>COL<sup>6</sup>、例えば酸クロライド(ここで、R<sup>7</sup>はアルキルでありそしてL<sup>6</sup>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<sup>6</sup>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】

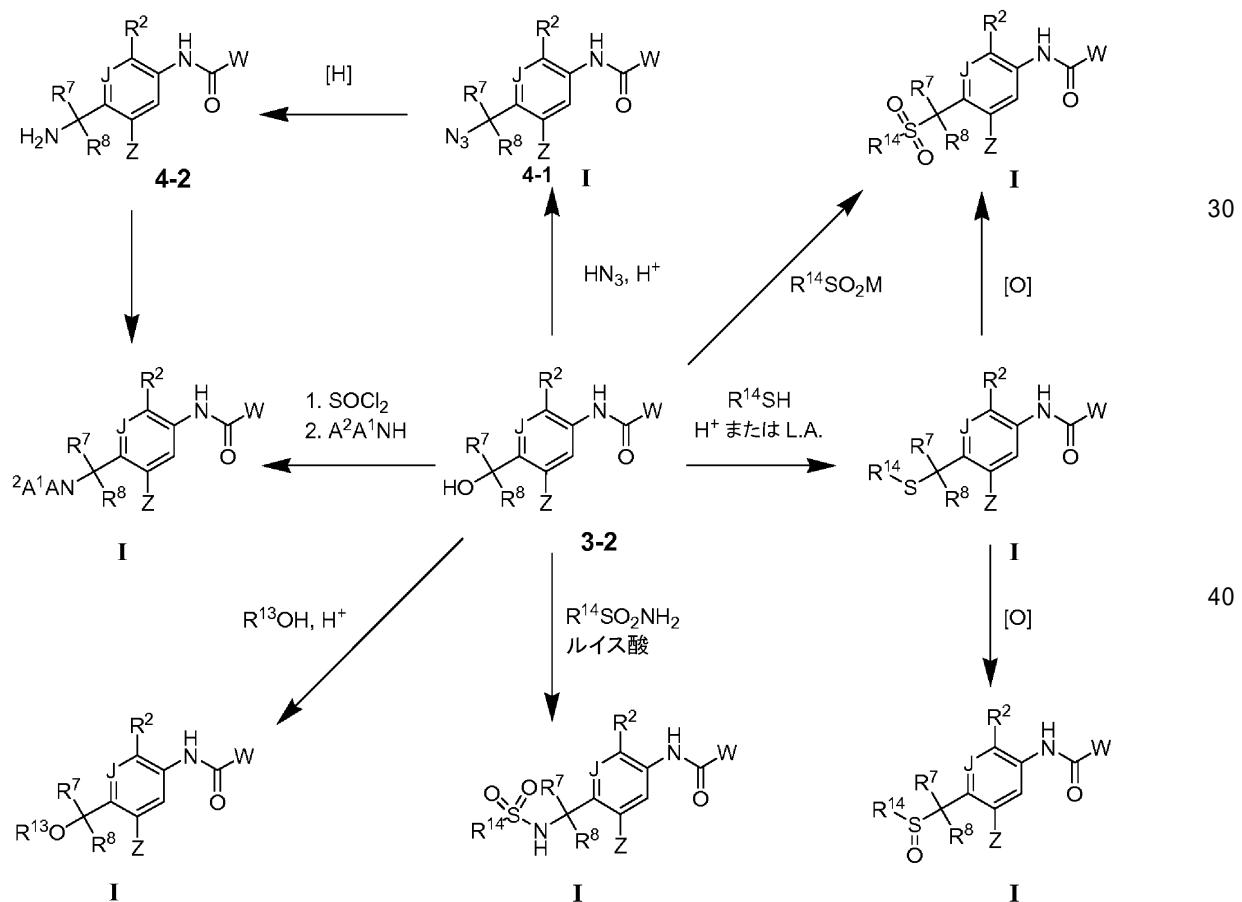
このスキームに示した化合物が有する官能基にさらなる誘導体化をスキーム1に概略を示すようにして受けさせることができると理解する。

#### 【0215】

#### 【化68】

20

スキーム4



#### 【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 ( $SOC_1_2$ ) 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  $R^{1-3}OH$  (ここで、 $R^{1-3}$  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  $R^{1-4}SO_2NR^aH$  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 ( $BFe_3-OEt_2$ ) 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、 $R^{1-4}$  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  $BFe_3-OEt_2$  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  $R^{1-4}SH$  (ここで、 $R^{1-4}$  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  $R^{1-4}SO_2M$  (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

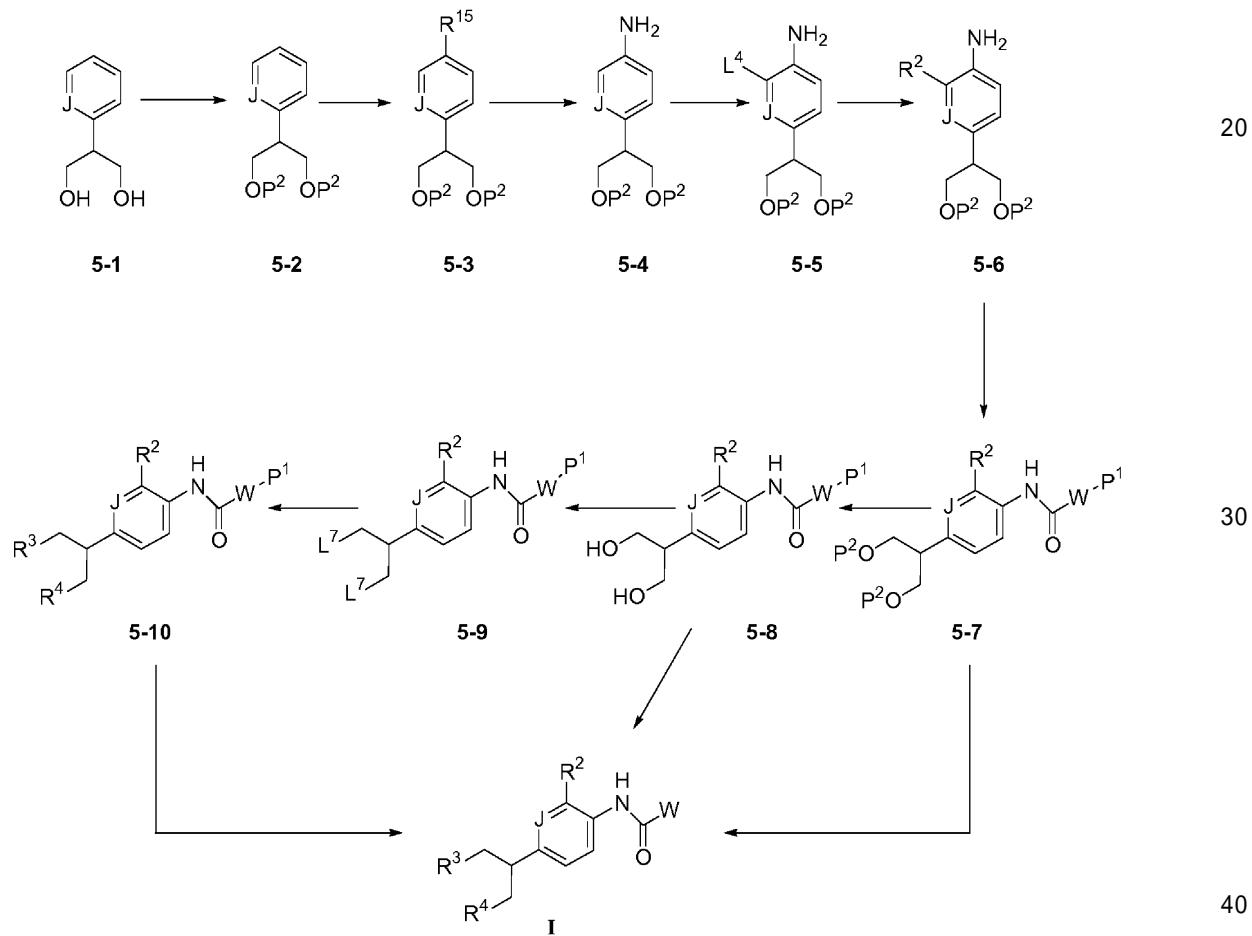
50

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<sub>4</sub>またはNaBH<sub>3</sub>CNまたは好適にはNaBH(OAc)<sub>3</sub>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<sup>1</sup>が-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>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<sub>1</sub>~4アルキルR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>でありそしてZがHである式I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が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. N Y. (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、 $R^{1,5}$  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、 $R^{1,5}$  は  $NO_2$  である) を得た後に前記ニトロ基に還元を受けせる (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、NB<sub>S</sub> 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 ( $Pd_2(dbu)_3$ ) 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  $P^1 - WC(OH)_2$  (またはこれの相当する塩  $P^1 - WC(OH)_2M^2$ 、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  $R^{4,a}$  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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> が C H<sub>3</sub> C O 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 K O H などを用いた鹼化を適切な溶媒、例えば E t O H 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<sup>1</sup> を含有する場合、P<sup>1</sup> 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<sup>3</sup> および R<sup>4a</sup> は O H 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<sup>7</sup> 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<sup>7</sup> 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 C H<sub>3</sub> S O<sub>2</sub> C l と第三級アミン塩基、例えば E t<sub>3</sub> N などを D C M 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<sup>3</sup> および R<sup>4a</sup> (ここで、R<sup>3</sup> は R<sup>4a</sup> 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<sup>1</sup> 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。

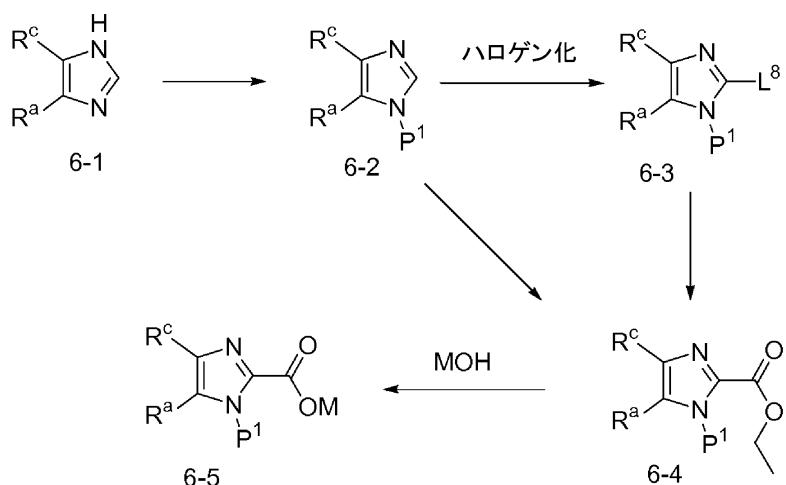
## 【0238】

中間体 5 - 10 および I が有する R<sup>3</sup> および R<sup>4a</sup> 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<sup>a</sup> が H または C<sub>(1-4)</sub> アルキルでありそして R<sup>c</sup> が H、アルキル、-C N または -C O N H<sub>2</sub> 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<sup>a</sup> が H または C<sub>(1-4)</sub> アルキルでありそして R<sup>c</sup> が H、C<sub>(1-4)</sub> アルキルまたは -C N 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

10

20

30

40

50

$R^c - CN$  の場合には商業的に入手可能なアルデヒド ( $R^c - CH_2O$  である式 6-1) をヒドロキシリアルアミンと反応させた後に適切な反応体、例えばオキシ塩化燐または無水酢酸などを用いた脱水を実施することで容易に得ることができる (Synthesis, 677, 2003)。式 6-1 で表されるイミダゾールに適切な基 (P<sup>1</sup>)、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】

10

$R^c - CN$  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-ブロモスクニミドまたは N-ヨードスクニミドなどを用いたハロゲン化を溶媒、例えば DCIM または  $CH_3CN$  など中で親電子条件下でか或は溶媒、例えば  $CCl_4$  など中で開始剤、例えばアゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) などの存在下のラジカル条件下で受けさせることで  $L^8$  が脱離基 (好適にはプロモまたはヨード) である式 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°C から 0°C 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。

20

## 【0243】

$R^c - CN$  ではない式 6-2 で表されるイミダゾールの場合には、それに脱プロトンを適切な塩基、例えばアルキルリチウムなどを用いて受けさせた後にそれと親電子剤をこの上で有機マグネシウム種に関して記述したようにして反応させることでそれを式 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°C 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)。

30

## 【0244】

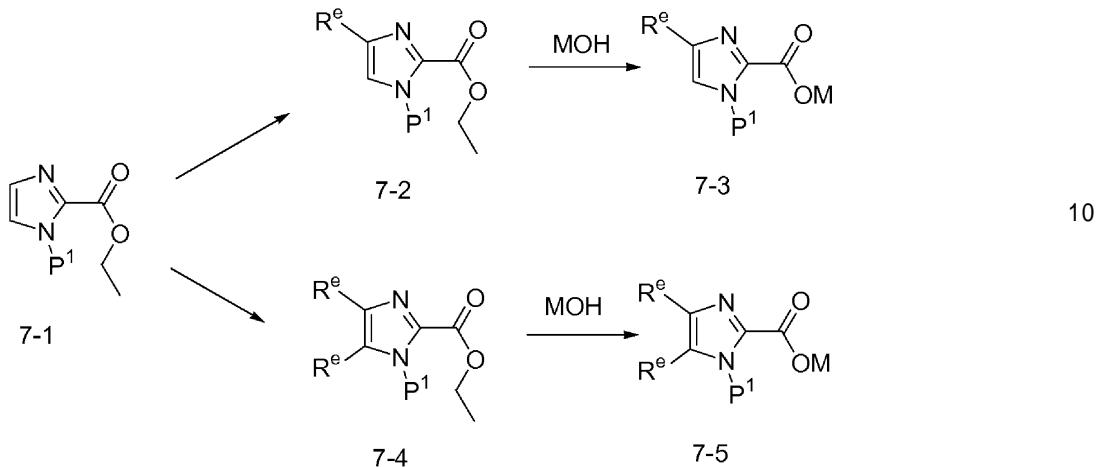
次に、式 6-4 で表されるエステルに加水分解を 1 当量の金属水酸化物 (MOH) 水溶液、好適には水酸化カリウムを用いて適切な溶媒、例えばエタノールまたはメタノールなどで受けさせることで式 6-5 で表されるカルボン酸 (M が H である) またはカルボン酸塩 (M が Li, Na または K である) を生じさせることができる。 $R^c - CONH_2$  である式 6-5 で表される化合物の合成では、最初に  $R^c - CN$  である式 6-4 で表される化合物を適切なアルコキサイド、例えばカリウムエトキサイドなどで処理することでシアノ基をイミデート基に変化 (Pinner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

40

## 【0245】

【化71】

## スキーム7



【0246】

スキーム7に、 $R^e$ がクロロまたはブロモでありそして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。

【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。

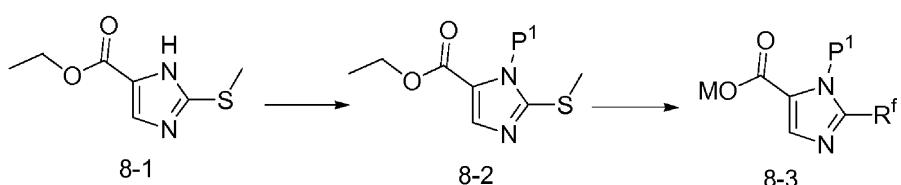
【0248】

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<sub>3</sub>CN、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<sub>3</sub>CN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。

【0249】

【化72】

## スキーム8



【0250】

スキーム8に、 $R^f$ が-SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-SOCH<sub>3</sub>または-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>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。

10

20

30

40

50

## 【0251】

イミダゾール8-1(WO 1996011932)に保護をスキーム6に記述した方法に従って好適にはSEM保護基を用いて受けさせることで式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<sup>f</sup>が-SCH<sub>3</sub>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<sup>f</sup>が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>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<sup>f</sup>が-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>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DCM中のMCPBA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。

## 【0252】

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。

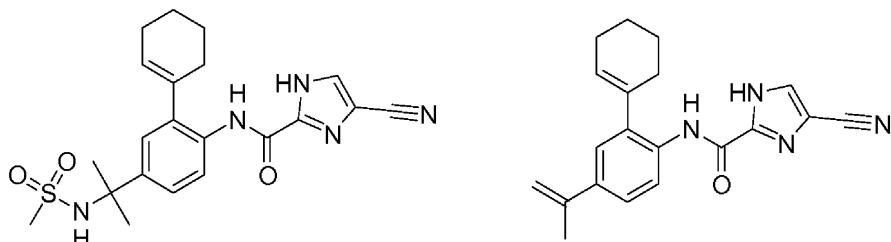
## 【実施例】

## 【0253】

(実施例1および実施例2)

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-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-イソプロペニル-フェニル)-アミド(2)

## 【化73】



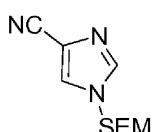
1

2

## 【0254】

a) 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74】



## 【0255】

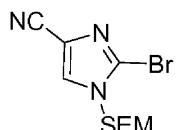
フラスコにイミダゾール-4-カルボニトリル(0.50g、5.2ミリモル)(Synthesis, 677, 2003)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(SEMC1)(0.95mL、5.3ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.40g、10.4ミリモル)およびアセトン(5mL)を仕込んで室温で10時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル(EtOAc)(20mL)で希釈し、水(20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄した後、その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。粗生成物を20g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.80g(70%)の表題の化合物を無色の油として得た：質量スペクトル(CI(CH<sub>4</sub>)

)、 $m/z$  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】

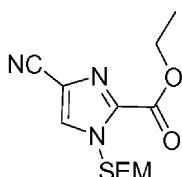
1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (0.70 g、3.1ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を  $C_6H_4$  (10 mL) に入れることで生じさせた溶液に  $N$ -ブロモスクシニミド (NBS) (0.61 g、3.4ミリモル) およびアゾビス(イソブチロニトリル) (AIBN) (触媒量) を加えた後、その混合物を 60 ℃ に 4 時間加熱した。その反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、 $NaHCO_3$  (2 × 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄し、その有機層を  $Na_2SO_4$  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 ( $CI(C_2H_4)$ 、 $m/z$ ) 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】

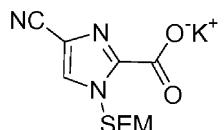
2-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル (0.55 g、1.8ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をテトラヒドロフラン (THF) (6 mL) に入れることで生じさせた -40 ℃ の溶液に THF 中 2 M の i-PrMgCl 溶液 (1 mL) を滴下した。その反応物を -40 ℃ で 10 分間攪拌した後、-78 ℃ に冷却し、そしてシアノ蟻酸エチル (0.30 g、3.0ミリモル) を加えた。その反応物を室温にして 1 時間攪拌した。飽和  $NH_4Cl$  水溶液で反応を消滅させ、EtOAc (20 mL) を用いた希釈そして食塩水 (2 × 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 ( $EISI$ 、 $m/z$ )：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】



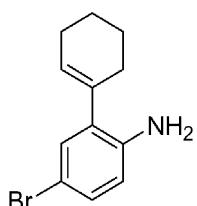
## 【0261】

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 : <sup>1</sup> H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 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 : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>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】

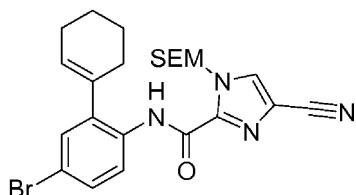
4 - ブロモ - 2 - ヨード - フェニルアミン ( 2 . 00 g、6 . 71 ミリモル ) 、 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 1 . 40 g、6 . 71 ミリモル ) および Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 388 mg、0 . 336 ミリモル ) を 40 mL の 1 , 4 - ジオキサンに入ることで生じさせた混合物に 2 . 0 M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 26 . 8 mL、53 . 7 ミリモル ) を加えた。攪拌を Ar 下 80 度で 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<sub>2</sub>O ( 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 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 : C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>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】

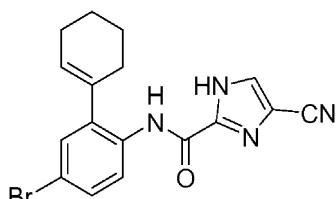
4 - プロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニルアミン (この上に示した段階で 10 調製したまま、1 . 2 3 g、4 . 8 8 ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例1の段階 (d) で調製したまま、1 . 4 9 g、4 . 8 8 ミリモル) およびヘキサフルオロ磷酸プロモトリピロリジノホスホニウム (PyBrOP) (2 . 2 7 g、4 . 8 8 ミリモル) を 2 5 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に N , N - デイソプロピルエチルアミン (DIEA) (2 . 5 5 mL、1 4 . 6 ミリモル) を加えた。搅拌を室温で 1 6 時間行った後の混合物を 1 0 0 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O (2 × 3 0 mL) そして食塩水 (3 0 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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 - 1 0 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで 2 . 2 1 g (9 0 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 9 . 7 0 (s, 1 H)、8 . 2 6 (d, 1 H, J = 8 . 6 Hz)、7 . 7 8 (s, 1 H)、7 . 3 6 (dd, 1 H, J = 8 . 6, 2 . 3 Hz)、7 . 3 1 (d, 1 H, J = 2 . 3 Hz)、5 . 9 4 (s, 2 H)、5 . 8 6 (m, 1 H)、3 . 6 6 (t, 2 H, J = 8 . 3 Hz)、2 . 1 9 - 2 . 3 3 (m, 4 H)、1 . 7 5 - 1 . 8 8 (m, 4 H)、0 . 9 7 (t, 2 H, J = 8 . 3 Hz)、0 . 0 0 (s, 9 H) .

## 【0266】

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

## 【化80】

30



## 【0267】

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 (4 - プロモ - 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 . 2 0 g、2 . 3 9 ミリモル) を 1 0 mL の DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に入れることで生じさせた溶液に 0 . 3 0 mL の EtOH に続いて 5 . 0 mL の TFA を加えた。搅拌を室温で 3 時間行った後の混合物を 2 0 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 8 5 3 mg (9 6 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (ジメチルスルホキサイド (DMSO) - d<sub>6</sub>; 400 MHz) : 9 . 8 0 (s, 1 H)、8 . 3 0 (s, 1 H)、7 . 9 4 (d, 1 H, J = 8 . 6 Hz)、7 . 5 0 (dd, 1 H, J = 8 . 6, 2 . 3 Hz)、7 . 3 9 (d, 1 H, J = 2 . 3 Hz)、5 . 8 0 (m, 1 H)、2 . 1 2 - 2 . 2 5 (m, 4 H)、1 . 6 1 - 1 . 7 7 (m, 4 H) . 質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O, 371 . 0

40

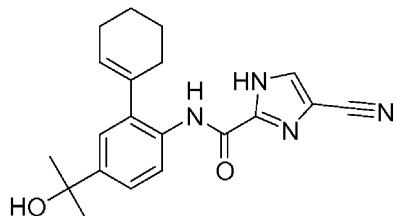
50

(M + H)、測定値：371.0.

【0268】

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-(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-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、50.0mg、0.135ミリモル)を2mL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(71μL、0.14ミリモル、THF中2.0M)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(240μL、0.405ミリモル、ペンタン中1.7M)を加え、その結果として得た混合物を-78で5分間攪拌した後、アセトン(0.40mL、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時間攪拌した。その混合物を1mLの飽和NH<sub>4</sub>Clに続いて40mLのEtOAcで処理し、H<sub>2</sub>O(10mL)そして食塩水(5mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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32.1mg(68%)の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 11.88(s, 1H)、9.58(s, 1H)、8.29(d, 1H, J = 8.6Hz)、7.74(s, 1H)、7.42(dd, 1H, J = 8.6, 2.2Hz)、7.35(d, 1H, J = 2.2Hz)、5.87(m, 1H)、2.23-2.34(m, 4H)、1.73-1.90(m, 4H)、1.79(s, 1H, OH)、1.61(s, 6H)。質量スペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、351.2(M+H)、測定値: 351.0.

【0270】

i) 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-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-イソプロペニル-フェニル)-アミド(2)

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-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、30.0mg、0.0856ミリモル)およびメタンスルホニアミド(40.7mg、0.428ミリモル)を1mLのTHFに入れることで生じさせた-78の溶液にAr下でBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(16.0μL、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時間攪拌した後、Ar下室温で16時間攪拌した。その反応物を2mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および10mLの食塩水で処理した後、EtOAc(2×20mL)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(24.3mg、66%)を白色固体として得かつ表題の化合物2(9.3mg、33%)を白色の固体として得た。1:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 11.89(s, 1H)、9.55(s, 1H)、8.30(d, 1H, J = 8.6Hz)、7.72(d, 1H,

30

40

50

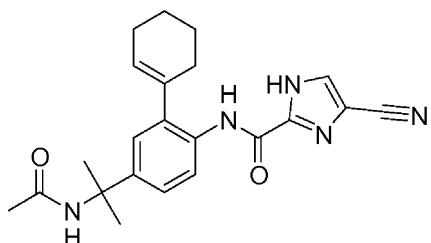
$J = 2.3\text{ Hz}$ )、7.59 (dd, 1H,  $J = 8.6, 2.3\text{ Hz}$ )、7.29 (d, 1H,  $J = 2.3\text{ Hz}$ )、5.84 (m, 1H)、5.64 (s, 1H)、2.82 (s, 3H)、2.18 - 2.34 (m, 4H)、1.74 - 1.88 (m, 4H)、1.80 (s, 6H)。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S、428.2 (M+H)、測定値: 428.0.2: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) : 12.56 (s, 1H)、9.65 (s, 1H)、8.30 (d, 1H,  $J = 8.6\text{ Hz}$ )、7.77 (s, 1H)、7.43 (dd, 1H,  $J = 8.6, 2.3\text{ Hz}$ )、7.31 (d, 1H,  $J = 2.3\text{ Hz}$ )、5.88 (m, 1H)、5.40 (br s, 1H)、5.11 (m, 1H)、2.24 - 2.36 (m, 4H)、2.17 (s, 3H)、1.76 - 1.91 (m, 4H)。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>、333.2 (M+H)、測定値: 333.1.

## 【0271】

(実施例3)

4-シアノ-1H-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】



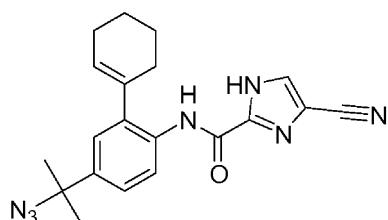
10

20

## 【0272】

a) 4-シアノ-1H-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】



30

## 【0273】

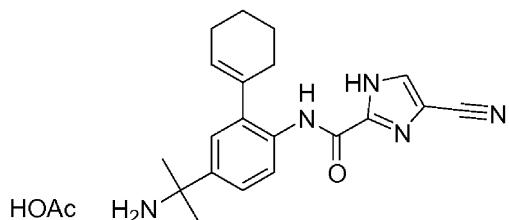
4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-アミド (実施例1の段階(h)で調製したまま、15.0mg、0.0428ミリモル) およびNaN<sub>3</sub> (27.8mg、0.428ミリモル) を1mLのクロロホルムに入れることで生じさせた0の混合物にAr下でTFA (49μL、0.64ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物をAr下0で1時間攪拌した。30mLのEtOAcを用いて処理した後の混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL) そして食塩水 (10mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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13.6mg (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: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O、376.2 (M+H)、測定値: 376.0.

40

## 【0274】

50

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 84】



10

## 【0275】

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 時間攪拌した。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 × 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 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

## 【0276】

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 CHCl<sub>3</sub> に入れることで生じさせた混合物を室温で 5 分間攪拌した後、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 CHCl<sub>3</sub> 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 時間攪拌した。その混合物を EtOAc ( 40 mL ) で処理し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 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 : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 、 392.2 ( M+H ) 、 測定値 : 391.8 .

30

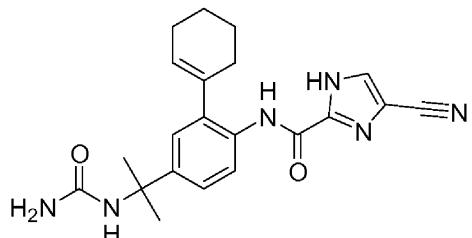
40

## 【0277】

## (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】



## 【0278】

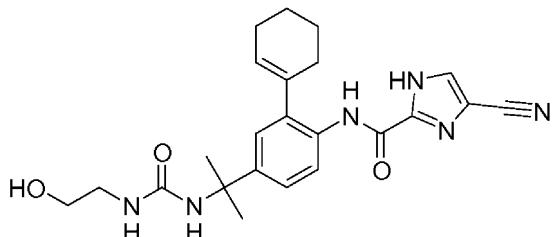
トリホスゲン (7.2 mg、0.024ミリモル) を2 mLのTHFに入れることで生じさせた0 の溶液に4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アミノ - 1 - メチル - エチル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミドの酢酸塩 (実施例3の段階 (b) で調製したまま、25.0 mg、0.0611ミリモル) およびDIEA (32 μL、0.18ミリモル) を2 mLのTHFに入れることで生じさせた溶液をAr下で加えた。その結果として得た混合物を室温で20分間攪拌した後、0 に冷却した。その混合物にNH<sub>3</sub> (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時間攪拌した。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。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz) : δ 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: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>、393.2 (M + H)、測定値: 393.0.

## 【0279】

(実施例5)

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - {1 - [3 - (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

## 【化 8 6】



## 【0280】

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 - 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 (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分間攪拌した後、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時間攪拌した。その混合物を食塩水 (10 mL) で

10

20

30

40

50

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 (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。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 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: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>、437.2 (M + H)、測定値: 437.1.

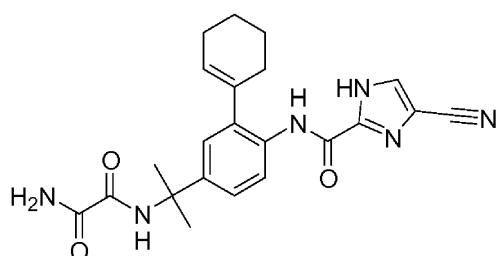
10

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 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: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>、421.2 (M + H)、測定値: 421.0.

30

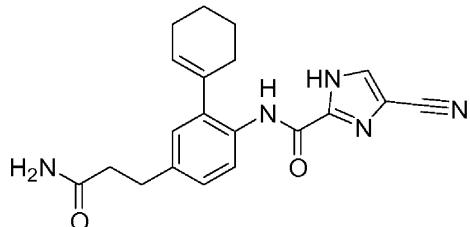
## 【0283】

(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

40

## 【化88】

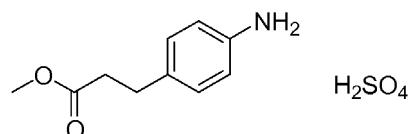


## 【0284】

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89】



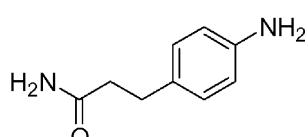
## 【0285】

3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオン酸 (1 . 0 0 g、6 . 0 5 ミリモル) を 1 0 m L のメチルアルコール (M e O H) に入れることで生じさせた混合物に 0 . 8 0 m L の濃 H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 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、4 5 °C に冷却した。メチル t - ブチルエーテル (M T B E、1 5 m L) を加えた。その混合物を 0 °C に冷却して 0 . 5 時間攪拌した。固体を濾過で集め、1 : 4 の M e O H / M T B E (2 × 1 0 m L) そして M T B E (3 × 1 0 m L) で洗浄した後、減圧下で乾燥させた。表題の化合物 (1 . 4 3 g、8 5 %) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub> ; 4 0 0 M H z) : 8 . 4 0 - 1 1 . 0 (b r s、4 H)、7 . 3 4 (d、2 H、J = 8 . 2 H z)、7 . 2 3 (d、2 H、J = 8 . 2 H z)、3 . 5 7 (s、3 H)、2 . 8 6 (t、2 H、J = 7 . 4 H z)、2 . 6 4 (t、2 H、J = 7 . 4 H z) .

## 【0286】

b) 3 - (4 - アミノ - フェニル) - プロピオンアミド

## 【化90】



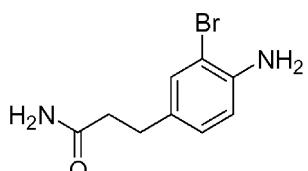
## 【0287】

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、2 7 7 m g、1 . 0 0 ミリモル) を 8 m L の濃 N H<sub>4</sub> O H に入れることで生じさせた懸濁液に 0 . 7 5 g の N a C l を 3 m L の H<sub>2</sub> O に入れて加えた。攪拌を室温で 1 6 時間行った後、その結果として得た混合物を 1 0 m L の食塩水で処理し、そして E t O A c (5 × 2 5 m L) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥 (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>) させた後、濃縮することで 1 3 3 m g (8 1 %) 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<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O、1 6 5 . 1 (M + H)、測定値 : 1 6 5 . 0 .

## 【0288】

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

## 【化91】



## 【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、1 2 3 m g、0 . 7 4 9 ミリモル) を 1 0 m L の 1 : 1 D C M / C H<sub>3</sub> C N に入れることで生じさせた 0 °C の混合物に N - ブロモスクシニミド (N B S) (1 3 3 m g、0 . 7 4 9 ミリモル) を 4 m L の 1 : 1 D C M / C H<sub>3</sub> C N に入れて加えた。その混合物を室温に温めて A r 下で 1 時間攪拌した。2 0 m L の食塩水で処理した後の混合物に E t

40

50

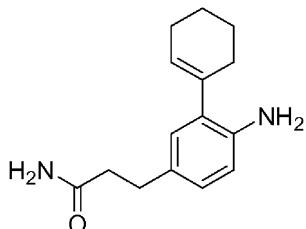
O A c (3 × 20 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして真空下で濃縮した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (1 - 4% Me OH / DCM) で精製することで 133 mg (81%) の表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値 : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>B<sub>r</sub>N<sub>2</sub>O、243.0 (M + H)、測定値 : 242.9.

## 【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】

10



## 【0291】

3 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - 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 (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.64 mL、3.29ミリモル) を加えた。攪拌を Ar 下 80 °C 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 × 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O、245.2 (M + H)、測定値 : 245.1.

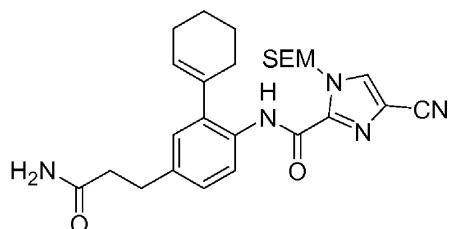
20

## 【0292】

30

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】



40

## 【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、H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。有機溶媒

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 156 mg (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：C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si、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

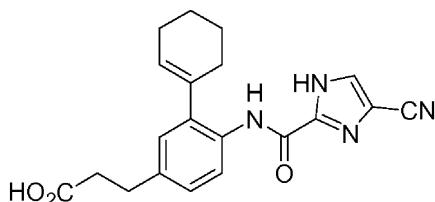
4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - カルバモイル - エチル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド(この上に示した段階で調製したまま、150 mg、0.304 ミリモル)を 2 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 60 μL の EtOH に続いて 1 mL の TFA を加えた。その結果として得た溶液を室温で 3 時間攪拌した。その反応物を 20 mL の n - プロパノールで処理した後、真空下で濃縮した。その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 86.1 mg (78 %) の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz)：8.08 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 8.00 (s, 1 H), 7.14 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 5.79 (m, 1 H), 2.89 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.50 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.20 - 2.30 (m, 4 H), 1.72 - 1.88 (m, 4 H). 質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、364.2 (M+H)、測定値：364.1.

## 【0295】

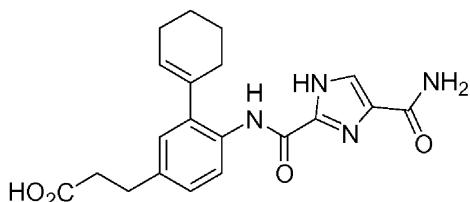
(実施例 8 および 9)

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】



8



9

## 【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、30.0 mg、0.0826 ミリモル)を 1 mL の 1 : 1 MeOH / THF に入れることで生じさせた溶液に 6 N NaOH (138 μL、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 時間攪拌した後、還流下で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を 10 mL の H<sub>2</sub>O 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 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒に乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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 13.8 mg (46 %) の表題の化合物 8 を白色固体として得かつ 11.3 mg (36 %) の表題の化合物 9 を白色の固体として得た。8: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz)：8.07 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 8.00 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 5.79 (m, 1 H), 2.89 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.50 (t, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.20 - 2.30 (m, 4 H), 1.72 - 1.88 (m, 4 H).

30

40

50

. 2 Hz)、5.80 (m, 1 H)、2.90 (t, 2 H, J = 7.6 Hz)、2.60 (t, 2 H, J = 7.6 Hz)、2.26 (m, 4 H)、1.74 - 1.88 (m, 4 H)。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、365.2 (M+H)、測定値: 365.2.9: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz) : 8.01 (d, 1 H, J = 8.3 Hz)、7.81 (s, 1 H)、7.16 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.0 Hz)、7.08 (d, 1 H, J = 2.0 Hz)、5.82 (m, 1 H)、2.90 (t, 2 H, J = 7.6 Hz)、2.60 (t, 2 H, J = 7.6 Hz)、2.22 - 2.31 (m, 4 H)、1.77 - 1.88 (m, 4 H)。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>、383.2 (M+H)、測定値: 383.2.

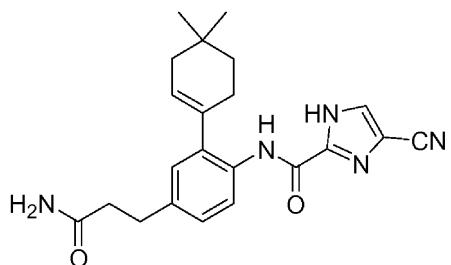
10

## 【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】

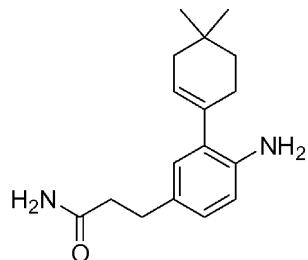


20

## 【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】

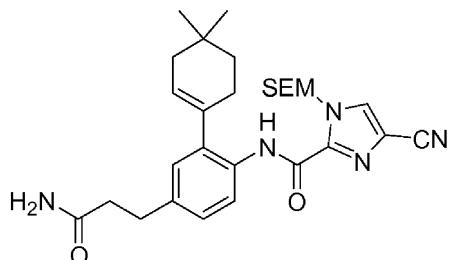
表題の化合物の調製を3-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-プロピオンアミド(実施例7の段階(c)で調製したまま、76.0 mg、0.351ミリモル)および4,4-ジメチルシクロヘキセン-1-イルホウ素酸(59.5 mg、0.387ミリモル)を用いて実施例7の段階(d)の鈴木カップリング手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(0-2% MeOH/DCM)で表題の化合物(79 mg、92%)を明褐色の油として得た。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O、273.2 (M+H)、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

40

## 【0300】

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 [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】



[ 0 3 0 1 ]

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、 75.0 mg、 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 ) - 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、 103 mg、 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 (124 mg、 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<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si、 522.3 (M + H) 、測定値: 522.1.

[ 0 3 0 2 ]

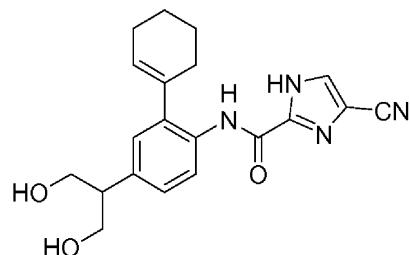
c) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - カルバモイル - エチル ) - 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - フェニル ] - アミド 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 2 - カルバモイル - エチル ) - 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - フェニル ] - アミド ( この上に示した段階で調製したまま、 160 mg 、 0.307 ミリモル ) およびフッ化テトラブチルアンモニウム ( 357 μL 、 0.357 ミリモル、 THF 中 1.0 M ) を 4.5 mL 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 時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を EtOAc ( 40 mL ) で処理し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 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 29.2 mg ( 24 % ) の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : δ = 8.09 ( d, 1 H, J = 8.3 Hz ), 7.98 ( s, 1 H ), 7.14 ( dd, 1 H, J = 8.3, 2.1 Hz ), 7.07 ( d, 1 H, J = 2.1 Hz ), 5.71 ( m, 1 H ), 2.89 ( t, 2 H, J = 7.7 Hz ), 2.50 ( t, 2 H, J = 7.7 Hz ), 2.29 ( m, 2 H ), 2.06 ( m, 2 H ), 1.57 ( t, 2 H, J = 6.3 Hz ), 1.07 ( s, 6 H ). 質量スペクトル ( ESI, m/z ) : 下記として計算した値: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 392.2 ( M + H ) 、測定値: 392.2 .

〔 0 3 0 3 〕

### ( 实施例 1 1 )

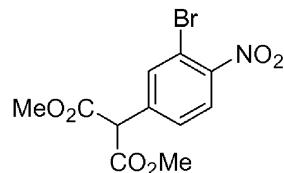
4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - フェニル ] - アミド

【化98】



【0304】

- 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99】



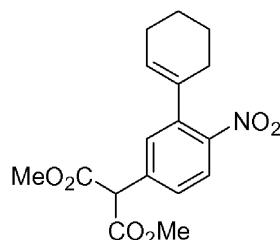
【0305】

N a H ( 3 6 4 m g 、 9 . 0 8 ミリモル ) を 1 0 m L の D M F に入れることで生じさせた 0 の懸濁液にマロン酸ジメチルエステル ( 5 1 9  $\mu$  L 、 4 . 5 4 ミリモル ) を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて A r 下で 0 . 5 時間攪拌した。その混合物に 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン ( 5 0 0 m g 、 2 . 2 7 ミリモル ) を加えた後、その反応物を A r 下室温で 1 6 時間攪拌した。次に、その混合物を 2 m L の飽和 N H 4 C l 水溶液に続いて 1 0 m L の H 2 O で処理した後、 D C M ( 3 × 1 0 m L ) を用いた抽出を実施した。その抽出液を一緒にして水 ( 1 0 m L ) そして食塩水 ( 5 m L ) で洗浄した後、乾燥 ( N a 2 S O 4 ) させた。溶媒を真空下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 4 のヘキサン - D C M ) にかけることで 6 0 4 m g ( 8 0 % ) の黄色 - 緑色の油を得たが、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 : 1 H - N M R ( C D C l 3 ; 4 0 0 M H z ) : A : 8 . 4 8 ( d 、 1 H 、 J = 2 . 5 H z ) 、 8 . 2 1 ( d d 、 1 H 、 J = 8 . 8 、 2 . 5 H z ) 、 7 . 8 5 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 8 H z ) 、 5 . 3 4 ( s 、 1 H ) 、 3 . 8 1 ( s 、 6 H ) . B : 7 . 8 5 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 4 H z ) 、 7 . 8 2 ( d 、 1 H 、 J = 1 . 9 H z ) 、 7 . 5 4 ( d d 、 1 H 、 J = 8 . 4 、 1 . 9 H z ) 、 4 . 6 8 ( s 、 1 H ) 、 3 . 8 0 ( s 、 6 H ) .

【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】



【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、 3 0 0 m g 、 0 . 9 0 3 ミリモル ) 、シクロヘキソ - 1 - エニ

10

20

30

40

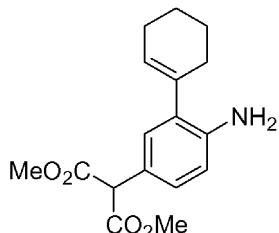
50

ルホウ素酸(125mg、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)Cl<sub>2</sub>)(66.0mg、0.0903ミリモル)を5mLのDMFに入れることで生じさせた混合物にK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(765mg、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時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を50mLのEtOAcで処理した後、H<sub>2</sub>O(3×10mL)そして食塩水(10mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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210mg(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：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>、334.1(M+H)、測定値：334.0.

## 【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】



10

20

## 【0309】

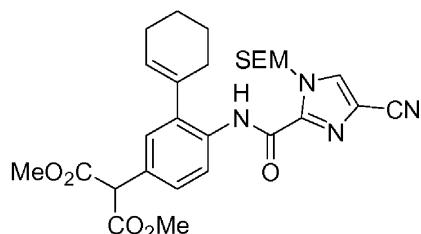
2-(3-シクロヘキソ-1-エニル-4-ニトロ-フェニル)-マロン酸ジメチルエステル(この上に示した段階で調製したまま、200mg、0.600ミリモル)、鉄粉(168mg、3.00ミリモル)およびNH<sub>4</sub>Cl(321mg、6.00ミリモル)を6mLのエタノールに入れることで生じさせた混合物を80°で16時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を30mLのH<sub>2</sub>Oで処理した後、EtOAc(3×20mL)を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。その残留物をシリカゲ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129mg(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：C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>、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、100mg、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

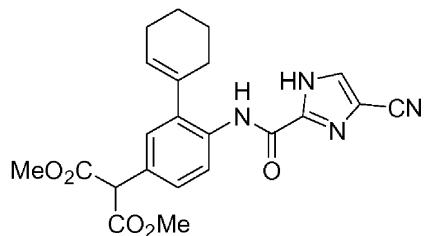
カルボン酸カリウム（実施例1の段階（d）で調製したまま、106mg、0.346ミリモル）およびヘキサフルオロ磷酸プロモトリピロリジノホスホニウム（PyBrOP）（154mg、0.330ミリモル）を3mLのDMFに入れることで生じさせた混合物にDIEA（0.172mL、0.990ミリモル）を加えた。搅拌を室温で16時間行った後の混合物を50mLのEtOAcで処理し、H<sub>2</sub>O（2×15mL）そして食塩水（15mL）で洗浄した後、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）させた。有機溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー（5-10% EtOAc-ヘキサン）で精製することで118mg（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：C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si、553.2（M+H）、測定値：552.6.

10

## 【0312】

e) 2-[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]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（この上に示した段階で調製したまま、145mg、0.262ミリモル）を1.0mLのDCM（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）に入れることで生じさせた溶液に1.0mLのTFAを加えた。搅拌を室温で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93mg（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：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>、423.1（M+H）、測定値：422.8.

30

## 【0314】

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-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-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（この上に示した段階で調製したまま、30.0mg、0.0710ミリモル）およびNaBH<sub>4</sub>（13.4mg、0.355ミリモル）を1mL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（50μL）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時間で搅拌した。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30mLのEtOAcで処理した後、H<sub>2</sub>O（5mL）そして食塩水（10mL）で洗浄した。その有機層を乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）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14.1mg（61%）の表題の化合物を白色の固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR（CD<sub>3</sub>OD；400MHz）：8.00（s、1H）、7.54（dd、1H、J=8.2、2.3Hz）、7.46（d、1H、J=2.3Hz）、7.27（d、1H、J=8.2Hz）、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：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、3650

40

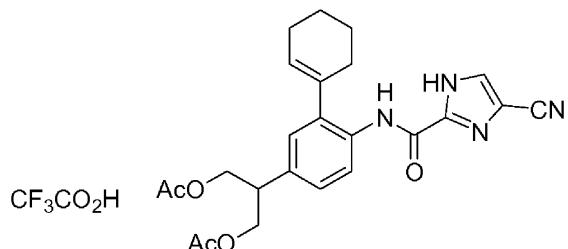
7 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 3 6 6 . 8 .

【 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 】

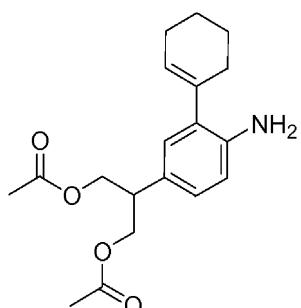


10

【 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 ( Tetrahydrodron, 46 ( 20 ), 7081, ( 1990 ), 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。

30

【 0 3 1 8 】

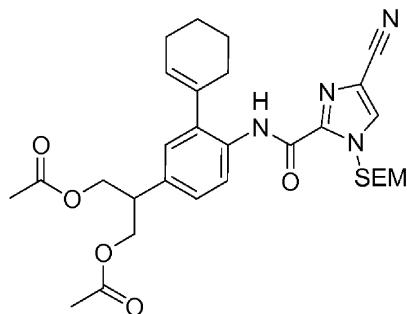
表題の化合物の調製を酢酸 3 - アセトキシ - 2 - ( 4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル ) - プロピルエステル ( この上で調製したまま ) およびシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸を用いて実施例 1 の段階 ( e ) の鈴木カップリング手順に従うことで実施した：質量スペクトル、 ( E S I, m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>、 332 . 1 ( M + H ) 、測定値 : 332 . 1 .

40

【 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

## 【化106】



10

## 【0320】

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)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸のカリウム塩(実施例1の段階(d)で調製したまま)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(ESI、m/z):下記として計算した値:C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si、581.2(M+H)、測定値:581.0.

## 【0321】

20

c) 酢酸3-アセトキシ-2-{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}-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)-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)-プロピルエステル(この上に示した段階で調製したまま、102mg、0.175ミリモル)をDCM(2mL)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(EtOH)(60μL)およびTFA(0.6mL)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DCM(10mL)に溶解させた後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の中に注ぎ込んだ。その有機層を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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(57mg、57%):<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 1.2.90(br s, 1H)、9.75(s, 1H)、8.32(d, 1H, J=8.4Hz)、7.78(s, 1H)、7.24(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz)、7.06(d, 1H, J=2.0Hz)、5.82(br s, 1H)、4.38(m, 4H)、3.35(m, 1H)、2.23-2.35(m, 4H)、2.10(s, 6H)、1.75-1.92(m, 4H):質量スペクトル、(ESI、m/z):下記として計算した値:C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>、451.2(M+H)、測定値:451.0.

30

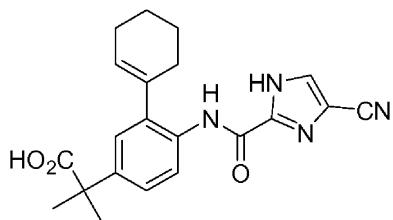
## 【0322】

40

(実施例13)

2-{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}-2-メチル-プロピオン酸

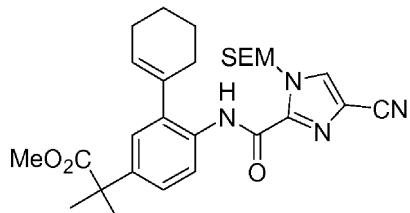
## 【化107】



## 【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

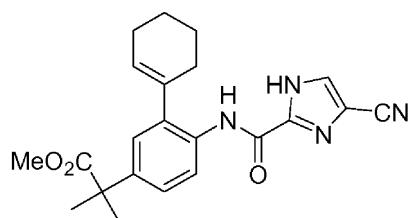
## 【0324】

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 - プロペニルオキシ ) - トリメチル - シラン ( 61 μL 、 0.30 ミリモル ) 、 Pd ( t - Bu<sub>3</sub>P )<sub>2</sub> ( 10.2 mg 、 0.0200 ミリモル ) および ZnF<sub>2</sub> ( 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 日間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を H<sub>2</sub>O ( 20 mL ) で処理した後、 EtOAc ( 2 × 20 mL ) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した。 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 ( DCM ) で精製することで表題の化合物 ( 4.8 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 : C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S i 、 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<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、393.2(M+H)、測定値：393.1。

## 【0327】

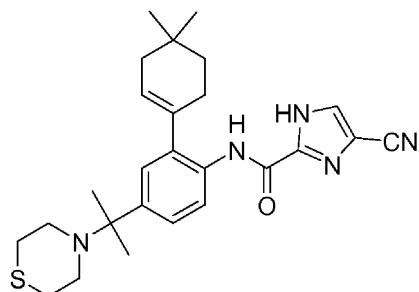
c) 2-[4-[4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸  
2-[4-[4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル(この上に示した段階で調製したまま、60.0 mg、0.153ミリモル)を1 mLの1:1 THF/MeOHに入れることで生じさせた溶液に6 N NaOH(250 μL、1.50ミリモル)を加えた。攪拌を室温で18時間行った後の混合物を10 mLのH<sub>2</sub>Oで処理した後、EtOAc(3 × 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 × 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<sub>2</sub>O(10 mL)そして食塩水(10 mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。有機溶媒を真空下で蒸発することで表題の化合物(4.8 mg、83%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 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<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、379.2(M+H)、測定値：379.2。

## 【0328】

## (実施例14)

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

## 【化110】

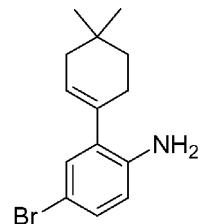


30

## 【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】



40

## 【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-

50

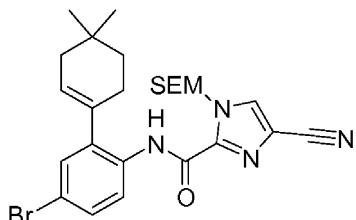
-ジメチルシクロヘキセン-1-イルホウ素酸(496mg、3.22ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(169mg、0.147ミリモル)および2.0MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(11.7mL、23.4ミリモル)を20mLの1,4-ジオキサンに入れることで生じさせた混合物をAr下80°で12時間攪拌した。室温に冷却した後の反応物をEtOAc(50mL)で処理した後、H<sub>2</sub>O(25mL)そして食塩水(20mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、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% EtOAc/ヘキサン)で精製することで770mg(91%)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<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrN、280.1(M+H)、測定値：280.1.

10

## 【0331】

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[4-プロモ-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112】



20

## 【0332】

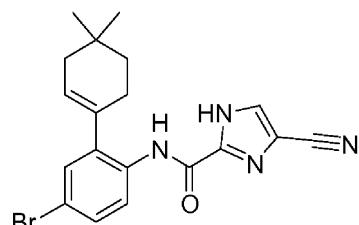
4-プロモ-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま、770mg、2.75ミリモル)、4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム(実施例1の段階(d)で調製したまま、840mg、2.75ミリモル)およびPyBrop(1.28g、2.75ミリモル)を20mLのDMFに入れることで生じさせた混合物にDIEA(1.44mL、8.25ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物をAr下室温で16時間攪拌した。80mLのEtOAcで処理した後の混合物をH<sub>2</sub>O(2×20mL)そして食塩水(20mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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(5-10% EtOAc/ヘキサン)にかけることで1.28g(88%)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<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si、529.2(M+H)、測定値：528.9.

30

## 【0333】

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-プロモ-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113】



40

## 【0334】

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)

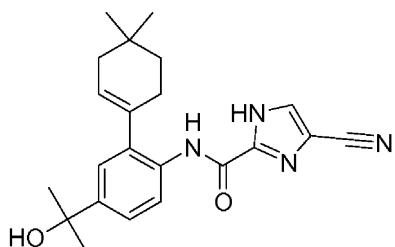
50

- 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - プロモ - 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 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 : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O、 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 - プロモ - 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 NH<sub>4</sub>Cl 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 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 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 : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、 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

10

20

30

40

50

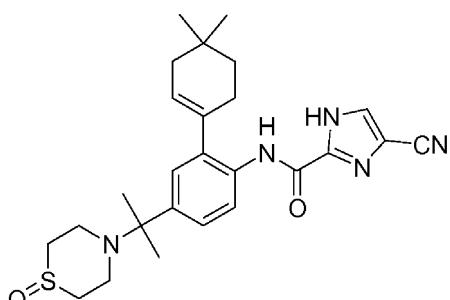
の D C M に入れることで生じさせた 0 10 の懸濁液に Ar 下で S O C l 2 ( 3 8 μ L、 0 . 5 2 ミリモル ) を加えた。攪拌を室温で 1 時間行った後の混合物を冷却して 0 10 に戻した。その反応物にチオモルホリン ( 1 7 2 μ L、 1 . 7 2 ミリモル ) を加えた後、その結果として得た混合物を 0 10 で 1 時間攪拌した。室温に温めた後の混合物を E t O A c ( 3 0 m L ) で処理した後、 H 2 O ( 2 × 1 0 m L ) そして食塩水 ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を N a 2 S O 4 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 ( 5 % E t O A c / D C M に続いて 1 - 2 % M e O H / D C M ) で精製することで表題の化合物 ( 7 0 m g、 8 8 % ) を白色の固体として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l 3 ; 4 0 0 M H z ) : 1 1 . 9 0 ( s, 1 H )、 9 . 6 5 ( s, 1 H )、 8 . 2 8 ( d, 1 H, J = 8 . 6 H z )、 7 . 7 4 ( s, 1 H )、 7 . 4 5 ( d d, 1 H, J = 8 . 6, 2 . 3 H z )、 7 . 3 3 ( d, 1 H, J = 2 . 3 H z )、 5 . 7 8 ( m, 1 H )、 2 . 7 7 ( m, 4 H )、 2 . 6 5 ( m, 4 H )、 2 . 2 9 ( m, 2 H )、 2 . 1 2 ( m, 2 H )、 1 . 6 0 ( t, 2 H, J = 6 . 3 H z )、 1 . 3 3 ( s, 6 H )、 1 . 1 2 ( s, 6 H )。質量スペクトル ( E S I - n e g, m / z ) : 下記として計算した値 : C 2 6 H 3 3 N 5 O S、 4 6 2 . 2 ( M - H )、 測定値 : 4 6 2 . 4 .

## 【 0 3 3 8 】

( 実施例 1 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 - [ 1 - メチル - 1 - ( 1 - オキソ - 1 <sup>4</sup> - チオモルホリン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - アミド 20

## 【 化 1 1 5 】



30

## 【 0 3 3 9 】

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 1 4 の段階 ( e ) で調製したまま、 3 0 . 0 m g、 0 . 0 6 4 7 ミリモル ) を 0 . 5 m L の D C M に入れることで生じさせた室温の溶液にチタン ( I V ) イソプロポキサイド ( 1 9 μ L、 0 . 0 6 5 ミリモル ) を加えた。その混合物を 0 40 に冷却した後、 H 2 O 2 ( 1 3 μ L、 0 . 1 3 ミリモル、 H 2 O 中 3 0 重量 % ) を加えた。攪拌を 0 で 4 時間行った後の混合物を E t O A c ( 5 0 m L ) で処理した後、 H 2 O ( 2 × 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、 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 % M e O H / D C M ) で精製することで表題の化合物 ( 3 0 m g、 9 5 % ) を無色の油として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l 3 ; 4 0 0 M H z ) : 1 3 . 0 6 ( s, 1 H )、 9 . 6 3 ( s, 1 H )、 8 . 3 4 ( d, 1 H, J = 8 . 6 H z )、 7 . 7 1 ( s, 1 H )、 7 . 5 1 ( d d, 1 H, J = 8 . 6, 2 . 0 H z )、 7 . 2 7 ( d, 1 H, J = 2 . 0 H z )、 5 . 7 8 ( m, 1 H )、 3 . 1 7 ( m, 2 H )、 2 . 8 4 - 3 . 0 8 ( m, 4 H )、 2 . 7 1 ( m, 2 H )、 2 . 2 8 ( m, 2 H )、 2 . 1 1 ( m, 2 H )、 1 . 6 0 ( t, 2 H, J = 6 . 3 H z )、 1 . 4 0 ( s, 6 H )、 1 . 1 1 ( s, 6 H )。質量スペクトル ( E S I - n e g, m / z ) : 下記として計算した値 : C 2 6 H 3 3 N 5 O 2 S、 4 7 8 . 2 ( M - H )、 測定値 : 4 7 8 . 3 .

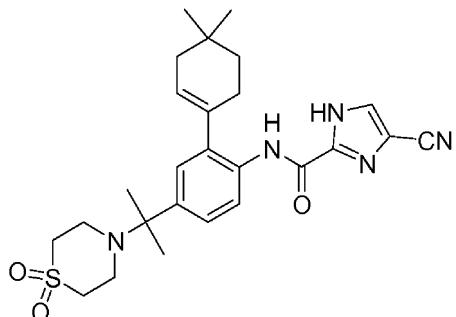
## 【 0 3 4 0 】

50

## (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 ( I V ) イソプロロポキサイド ( 24.0 μL 、 0.0820 ミリモル ) を加えた。その混合物を 0 に冷却した後、 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 18 μL 、 0.16 ミリモル、 H<sub>2</sub>O 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<sub>2</sub>O ( 2 × 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した。その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 ( 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : δ = 8.16 ( d, 1H, J = 8.6 Hz ), 7.99 ( s, 1H ), 7.49 ( dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz ), 7.37 ( d, 1H, J = 2.3 Hz ), 5.74 ( m, 1H ), 2.91 - 3.07 ( m, 8H ), 2.31 ( m, 2H ), 2.08 ( m, 2H ), 1.60 ( t, 2H, J = 6.3 Hz ), 1.42 ( 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 : C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 494.2 ( M - H ) 、測定値 : 494.2 .

20

## 【0342】

## (実施例 17)

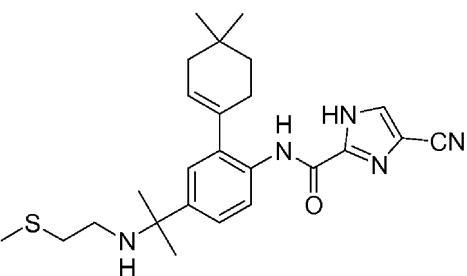
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - [ 1 - メチル - 1 - ( 2 - メチルスルファニル - エチルアミノ ) - エチル ] - フェニル } - アミド

## 【化 117】

30

30

30



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

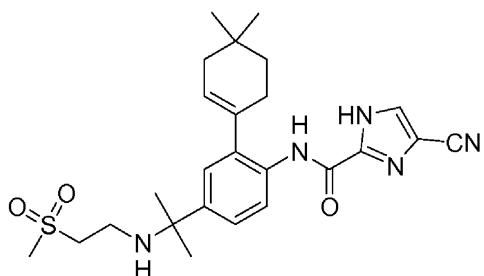
4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - アミド(実施例14の段階(d)で調製したまま、120mg、0.317ミリモル)および2 - メチルスルファニル - エチルアミン(69.0μL、0.951ミリモル)を用いて実施例14の段階(e)の手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(1 - 4% MeOH / DCM)で表題の化合物(72mg、50%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 400MHz): 8.26(d, 1H, J = 8.6Hz)、7.94(s, 1H)、7.39(dd, 1H, J = 8.6, 2.3Hz)、7.32(d, 1H, J = 2.3Hz)、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 = 6.3Hz)、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: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>OS、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】



20

## 【0345】

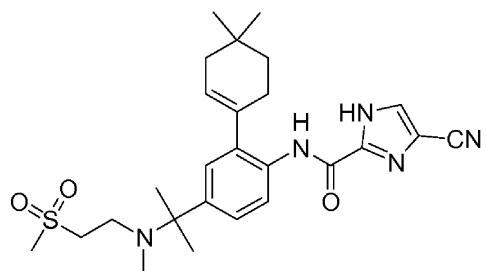
表題の化合物の調製を4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - 4 - [ 1 - メチル - 1 - ( 2 - メチルスルファニル - エチルアミノ) - エチル] - フェニル} - アミド(実施例17で調製したまま、63.0mg、0.140ミリモル)を用いて実施例16の手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(1 - 3% MeOH / DCM)で表題の化合物(47mg、70%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 9.67(s, 1H)、8.31(d, 1H, J = 8.6Hz)、7.75(s, 1H)、7.40(dd, 1H, J = 8.6, 2.3Hz)、7.25(d, 1H, J = 2.3Hz)、5.78(m, 1H)、4.23 - 6.25(br s, 2H)、3.14(t, 2H, J = 6.0Hz)、2.98(s, 3H)、2.89(t, 2H, J = 6.0Hz)、2.30(m, 2H)、2.11(m, 2H)、1.60(t, 2H, J = 6.3Hz)、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: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S、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119】



## 【0347】

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  $\mu$  L 、 0 . 4 0 ミリモル ) および固体状 NaHCO<sub>3</sub> ( 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 1 1 . 9 0 ( s 、 1 H ) 、 9 . 6 3 ( s 、 1 H ) 、 8 . 3 1 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 6 H z ) 、 7 . 7 5 ( s 、 1 H ) 、 7 . 4 1 ( dd 、 1 H 、 J = 8 . 6 、 2 . 3 H z ) 、 7 . 2 8 ( d 、 1 H 、 J = 2 . 3 H z ) 、 5 . 7 7 ( m 、 1 H ) 、 3 . 1 1 ( t 、 2 H 、 J = 7 . 1 H z ) 、 2 . 8 7 ( s 、 3 H ) 、 2 . 8 4 ( t 、 2 H 、 J = 6 . 0 H z ) 、 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 H z ) 、 1 . 4 0 ( s 、 6 H ) 、 1 . 1 1 ( s 、 6 H ) . 質量スペクトル ( E S I - n e g 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 、 4 9 6 . 3 ( M - H ) 、 測定値 : 4 9 6 . 1 .

## 【0348】

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.

【0349】

【表2】

23	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-1 <i>H</i> -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)

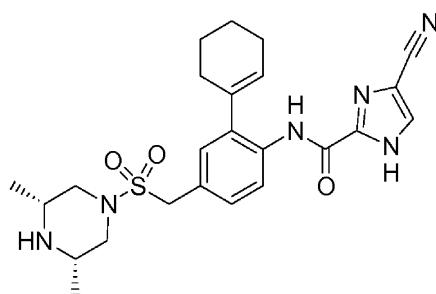
4 - シアノ - 1*H* - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 3 , 5 - シス - ジメチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル ) - フェニル ] - アミド

## 【化120】

10

20

30

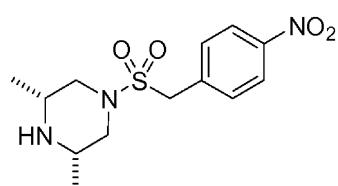


## 【0351】

40

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】

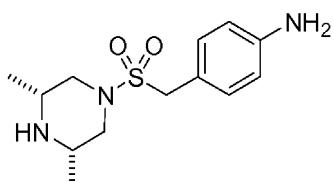
50

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) で希釈した後、水 (1 × 15 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、真空中で濃縮することで 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：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 8.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.87 (d, 2H, J = 8.8 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 Hz)。質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S、314.1 (M + H)、測定値: 314.1.

## 【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】



10

20

## 【0354】

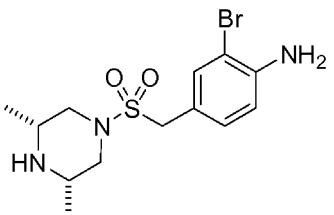
298 mg (0.951ミリモル) のシス - 3 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - ニトロ - フェニルメタンスルホニル) - ピペラジン (この上に示した段階で調製したまま) を MeOH (15 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を 20 mg の 10% Pd/C (DegussaタイプE101-NE/W, Aldrich, 50重量%の水) および H<sub>2</sub> (1気圧) で 18 時間処理した。その混合物をセライトに通して濾過した後、その濾過ケイキを MeOH で洗浄した。溶媒を真空中で除去することで 283 mg (100%) の表題の化合物を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

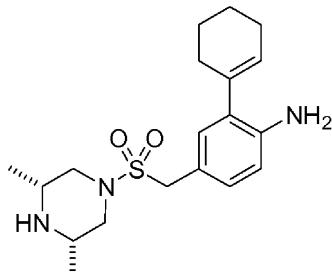
時間そして室温で2時間攪拌した。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×20mL)そして食塩水(1×20mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮することで356mg(98%)の表題の化合物を黄褐色の固体として得た：質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SBr、362.0/364.0(M+H)、測定値：361.8/363.3。

## 【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】

356mg(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(8mL)とEtOH(4mL)に入れることで生じさせた溶液を3.93mL(7.86ミリモル)の2.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液および186mg(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、170mg(0.147ミリモル)のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>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(10mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×10mL)そして食塩水(1×10mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)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0-4% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いることで307mg(86%)の表題の化合物を白色の固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz)：7.01(dd, 1H, J=8.0、2.0Hz)、6.99(d, 1H, J=2.0Hz)、6.57(d, 1H, J=8.0Hz)、5.77-5.72(m, 1H)、4.07(s, 2H)、3.85(br s, 2H)、3.55-3.47(m, 2H)、2.88-2.77(m, 2H)、2.26-2.13(m, 6H)、1.81-1.73(m, 2H)、1.72-1.64(m, 2H)、0.99(d, 6H, J=6.0Hz)。

20

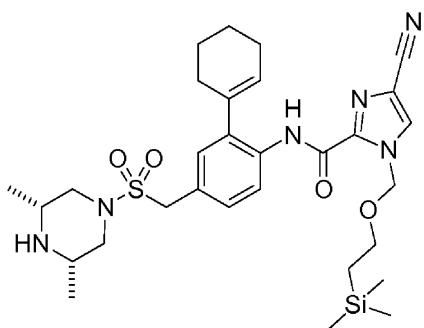
30

## 【0359】

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

## 【化125】



10

## 【0360】

153mg (0.422ミリモル)の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(この上に示した段階で調製したまま)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に入れることで生じさせた溶液を295mg (0.633ミリモル)のPyBrOPおよび142mg (0.464ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシリラニル-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)で処理することでスラリーを生じさせ、それを0℃に冷却し、184μL (1.06ミリモル)のDIEAで処理した後、室温に6.5時間温めた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×15mL)そして食塩水(1×15mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮することで163mg (63%)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<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>SSi、613.3(M+H)、測定値：612.9。

20

## 【0361】

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-(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

163mg (0.266ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシリラニル-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-(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(この上に示した段階で調製したまま)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に入れることで生じさせた溶液をEtOH(300μL)およびTFA(4.5mL)で処理した後、室温で4時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させた後、その残留物を逆相高压液クロ(RP-HPLC)(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中10から80%のCH<sub>3</sub>CNに30分かけて至らせて精製することで8.8mg (7%)の表題の化合物を白色の固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 400MHz)：8.31(d、1H、J=8.4Hz)、8.04(s、1H)、7.39(dd、1H、J=8.4、2.0Hz)、7.33(d、1H、J=2.0Hz)、5.91-5.87(m、1H)、4.47(s、2H)、3.87-3.79(m、2H)、3.31-3.25(m、2H)、2.76-2.67(m、2H)、2.36-2.27(m、4H)、1.94-1.79(m、4H)、1.29(d、6H、J=6.4Hz)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S、483.2(M+H)、測定値：482.9。

30

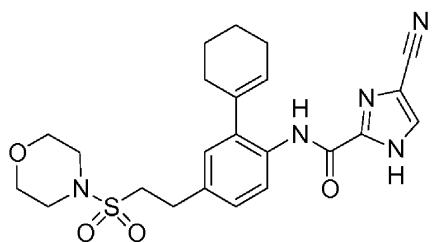
## 【0362】

## (実施例26)

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

40

## 【化126】

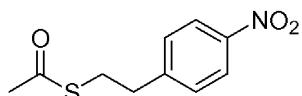


## 【0363】

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

10

## 【化127】



## 【0364】

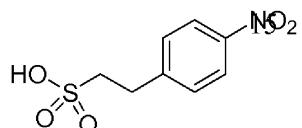
2.00 g (8.69ミリモル)の1-(2-ブロモ-エチル)-4-ニトロ-ベンゼンをDMSO (10mL)に入れることで生じさせた溶液を1.99 g (17.4ミリモル)のチオ酢酸カリウムで処理した後、室温で5時間攪拌した。その混合物をEtOAc (100mL)で希釈した後、水 (6×60mL)で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮することで1.48 g (76%)の表題の化合物を褐色の油として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400MHz) : 8.23 - 8.15 (m, 2H)、7.60 -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

20

## 【0365】

b) 2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホン酸

## 【化128】



30

## 【0366】

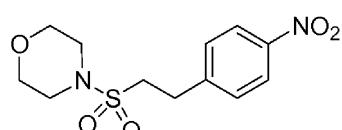
1.48 g (6.57ミリモル)のチオ酢酸 S - [ 2 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - エチル ] エステル (この上に示した段階で調製したまま)を酢酸 (30mL)に入れることで生じさせた溶液を30%のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液 (10mL)で処理した後、室温で18時間攪拌した。その混合物を水 (50mL)で希釈した後、溶媒を真空下<40で除去した (注意:危険)。その残留物を高真空ポンプで一晩乾燥させることで1.14 g (75%)の表題の化合物を淡黄色の固体として得た:質量スペクトル (ESI、負モード、m/z) : 下記として計算した値: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>S、230.0 (M-H)、測定値: 230.1.

40

## 【0367】

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129】



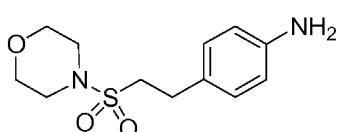
## 【0368】

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 °C に 7 時間加熱した。揮発性成分を真空中で除去し、その残留物を THF (20 mL) で取り上げた後、927 μL (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 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 mL) で希釈した後、EtOAc (2 × 70 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、真空中で濃縮することで 370 mg (52%) の表題の化合物を淡黄色の固体として得た：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : δ = 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】

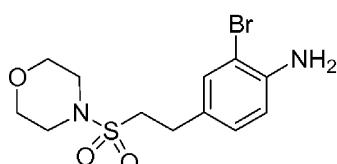


## 【0370】

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 E 101 - NE/W, Aldrich, 50 重量% の水) および H<sub>2</sub> (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、溶媒を真空中で蒸発させた。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：C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S、271.1 (M+H)、測定値：270.9. 20

## 【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】

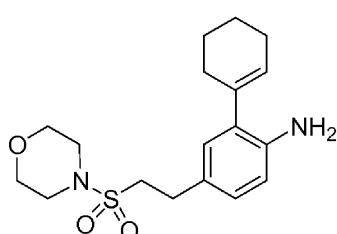


## 【0372】

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) に入れることで生じさせた溶液を 0 °C 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 °C で 15 分間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、真空中で濃縮することで 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：C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SBr、349.0 / 351.0 (M+H)、測定値：348.7 / 350.8. 40

## 【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

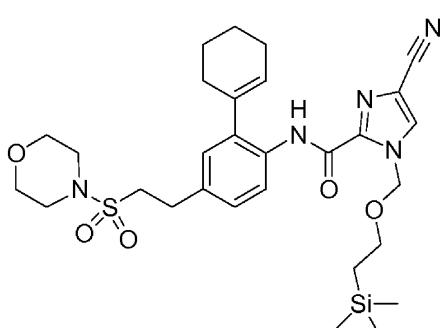
## 【0374】

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> で処理した後、80 °C 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<sub>3</sub> 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<sub>4</sub>) 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 : C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>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  
【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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 20 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 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<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SSi、600.3(M+H)、測定値：599.8。

【0377】

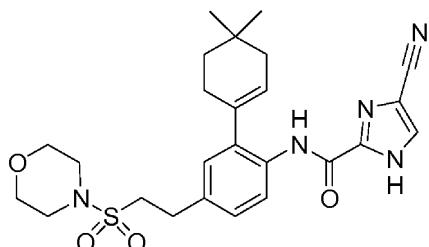
h) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド  
221mg(0.367ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[2-(モルホリン-4-スルホニル)-エチル]-フェニル}-アミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に入れることで生じさせた溶液をEtOH(3滴)およびTFA(1.8mL)で処理した後、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた後、その結果として得た残留物を25g 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：<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 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<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S、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

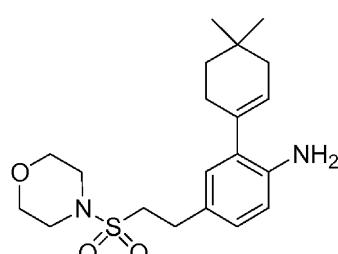
【化134】



【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

10

20

30

40

50

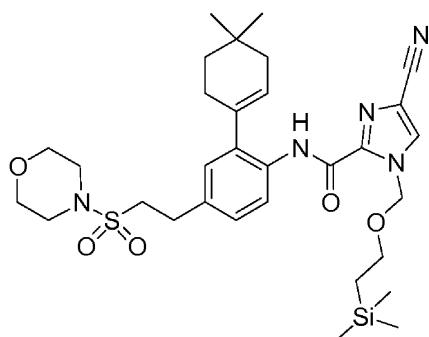
ルエン (4 mL) と EtOH (2 mL) に入れることで生じさせた溶液を 458 μL (0.229ミリモル) の 2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液および 29.8 mg (0.226ミリモル) の 4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニルホウ素酸で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを Ar 下に置き、13.2 mg (0.0110ミリモル) の Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> で処理した後、80 °C に 5 時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 10 mL) そして食塩水 (1 × 10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 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：C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>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-(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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 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 μL (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 10 mL) で洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 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：C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>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-(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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>2</sub>O 中 20 から 100% の CH<sub>3</sub>CN 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

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400MHz) : 8.16 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.91 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4Hz), 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 = 6.4Hz), 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<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S、498.2 (M+H)、測定値: 498.0.

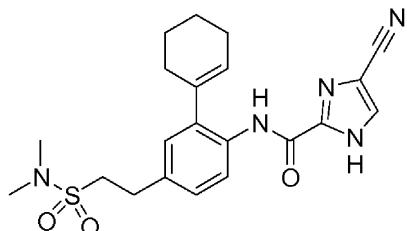
## 【0384】

(実施例28)

10

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】

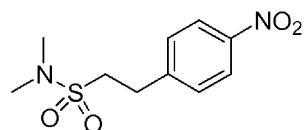


20

## 【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】

30

フラスコに4.60g (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29.0mL (39.8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。溶媒を真空中で蒸発させた後、その結果として得た固体を高真空中で一晩乾燥させた。2.12g (8.49ミリモル) の前記固体状塩化スルホニルを40mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた溶液を15.0mL (12.7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時間攪拌した後、40℃に3時間温めた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) で希釈した後、水(2×50mL) で洗浄した。その水層にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 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<sub>4</sub>)させた後、真空中で濃縮した。その残留物を50-g Varian

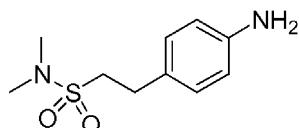
40

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912mg (41%) の表題の化合物をホフホワイトの固体として得た: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400MHz) : 8.20 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.8Hz), 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139】



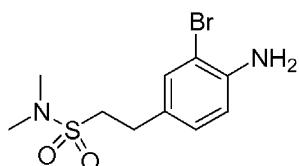
## 【0388】

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 (30 mL) 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 E 101 - N 10 E / W、1 day reaction、50重量%の水) を用いて 20 psi の H<sub>2</sub> 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: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN; 400 MHz): 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).

## 【0389】

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140】



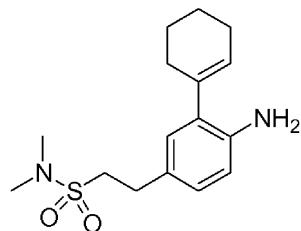
## 【0390】

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 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 NB<sub>S</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 × 30 mL) で洗浄した。その水層に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 30 mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 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: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): 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: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SBr、307.0 / 309.0 (M + H) 40、測定値: 307.0 / 309.0.

## 【0391】

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141】



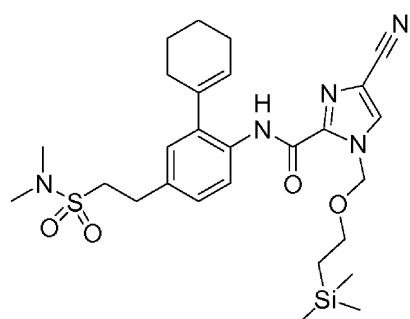
## 【0392】

477 mg (1.55ミリモル)の2-(4-アミノ-3-プロモ-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 mL)とEtOH(6.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を215 mg (1.71 mg)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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>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 mL)で希釈した後、水(2×25 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(MgSO<sub>4</sub>)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365 mg (76%)の表題の化合物を白色の固体として得た:<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN; 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), 2.24-2.17 (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: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 309.2 (M+H)、測定値: 309.1.

## 【0393】

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

## 【化142】



40

## 【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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)に入れることで生じさせた室温の溶液を827 mg (1.78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618 μL (3.55ミリモル)の

50

D I E A で 16.5 時間処理した。その混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) で希釈した後、水 ( $1 \times 20 \text{ mL}$ ) で洗浄した。その水層に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 20 \text{ mL}$ ) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 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 カラムを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】

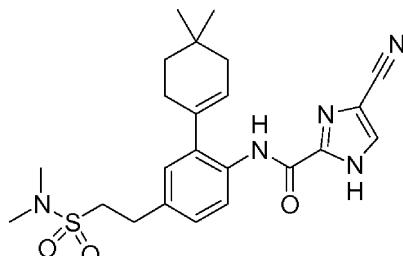
f) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド 10  
 660 mg (1.19ミリモル) の 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-フェニル]-アミド (この上に示した段階で調製したまま) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に入れることで生じさせた溶液を EtOH (600  $\mu\text{L}$ ) および TFA (3 mL) で処理した後、室温で 24 時間攪拌した。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：<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 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

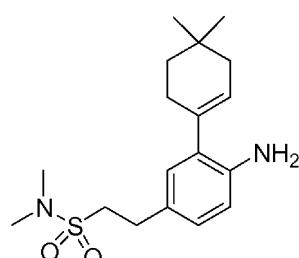
## 【化143】



## 【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 40

## 【化144】



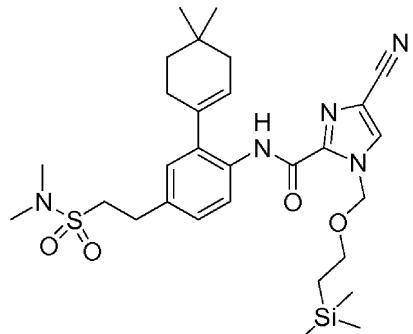
## 【0398】

477 mg (1.55ミリモル) の 2 - (4 - アミノ - 3 - プロモ - 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> で処理した後、80 °C 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 (MgSO<sub>4</sub>) 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：C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S、337.2 (M+H)、測定値：337.1.

## 【0399】

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

## 【化145】



30

## 【0400】

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 時間攪拌した。その混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で希釈した後、水 (1 × 20 mL) で洗浄した。その水層に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 (MgSO<sub>4</sub>) 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：C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SSi、586.3 (M+H)、測定値：585.9.

## 【0401】

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

40

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 ) - 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 - 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液を EtOH (300  $\mu\text{L}$ ) および TFA (1.5 mL) で 24 時間処理した。MeOH (20 mL) を加えた後、溶媒を真空中で蒸発させた。その固体をアセトニトリルと一緒にして磨り潰することで 169 mg (61%) の表題の化合物を白色の固体として得た:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 400 MHz): 9.41 (s, 1 H)、8.23 (d, 1 H,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )、7.91 (s, 1 H)、7.22 (d, 1 H,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )、7.18 (s, 1 H)、5.80 - 5.71 (m, 1 H)、3.31 - 3.21 (m, 2 H)、3.10 - 3.00 (m, 2 H)、2.85 (s, 6 H)、2.37 - 2.27 (m, 2 H)、2.10 - 2.04 (m, 2 H)、1.64 - 1.55 (m, 2 H)、1.10 (s, 6 H)。質量スペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 456.2 ( $M + H$ )、測定値: 456.1 10

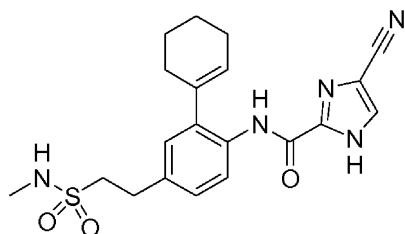
( 0 4 0 2 )

### ( 實施例 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 1 4 6】

20

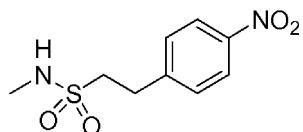


【 0 4 0 3 】

a) 2-(4-ニトロフェニル)-エタンスルホン酸メチルアミド

【化 1 4 7】

30



【 0 4 0 4 】

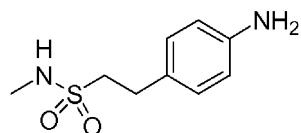
2.12 g (8.49ミリモル) の 2-(4-ニトロ-フェニル)-エタンスルホニルクロライド(実施例26の段階(c)で調製したまま)をMeOH(40mL)に入れることで生じさせた懸濁液を0℃に冷却した後、21.2mL(42.4ミリモル)のメチルアミン(MeOH中2.0M)で処理した。その混合物を室温になるまでゆっくり温め、16時間攪拌した後、40℃に3日間温めた。溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を50-g Varian Mega Bond Elut SPEカラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで402mg(19%)の表題の化合物を白色の固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

( 0 4 0 5 )

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148】



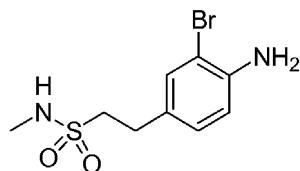
## 【0406】

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、110°C、50重量%の水)を用いて20psiのH<sub>2</sub>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:<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN; 400 MHz): 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).

## 【0407】

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

## 【化149】



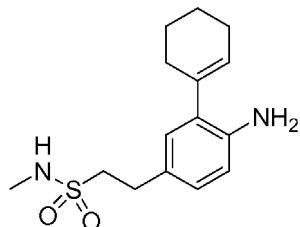
## 【0408】

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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×30mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)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:<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN; 400 MHz): 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: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SBr、293.0/295.0(M+H)<sup>+</sup>、測定値: 293.0/295.0.

## 【0409】

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150】



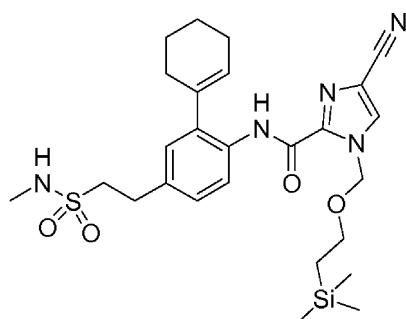
## 【0410】

177 mg (0.604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ミリモル)のシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸および2.40 mL (4.83ミリモル)の2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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ミリモル)のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>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(1×10 mL)で洗浄した。その水層にEtOAc(1×10 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<sub>4</sub>)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: <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>CN; 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 (m, 2H).

## 【0411】

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

## 【化151】



## 【0412】

123 mg (0.418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)-エタンスルホン酸メチルアミド(この上に示した段階で調製したまま)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を292 mg (0.627ミリモル)のPyBrop、140 mg (0.460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218 μL (1.25ミリモル)のDIEAで処理した。その混合物を室温で2時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)で希釈

した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $1 \times 20 \text{ mL}$ ) で洗浄した。その有機層を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を  $50\text{-g Varian Mega Bond Elut SPE}$  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 - 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

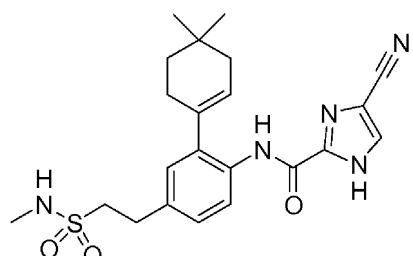
177 mg (0.326 ミリモル) の 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - メチルスルファモイル - エチル ) - フェニル ] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10 \text{ mL}$ ) に入れることで生じさせた室温の溶液を  $\text{MeOH}$  ( $300 \mu\text{L}$ ) および TFA ( $3 \text{ mL}$ ) で 45 分間処理した。 $\text{MeOH}$  ( $10 \text{ mL}$ ) 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少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% TFA /  $\text{H}_2\text{O}$  中 40 から 100% の  $\text{CH}_3\text{CN}$  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： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 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 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 - 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

## 【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

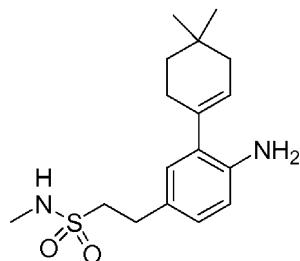
10

20

30

40

## 【化153】



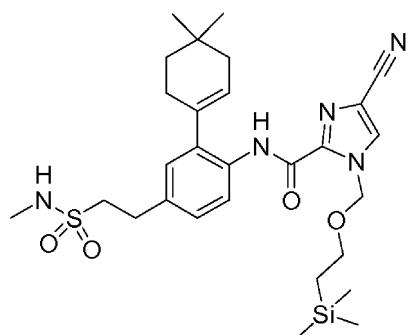
## 【0416】

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 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 × 10 mL) で洗浄した。その水層に EtOAc (1 × 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<sub>4</sub>) 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: <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN; 400 MHz): 6.90 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (br s, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.67 (d, 3H, J = 5.2 Hz), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

## 【0417】

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 - メチルスルファモイル - エチル) - フェニル] - アミド

## 【化154】



## 【0418】

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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

10

20

30

40

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 ) - 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 ) および 105  $\mu$  L ( 0 . 605 ミリモル ) の D I E A で 2 時間処理した。その混合物を C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> ( 10 mL ) で希釈した後、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 × 10 mL ) で洗浄した。その有機層を乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を 50 - g V a r i a n M e g a B o n d E l u t S P E カラム使用シリカゲルクロマトグラフィーにかけて 50 % E t O A c - ヘキサンを用いることで 96 . 0 mg ( 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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S S i 、 572 . 3 ( M + H ) 、測定値 : 572 . 0 .

## 【 0419 】

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

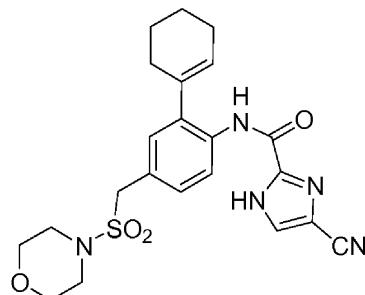
97 . 0 mg ( 0 . 170 ミリモル ) の 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ( 2 - メチルスルファモイル - エチル ) - フェニル ] - アミド ( この上に示した段階で調製したまま ) を C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> ( 30 mL ) に入れることで生じさせた室温の溶液を M e O H ( 1 mL ) および T F A ( 10 mL ) で 1 時間処理した。 M e O H ( 10 mL ) を加えた後、溶媒を真空下で除去した。その残留物を R P - H P L C ( C<sub>18</sub> ) にかけて 0 . 1 % T F A / H<sub>2</sub>O 中 40 から 100 % の C H<sub>3</sub>C N に 30 分かけて至らせて精製することで 19 . 8 mg ( 26 % ) の表題の化合物を白色の固体として得た : <sup>1</sup> H - N M R ( C D<sub>3</sub>C N ; 400 MHz ) : 9 . 41 ( s , 1 H ) 、 8 . 24 ( d , 1 H , J = 8 . 0 Hz ) 、 7 . 91 ( s , 1 H ) 、 7 . 22 ( dd , 1 H , J = 8 . 0 、 2 . 0 Hz ) 、 5 . 79 - 5 . 74 ( m , 1 H ) 、 5 . 08 - 5 . 00 ( m , 1 H ) 、 3 . 34 - 3 . 27 ( m , 2 H ) 、 3 . 06 - 2 . 99 ( m , 2 H ) 、 2 . 70 ( d , 3 H , J = 5 . 2 Hz ) 、 2 . 35 - 2 . 28 ( m , 2 H ) 、 2 . 10 - 2 . 05 ( m , 2 H ) 、 1 . 59 ( t , 2 H , J = 6 . 4 Hz ) 、 1 . 10 ( 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<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S 、 442 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 442 . 1 .

## 【 0420 】

( 実施例 32 )

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

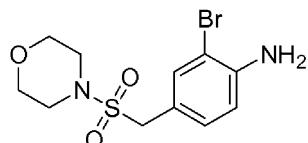
## 【 化 155 】



## 【 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156】



## 【0422】

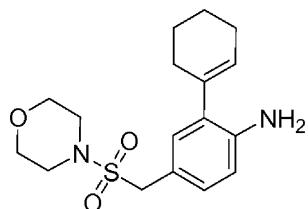
4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - フェニルアミン (437 mg、1.70 ミリモル、WO 9720822) を DCM (10 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に NBS (304 mg、1.70 ミリモル) を加えた。その溶液を室温で 15 分間 10 搅拌した。次に、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) を加え、その有機層を分離し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた後、濃縮することで表題の化合物を得た (564 mg、98 %)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 7.47 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.15 (dd, 1 H, J = 8.2, 1.9 Hz), 6.77 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 4.23 (br s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.65 - 3.68 (m, 4 H), 3.14 - 3.17 (m, 4 H).

## 【0423】

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157】

20



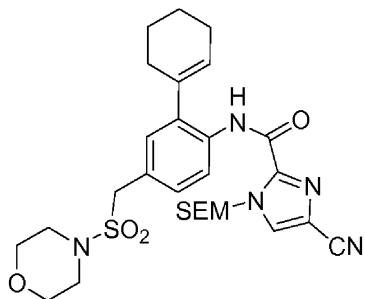
## 【0424】

表題の化合物の調製をシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸 (157 mg、1.25 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、335 mg、1.00 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 (20% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製を実施した (276 mg、82 %)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 7.05 (dd, 1 H, J = 8.2, 1.9 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 6.67 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 5.76 (br s, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.90 (br s, 2 H), 3.60 - 3.62 (m, 4 H), 3.09 - 3.12 (m, 4 H), 2.19 - 2.23 (m, 4 H), 1.24 - 1.62 (m, 4 H).

## 【0425】

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158】



10

## 【0426】

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 ) 、 D I E A ( 34 μL 、 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 P y B r o P ( 69.9 mg 、 0.150 ミリモル ) を D C M ( 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 D C M ( 10 mL ) で希釈した後、飽和 N a H C O 3 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 ( 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 ( 20 - 40 % E t O A c / 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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C 28 H 39 N 5 O 5 S S i 、 586.2 ( M + H ) 、測定値 : 586.1 .

## 【0427】

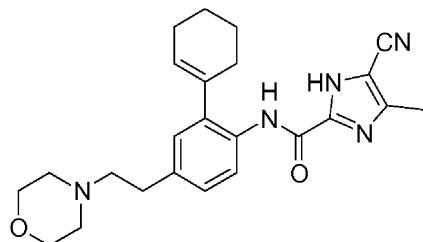
d ) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( モルホリン - 4 - スルホニルメチル ) - フェニル ] - アミド  
4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( モルホリン - 4 - スルホニルメチル ) - フェニル ] - アミド ( この上に示した段階で調製したまま、 33.7 mg 、 0.057 ミリモル ) を D C M ( 0.5 mL ) と E t O H ( 10 μL ) に入れることで生じさせた溶液に T F A ( 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 % E t O A c / ヘキサン ) で精製することで表題の化合物を得た ( 11 mg 、 95 % ) : 1 H - N M R ( C D C l 3 ; 400 M H z ) : 9.63 ( s 、 1 H ) 、 8.43 ( d 、 1 H 、 J = 8.4 H z ) 、 7.73 ( s 、 1 H ) 、 7.36 ( d d 、 1 H 、 J = 8.4 、 1.9 H z ) 、 7.25 ( d 、 1 H 、 J = 1.9 H z ) 、 5.85 ( b r 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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C 22 H 25 N 5 O 4 S 、 456.2 ( M + H ) 、測定値 : 455.9 .

## 【0428】

## (実施例 33 )

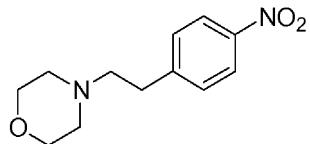
5 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - フェニル ] - アミドの塩酸塩

## 【化159】



## 【0429】

a) 4-[2-(4-nitrophenyl)-4-ethyl-molulin-4-yl]cyclohexylamine  
【化160】



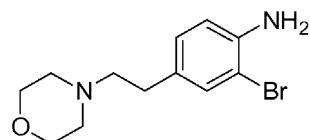
## 【0430】

1-(2-bromoethyl)-4-nitrobenzene (0.740 g, 3.22ミリモル)、モルホリン (0.840 mL, 9.65ミリモル) およびヨウ化ナトリウム (0.480 g, 3.22ミリモル) をN,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) に入れることで生じさせた混合物を80℃に10分間加熱した。その混合物を30mLのEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O (2×30mL) そして食塩水 (30mL) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させることで表題の化合物を黄色の油として得たが、これの純度は次の段階で用いるに充分であった。質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、237.1 (M+H)、測定値：237.2.

## 【0431】

b) 2-bromo-4-(2-molulin-4-yl-4-ylmethyl)-4-aminobiphenyl

## 【化161】



## 【0432】

4-[2-(4-nitrophenyl)-4-ethyl-molulin-4-yl]cyclohexylamine (0.70 g, 2.97ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を15mLのMeOHに入れることで生じさせた溶液に10% Pd/C (30 mg) を加えた後、その混合物に水添を20psiのH<sub>2</sub>下で2時間受けさせた。その混合物をセライトに通して濾過した後、濃縮した。その残留物をDCM (20mL) に溶解させ、NBS (0.53 g, 2.97ミリモル) を加えた後、その反応物を室温で20分間攪拌した。その反応物をDCM (20mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (2×40mL) で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEから100% EtOAcで溶離することで0.49 g (58%) の明黄色の油を得た。質量スペクトル (ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O、285.0 (M+H)、測定値：285.0.

## 【0433】

c) 2-sikuroheki-1-ethyl-4-(2-molulin-4-yl-4-ylmethyl)-4-aminobiphenyl

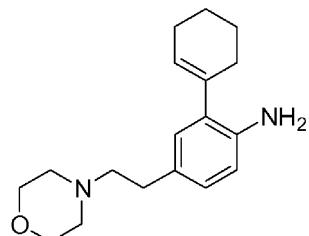
10

20

30

40

## 【化162】



## 【0434】

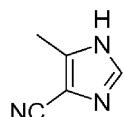
10

この化合物の調製を2-ブロモ-4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミン(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(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O、287.2(M+H)、測定値：287.0.

## 【0435】

d) 5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

## 【化163】



20

## 【0436】

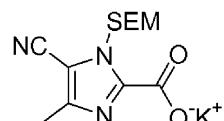
5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド(9.0g、82ミリモル)を24mLのピリジンに入れることで生じさせた懸濁液にヒドロキシリルアミンの塩酸塩(6.3g、91ミリモル)を加え、その混合物を室温で1時間攪拌した後、85℃に加熱した。無水酢酸(15mL、159ミリモル)を10分かけて加えた後、その混合物を110℃に30分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、濃縮し、その残留物をEtOAc(100mL)に溶解させた後、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和した。その水層にEtOAc(4×200mL)を用いた抽出を受けさせた後、その有機画分を一緒にして乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させそして濃縮することで8.7g(99%)の白色の固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：12.80(s、1H)、7.76(s、1H)、2.32(s、3H).

30

## 【0437】

e) 5-シアノ-4-メチル-1-(2-トリメチルシリル-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.

## 【化164】



40

## 【0438】

この化合物の調製を5-メチル-1H-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(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si、282.1(M-K+2H)、測定値：281.6.

## 【0439】

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

50

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

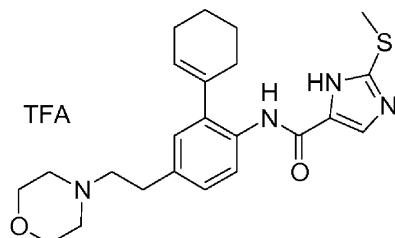
表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 4 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( この上に示した段階で調製したまま ) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - フェニルアミン ( 段階 ( c ) で調製したまま ) のカップリングを実施例 3 4 の段階 ( c ) に示した手順に従って起こさせた後に SEM 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 ( d ) に示した手順に従って起こさせることで実施した。次に、そのトリフルオロ酢酸塩に C 1 - イオン形態の BioRad AG - 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。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 14.05 ( s, 1 H )、10.78 ( s, 1 H )、9.64 ( s, 1 H )、8.92 ( d, J = 8.3 Hz, 1 H )、7.20 ( m, 1 H )、7.08 ( m, 1 H )、5.78 ( m, 1 H )、4.05 - 3.70 ( m, 4 H )、3.52 - 3.46 ( m, 2 H )、3.18 - 2.98 ( m, 4 H )、2.40 ( s, 3 H )、2.22 - 2.16 ( m, 4 H )、1.80 - 1.65 ( m, 4 H )。質量スペクトル ( ESI, m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、420.2 ( M + H )、測定値 : 420.2.

**【 0440 】**

( 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 ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

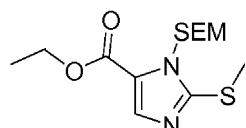
**【 化 165 】**



**【 0441 】**

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 166 】**



**【 0442 】**

2 - メルカブト - 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 15 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液にトリエチルアミン ( NEt<sub>3</sub> ) ( 1.0 mL, 7.2 ミリモル ) およびヨードメタン ( 0.4 mL, 6.4 ミリモル ) を加えた後、その混合物を室温で 3 時間攪拌した。その混合物を氷浴で冷却し、NEt<sub>3</sub> ( 1.0 mL, 7.2 ミリモル ) および SEM - C1 ( 1.2 mL, 6.4 ミリモル ) を加え、その混合物を室温で 3 時間攪拌した後、追加的に NEt<sub>3</sub> ( 0.5 mL, 3.6 ミリモル ) および SEM - C1 ( 0.6 mL, 3.2 ミリモル ) を加え、その混合物を室温で 8 時間攪拌した。その混合物を 50 mL の DCM で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> ( 2 × 60 mL ) そして食塩水 ( 60 mL ) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 30% EtOAc / ヘキ

10

20

30

40

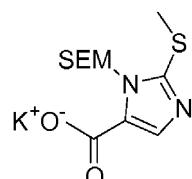
50

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(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSi、317.1(M+H)、測定値：316.7。

【0443】

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)-3H-イミダゾール-4-カルボン酸カリウム塩

【化167】



10

【0444】

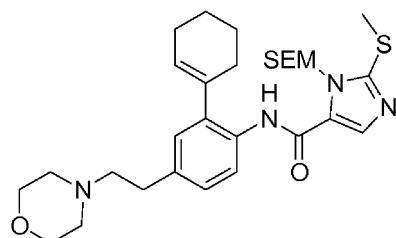
2-メチルスルファニル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(99 mg、0.31ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)の溶液に2N KOH(0.16 mL、0.32ミリモル)を加えた後、その混合物を60℃に3時間加熱した。その混合物を濃縮した後、真空下で乾燥させることで表題の化合物を白色の固体として得た。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSi、289.1(M-K+2H)、測定値：288.7。

20

【0445】

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)-3H-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168】



30

【0446】

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)-3H-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)、PyBOP(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、NaHCO<sub>3</sub>(2×30 mL)そして食塩水(30 mL)で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi、557.3(M+H)、測定値：556.8。

40

【0447】

d) 2-メチルスルファニル-3H-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 時間攪拌した。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 / H<sub>2</sub>O 中 35 から 55% の CH<sub>3</sub>CN 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。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 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 : C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S、427.2 ( M + H )、測定値 : 427.1.

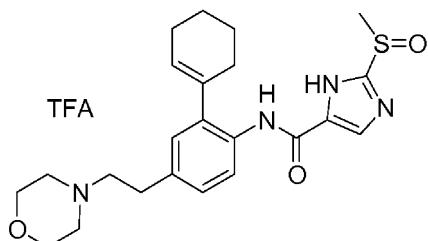
## 【0448】

(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 ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【0449】

## 【化169】



## 【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 分間攪拌した。その混合物を 20 mL の DCM で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> ( 2 × 30 mL ) そして食塩水 ( 30 mL ) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 時間攪拌した。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 / H<sub>2</sub>O 中 30 から 50% の CH<sub>3</sub>CN 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。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 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 : C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S、443.2 ( M + H )、測定値 : 443.0.

10

20

30

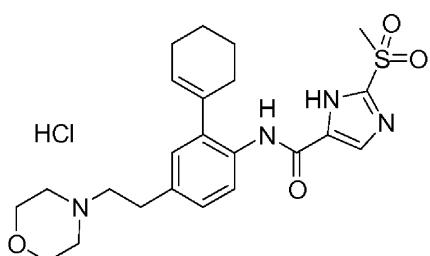
40

50

## 【0451】

(実施例36)

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170】



10

## 【0452】

表題の化合物の調製を2当量のMCPBAを用いて実施例35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C1-イオン形態のBioR ad AG-2×8樹脂を用いて受けさせることで塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 459.2 (M+H)、測定値：459.0。

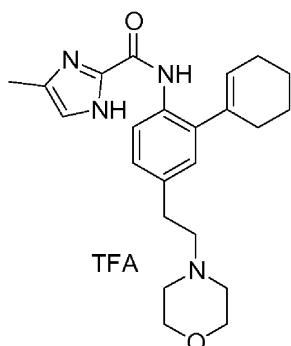
20

## 【0453】

(実施例37)

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171】

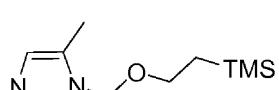
30



## 【0454】

40

a) 5 - メチル - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール  
【化172】



## 【0455】

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<sub>3</sub> (4.00 g, 39.6ミリモル) お

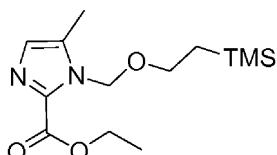
50

および塩化アセチル(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-C1(5.80 g、35.0ミリモル)を加えた後、その溶液を25℃で10時間攪拌した。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時間攪拌した。次に、その反応混合物をエーテル(3×100 mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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：C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si、213.1(M+H)、測定値：213.1。

## 【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】



10

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分間攪拌した。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時間攪拌した。その反応物を15 mLのEtOAcで希釈した後、NaHCO<sub>3</sub>(2×15 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：C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si、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時間攪拌した後、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時間攪拌した。その反応物を15 mLのDCMで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(2×15 mL)そして食塩水(15 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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時間攪拌した後、濃縮した。表題の化合物をC18カラム使用R P-HPLCにかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O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

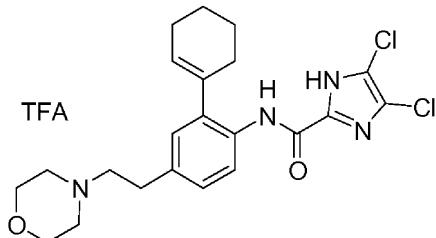
とで 0.015 g (10%) の明黄色の固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.15 (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: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 395.2, (M+H)<sup>+</sup>、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】



10

20

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 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: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 449.1 (M+H)<sup>+</sup>、測定値: 449.0

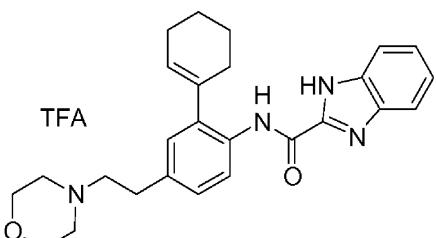
30

## 【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】



40

## 【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

50

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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 431.2(M+H)、測定値: 431.2

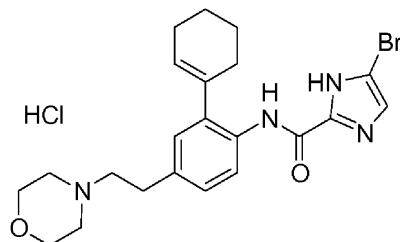
## 【0463】

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】

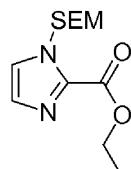


20

## 【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】

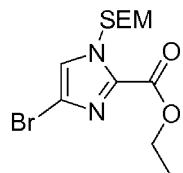
フラスコに1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル(1.03g, 7.36ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.00g, 14.5ミリモル)、SEM-Cl(1.56mL, 8.89ミリモル)および20mLのアセトンを仕込んで室温で10時間攪拌した。その反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(2×100mL)そして食塩水(100mL)洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEから50% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで1.50g(76%)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: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 271.1(M+H)、測定値: 271.1.

40

## 【0466】

b) 4-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-2-カルボン酸エチルエステル

## 【化178】



## 【0467】

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 mL の C H<sub>3</sub> CN 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 S P E カラムから 2 0 % E t O A c / 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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S i 、 3 4 9 . 0 ( M + H ) 、 測定値 : 3 4 8 . 7 .

## 【0468】

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179】



## 【0469】

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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrKN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S i 、 3 2 1 . 0 / 3 2 3 . 0 ( M - K + 2 H ) 、 測定値 : 3 2 0 . 6 / 3 2 2 . 6 .

## 【0470】

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 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た後に S E M 保護基除去を実施例 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。 C 1<sup>-</sup>イオン形態の Bi o R ad 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。<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D<sub>3</sub>OD ) 8 . 1 8 ( d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H ) 、 7 . 3 3 ( s 、 1 H ) 、 7 . 2 3 ( d d 、 J = 8 . 3 、 2 . 1 H z 、 1 H ) 、 7 . 1 6 ( d 、 J = 2 . 1 H z 、 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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 、 4 5 9 . 1 / 4 6 1 . 1 ( M + H ) 、 測定値 : 4 5 9 . 0 . / 4 6 1 . 0 .

## 【0471】

( 実施例 4 1 )

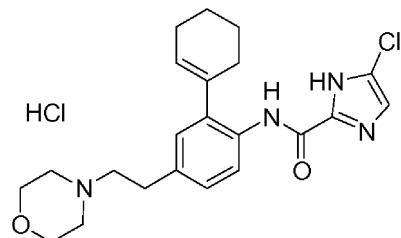
10

20

40

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 180】

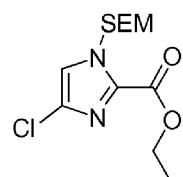


10

## 【0472】

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

## 【化 181】



20

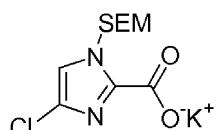
## 【0473】

この調製を N - クロロスクシニミドを NBS の代わりに用いて実施例 40 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 ( ESI、m/z) : 下記として計算した値 : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S i、305.1 (M + H) 、測定値 : 304.7.

## 【0474】

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

## 【化 182】



30

## 【0475】

この化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま ) 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 : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S i、277.1 (M - K + 2H) 、測定値 : 276.7.

40

## 【0476】

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

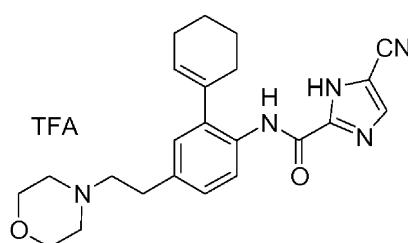
表題の化合物の調製を 4 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( この上に示した段階で調製したまま ) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - フェニルアミン ( 実施例 33 の段階 ( c ) で調製したまま ) のカップリングを実施例 34 の段階 ( c ) に示した手順に従って受けさせた後に SEM 保護基の除去を実施例 34 の段階 ( d ) に示した手順に従って起こさせることで実施した。C<sub>1</sub>-イオン形態の Bi o Rad

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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：13.73(s、1H)、10.52(s、1H)、9.58(s、1H)、8.00(d、J=8.1Hz、1H)、7.53(s、1H)、7.20(dd、J=8.1、2.1Hz、1H)、7.14(d、J=2.1Hz、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：C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、415.2(M+H)、測定値：415.1

## 【0477】

(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】

10

20

## 【0478】

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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD)：8.19(d、J=8.3Hz、1H)、8.02(s、1H)、7.23(dd、J=8.3、2.1Hz、1H)、7.17(d、J=2.1Hz、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：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、406.2(M+H)、測定値：406.2。

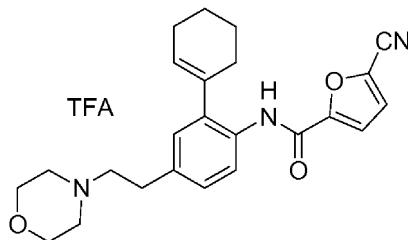
30

## 【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

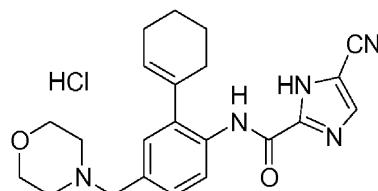
表題の化合物の調製を 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (WO 2004096795) と 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェニルアミン (実施例 33 の段階 (c) で調製したまま) のカップリングを実施例 34 の段階 (c) に示した手順に従って起こさせることで実施した。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 4H), 1.86 - 1.68 (m, 4H). 質量スペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 406.2 (M+H)<sup>+</sup>、測定値: 406.2. 10

## 【0481】

(実施例 44)

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 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - アミドの塩酸塩

## 【化185】

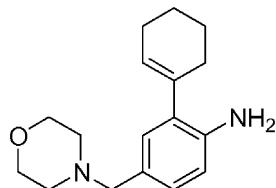


20

## 【0482】

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186】



30

## 【0483】

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 33 の段階 (b) 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 (ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O, 273.2 (M+H)<sup>+</sup>、測定値: 272.7

## 【0484】

40

b) 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 - 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) 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 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。C1 - イオン形態の Bi o Rad 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.34 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H) 50

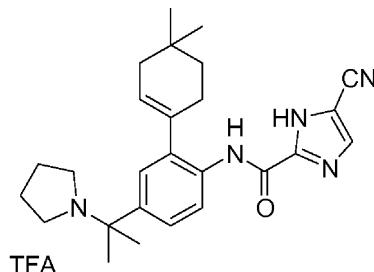
)、9.85 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.48 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、5.84 (m, 1H)、4.32 (s, 2H)、4.01 - 3.92 (m, 2H)、3.77 - 3.65 (m, 2H)、3.31 - 3.23 (m, 2H)、3.15 - 3.03 (m, 2H)、2.29 - 2.15 (m, 4H)、1.80 - 1.64 (m, 4H)。質量スペクトル(ESI, m/z)：下記として計算した値：C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、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】



10

20

## 【0486】

表題の化合物の調製を過塩素酸N-イソプロピ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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)：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：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O、432.3 (M+H)、測定値：431.9.

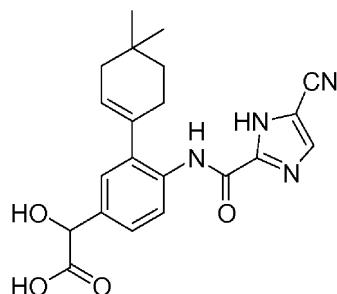
30

## 【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】



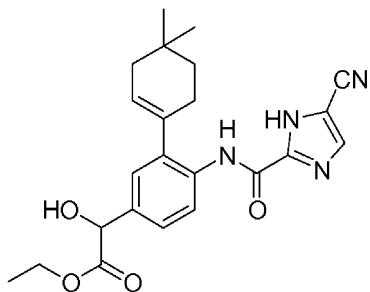
30

40

## 【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-酢酸カルエステル

【化 1 8 9】



10

[ 0 4 8 9 ]

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - プロモ - 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 THF に入れることで生じさせた - 40 °C の懸濁液に THF 中 2 M のイソプロピルマグネシウムクロライド ( i - PrMgCl ) 溶液 ( 0.23 mL, 0.46 ミリモル ) を加えた後、その溶液を 0 °C に温めて 10 分間攪拌した。次に、その溶液を - 78 °C に冷却し、ペンタン中 1.7 M の t - BuLi 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 % のグリオキサル酸エチル溶液 ( 0.23 mL, 0.90 ミリモル ) を加えた。 - 78 °C で 5 分後に飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 10 mL ) で反応を消滅させ、EtOAc ( 3 × 10 mL ) を用いた抽出を実施し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 % EtOAc / 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 ( ESI, m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 423.2 ( M + H ) 、測定値 : 423.1 .

[ 0 4 9 0 ]

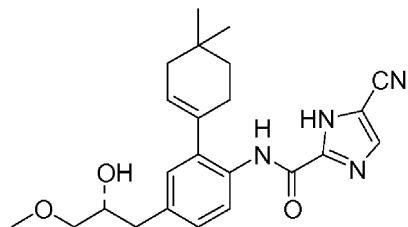
b) [4-[ (5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル] - ヒドロキシ-酢酸 [4-[ (5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル] - ヒドロキシ-酢酸エチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)(30.0mg、71μモル)を0.2mLのEtOHに入れることで生じさせた室温の溶液に2NのKOH溶液(71μL、14.2μモル)を加えた後、その反応物を2時間攪拌した。次に、pHを2MのTFA溶液で2に調整した後、表題の化合物をRP-HPLCにかけて0.1%TFA/H<sub>2</sub>O中20%から50%のCH<sub>3</sub>CN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20mg(71%)の白色の固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD): 8.24(d、J=8.4Hz、1H)、8.00(s、1H)、7.40(dd、J=8.4、2.1Hz、1H)、7.33(d、J=2.1Hz、1H)、5.78(m、1H)、5.15(s、1H)、2.33(m、2H)、2.10(m、2H)、1.62(t、J=6.3、6.3Hz、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: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、395.2(M+H)、測定値: 395.1.

【 0 4 9 1 】

( 实施例 4 7 )

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 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロピル ) - フェニル ] - アミド

【化 1 9 0】



【 0 4 9 2 】

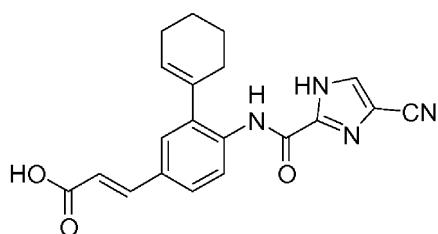
この化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - プロモ - 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - フェニル ] - アミド ( 実施例 1 4 の段階 ( c ) で調製したまま ) を用いかつ ( S ) - グリシジルメチルエーテルを親電子剤として用いて実施例 4 6 の段階 ( a ) に示した手順に従うことで実施した。 <sup>1</sup> H - NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 8.10 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 7.98 ( s, 1H ), 7.15 ( dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H ), 7.07 ( d, J = 2.1 Hz, 1H ), 5.73 ( m, 1H ), 3.91 ( m, 1H ), 3.36 ( s, 3H ), 2.80 ( dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H ), 2.69 ( dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H ), 2.31 ( m, 2H ), 2.07 ( m, 2H ), 1.58 ( t, J = 6.3 Hz, 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 : C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、409.2 ( M + H ) , 測定値 : 409.1 .

[ 0 4 9 3 ]

### ( 寒施例 4 8 )

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

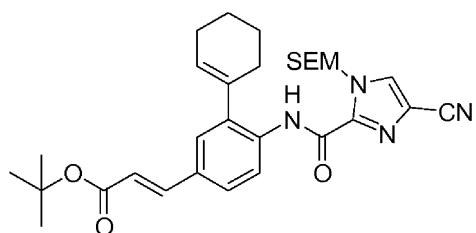
【化 1 9 1】



[ 0 4 9 4 ]

a) 3-(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)-アクリル酸t-ブチルエステル

【化 1 9 2】



【 0 4 9 5 】

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 ( 4 - ブロモ - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - アミド ( 7.9 mg, 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 - プチル ( 4.1 mg, 0.32 ミリモル ) 、炭酸セシウム ( 5.7 mg, 0.1 50

8ミリモル)、(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(0)(8.2mg、0.016ミリモル)および1mL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30mg(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：C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si、549.2(M+H)、測定値：548.9.

## 【0496】

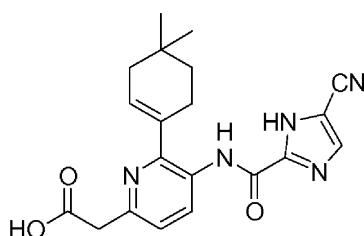
b) 3-[4-[4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アクリル酸  
 3-[4-[4-シアノ-1-(2-トリメチルシリラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アクリル酸 t-ブチルエステル(30mg、0.055ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)を1.0mLのDCMに入れることで生じさせた溶液に0.30mLのTFA、0.026mLのEtOHを加えた後、室温で2時間攪拌した。その混合物に濃縮を受けさせた後、その残留物をMeOHと一緒にして磨り潰することで19mg(95%)の表題の化合物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：14.39(br s, 1H)、9.83(s, 1H)、8.38(d, J=2.5Hz, 1H)、8.15(d, J=8.5Hz, 1H)、7.65(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H)、7.57(d, J=1.9Hz, 1H), 7.56(d, J=16.0Hz, 1H)、6.53(d, J=16.0Hz, 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：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、363.1(M+H)、測定値：363.0.

## 【0497】

(実施例49)

[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193】

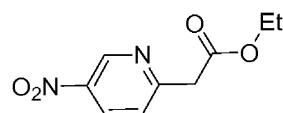


30

## 【0498】

a) (5-ニトロ-ピリジン-2-イル)-酢酸エチルエステル

## 【化194】



40

## 【0499】

NaH(60%の分散液、0.900g、22.5ミリモル)を40mL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(4.00mL、21.1ミリモル)を加えた後、その混合物を室温で15分間攪拌した。次に、その混合物に2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン(2.56g、16.0ミリモル)を加えた後、その反応物を室温で10時間攪拌した。その混合物を100mLのEtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl(2×100mL)そして食塩水(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

50

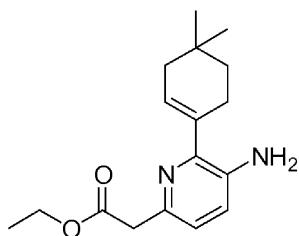
で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を D C M ( 2 0 m L ) に溶解させ、 T F A ( 1 0 m L ) を加えた後、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物に濃縮を受けさせ、その残留物を 1 0 0 m L の E t O A c に溶解させ、 N a H C O <sub>3</sub> ( 2 × 1 0 0 m L ) そして食塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で再び乾燥させた後、真空下で濃縮した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーにかけて 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離させて精製することで 2 . 3 5 g ( 7 0 % ) の明黄色の固体を得た。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> 、 4 0 0 M H z ) : 9 . 3 8 ( d 、 J = 2 . 6 H z 、 1 H ) 、 8 . 4 6 ( d d 、 J = 8 . 6 、 2 . 6 H z 、 1 H ) 、 7 . 5 5 ( d 、 J = 8 . 6 H z 、 1 H ) 、 4 . 2 2 ( q 、 J = 7 . 1 H z 、 2 H ) 、 3 . 9 9 ( s 、 2 H ) 、 1 . 2 8 ( t 、 J = 7 . 1 H z 、 3 H ) .

10

## 【 0 5 0 0 】

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 1 9 5 】



20

## 【 0 5 0 1 】

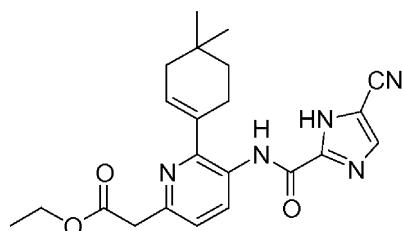
この化合物の調製を ( 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま ) を用いて実施例 3 3 の段階 ( b ) に示したニトロ還元および臭素化手順に従うことに続いて 4 , 4 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸との鈴木カップリングを実施例 1 の段階 ( e ) に示した手順に従って起こさせることで実した。質量スペクトル ( A P C I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>1</sub> <sub>7</sub> H <sub>2</sub> <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、 2 8 9 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 2 8 9 . 2 .

## 【 0 5 0 2 】

30

c ) [ 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 ] - 酢酸エチルエステル

## 【 化 1 9 6 】



40

## 【 0 5 0 3 】

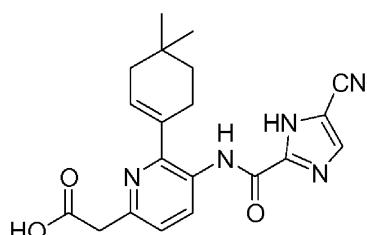
表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( 実施例 1 の段階 ( d ) で調製したまま ) と [ 5 - アミノ - 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 酢酸エチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま ) のカップリングを実施例 3 4 の段階 ( c ) に示した手順に従って起こさせた後に S E M 保護基の除去を実施例 3 4 の段階 ( d ) に示した手順に従って起こさせることで実施した。質量スペクトル ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>2</sub> <sub>2</sub> H <sub>2</sub> <sub>5</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 、 4 0 8 . 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】

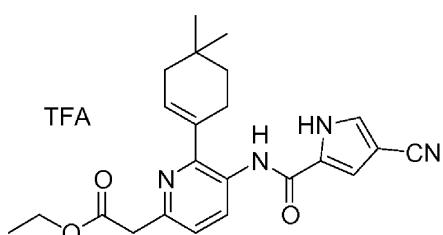
表題の化合物の調製を[5-[ (5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-ピリジン-2-イル]-酢酸エチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を用いてエチルエステルの加水分解を実施例46の段階(b)に示した手順に従って起こさせることで実施した。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：14.28(s, 1H)、12.47(s, 1H)、10.08(s, 1H)、8.34(d, J = 2.4Hz, 1H)、8.12(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.28(d, J = 8.2Hz, 1H)、5.87(m, 1H)、3.74(s, 2H)、2.39(m, 2H)、1.91(m, 2H)、1.47(t, J = 6.3Hz, 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：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>、380.2(M + H)、測定値：380.2.

【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.C hem., 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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：12.48(s, 1H)、9.51(s, 1H)、7.57(m, 2H)、7.09(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.07(m, 1H)、5.65(m, 1H)、3.93(q, J = 7.1Hz, 2H)、3.66(s, 2H)、2.19(m, 2H)、1.64(m, 2H)、1.22(t, J = 6.4Hz, 2H)、1.01(t, J = 7.1Hz, 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：C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、407.2(M + H)、測定値：407.2

40

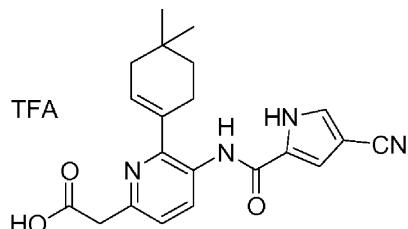
50

## 【0508】

(実施例51)

[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]-酢酸のトリフルオロ酢酸塩

## 【化199】



10

## 【0509】

表題の化合物の調製を[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(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。<sup>1</sup>

<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.70 (br s, 1H)、9.74 (s, 1H)、7.81 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 3.2, 1.5Hz, 1H)、7.33 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.29 (m, 1H)、5.87 (m, 1H)、3.80 (s, 2H)、2.40 (m, 2H)、1.86 (m, 2H)、1.43 (t, J = 6.4Hz, 2H)、0.92 (s, 6H). 質量スペクトル(ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>、379.2 (M+H), 測定値: 379.2.

20

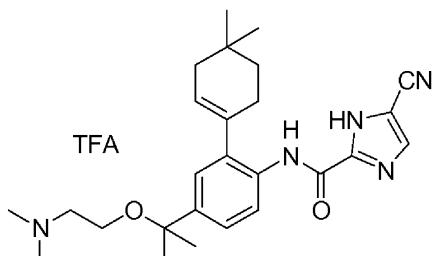
## 【0510】

(実施例52)

5-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-(4,4-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200】



40

## 【0511】

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-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-アミド(60mg, 0.16ミリモル)(実施例14の段階(d)で調製したまま)を1mLのDCM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(0.32mL, 3.20ミリモル)、TFA(0.37mL, 4.80ミリモル)を加えた後、その混合物を60℃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C18カラム使用R P-HPLCにかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30から55%のCH<sub>3</sub>CN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10mg(11%)の白色の固体を得た。<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.26 (d

50

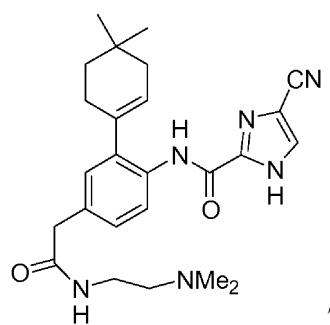
、 J = 8 . 5 Hz ( 1 H ) 、 8 . 09 ( s , 1 H ) 、 7 . 44 ( dd , J = 8 . 5 , 2 . 2 Hz , 1 H ) 、 7 . 30 ( d , J = 2 . 2 Hz , 1 H ) 、 5 . 77 ( m , 1 H ) 、 3 . 52 ( m , 2 H ) 、 3 . 30 ( m , 2 H ) 、 2 . 91 ( s , 6 H ) 、 2 . 34 ( m , 2 H ) 、 2 . 11 ( m , 2 H ) 、 1 . 64 ( s , 6 H ) 、 1 . 60 ( m , 2 H ) 、 1 . 12 ( s , 6 H ) . 質量スペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> , 450 . 3 ( M + H ) , 測定値 : 450 . 0 .

[ 0 5 1 2 ]

### ( 実施例 5 3 )

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 1 - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【化 2 0 1】



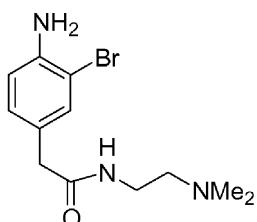
10

20

( 0 5 1 3 )

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 2 0 2】



30

( 0 5 1 4 )

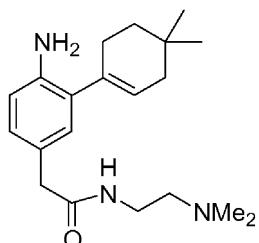
(4-アミノ-フェニル)-酢酸(320mg、2.10ミリモル)をCH<sub>3</sub>CN(4mL)とAcOH(2mL)に入れることで生じさせたO<sup>-</sup>の溶液にNBS(373mg、2.10ミリモル)をCH<sub>3</sub>CN(3mL)に入れて加えた。その反応物を室温になるまで1時間かけて温めた後、真空下で濃縮することで(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-酢酸と出発材料の混合物を得て、それをさらなる精製無しに用いた。その粗(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-酢酸(490mg、2.12ミリモル)、EDCI(487mg、2.54ミリモル)、HOBT(343mg、2.54ミリモル)およびN<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン(281mg、3.19ミリモル)をDCM(10mL)に入れてスラリー状にし、NEt<sub>3</sub>(910μL、6.36ミリモル)で処理した後、一晩攪拌した。その反応物をDCM(50mL)で希釈し、水(2×50mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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<sub>3</sub>)で精製することで70mg(11%)の表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>;400MHz) δ 7.25(s, 1H, J=2.0Hz)、6.93(dd, 1H, J=8.1, 2.0Hz)、6.65(d, 1H, J=8.1Hz)、6.04(br s, 1H)、4.03(br s, 2H)、3.32(s, 2H)、3.24-3.19(m, 2H)、2.30-2.27(m, 2

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】**

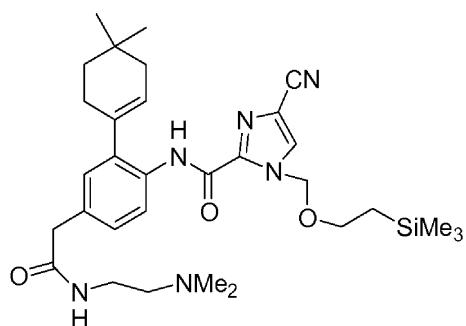
フラスコに2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド(この上に示した段階で調製したまま、83mg、0.27ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.0mg、0.0080ミリモル)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(5.6mg、0.010ミリモル)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.17g、0.82ミリモル)を入れて、それにジオキサン(3mL)を仕込んだ後、その反応物を100℃に48時間加熱した。その時点では反応物をEtOAc(25mL)で希釈した後、水(25mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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<sub>3</sub>)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。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 6.85(dd, 1H, J=8.0, 2.1Hz), 6.79(d, 1H, J=2.1Hz), 6.59(d, 1H, J=8.0Hz), 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=6.1Hz), 2.20-2.14(m, 2H), 2.09(s, 6H), 1.90-1.88(m, 2H), 1.44(t, 2H, J=6.3Hz), 0.92(s, 6H).

20

**【0517】**

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[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】**



30

**【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

40

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<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si、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

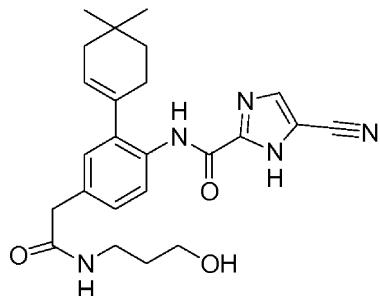
表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-[2-(ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-フェニル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例1の段階(g)に示した手順に従うことで実施した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 400MHz)：8.17(d, 1H, J=8.3Hz)、7.99(s, 1H)、7.22(dd, 1H, J=8.3, 2.0Hz)、7.15(1H, d, J=2.0Hz)、5.74(m, 1H)、3.57-3.54(m, 4H)、3.25(t, 2H, J=5.9Hz)、2.92(s, 6H)、2.32-2.28(m, 2H)、2.07-2.06(m, 2H)、1.58(t, 2H, J=6.3Hz)、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<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>、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

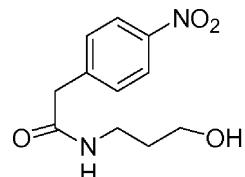
【化205】



【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(507mg、6.76ミリモル)およびトリエチルアミン(1.88mL、0.013モル)をDCM(10mL)に入れることで生じさせた溶液を0で搅拌しながらこれに(4-ニトロ-フェニル)-アセチルクロライド(1.35g、6.76ミリモル)をDCM(10mL)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(50mL)の中に注ぎ込んだ。層分離を起こさせ、その有機層を

10

20

30

40

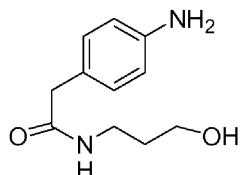
50

乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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% - MeOH - CHCl<sub>3</sub>) 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。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 8.12 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.39 (d, 1H, J = 8.7 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

## 【化207】



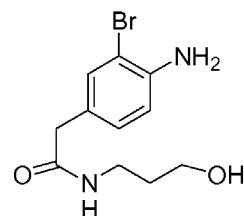
## 【0524】

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 ミリモル) および 5% Pd - C (130 mg) を EtOH - 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<sub>2</sub> 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。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO - d<sub>6</sub>; 400 MHz) : 7.78 (br s, 1H)、6.88 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、6.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、4.88 (br s, 2H)、4.39 (t, 1H, J = 5.2 Hz)、3.43 - 3.34 (m, 2H)、3.16 (s, 2H)、3.08 - 3.03 (m, 2H)、1.55 - 1.48 (m, 2H).

## 【0525】

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

## 【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: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、287.0 (M + H)、測定値: 287.0.

## 【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

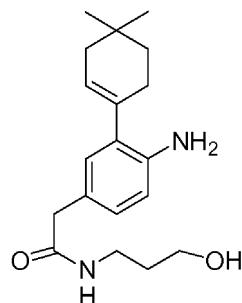
10

20

30

40

## 【化209】



10

## 【0528】

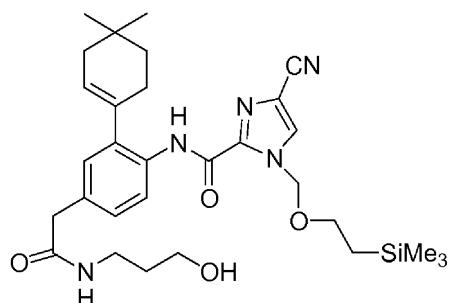
表題の化合物の調製を2-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アセトアミド(この上に示した段階で調製したまま)、4,4-ジメチルシクロヘキセン-1-イルホウ素酸およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を用いて実施例1の段階(e)に示した手順に従うことで実施した。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、317.2(M+H)、測定値：317.1

## 【0529】

e) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-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

20

## 【化210】



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)-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)、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。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz)：9.74(s, 1H)、8.31(d, 1H, J=8.3Hz)、7.78(s, 1H)、7.20(dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz)、7.11(d, 1H, J=1.9Hz)、7.03(br s, 1H)、5.94(s, 2H)、5.75(s, 1H)、4.22(t, 1H, J=6.1Hz)、3.67-3.63(m, 2H)、3.61-3.56(m, 2H)、3.52(s, 2H)、3.38-3.33(m, 2H)、2.27-2.23(m, 2H)、2.08-2.07(m, 2H)、1.67-1.61(m, 2H)、1.57(t, 2H, J=6.2Hz)、1.09(s, 6H)、0.98-0.94(m, 2H)、0.00(s, 9H)。

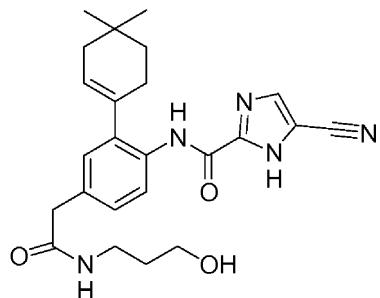
40

## 【0531】

f) 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

50

## 【化211】



10

## 【0532】

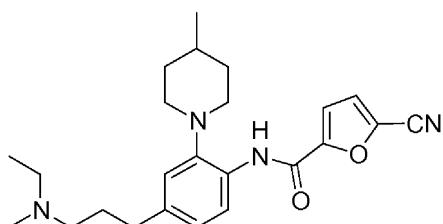
表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[ (3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アミド(この上に示した段階で調製したまま)を用いて実施例1の段階(g)に示した手順に従うことで実施した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz) : d 8.05 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、7.87 (s, 1H)、7.11 (dd, 1H, J = 8.2, 1.8 Hz)、7.04 (d, 1H, J = 1.9 Hz)、5.64 (m, 1H)、3.45 (t, 2H, J = 6.3 Hz)、3.37 (s, 2H)、3.20 (m, 2H)、2.21 - 2.18 (m, 2H)、1.97 - 1.96 (m, 1H)、1.60 (m, 2H)、1.48 (t, 2H, J = 6.2 Hz)、0.97 (s, 6H). 質量スペクトル(ESI, m/z) : 下記として計算した値: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>、436.2 (M+H)、測定値: 436.2.

## 【0533】

## (実施例55)

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212】

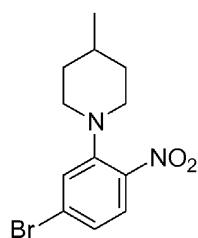


30

## 【0534】

a) 1-(5-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペリジン

## 【化213】



40

## 【0535】

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

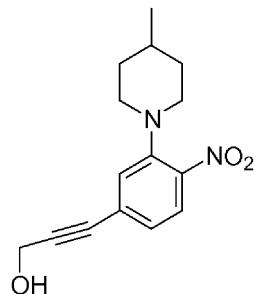
50

、D C M (2 × 2 5 m L) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして水(2 × 2 5 m L)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮することで 5 5 6 m g (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】

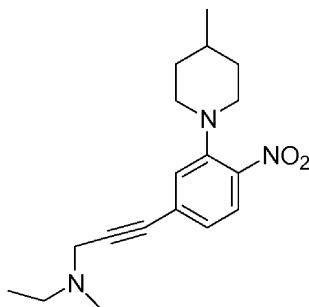
丸底フラスコに 1 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペリジン (この上で調製したまま、4 0 0 m g、1 . 3 3 ミリモル) を 8 m L のジオキサンに入れて加え、それにプロパルギルアルコール(1 5 5 μ L、2 . 6 4 ミリモル)、ビス - ジクロロ (トリフェニルホスフィニル) パラジウム (I I) (5 6 . 3 m g、0 . 0 7 9 8 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (5 . 0 m g、0 . 0 2 ミリモル) およびトリエチルアミン (7 4 1 μ L、5 . 3 2 ミリモル) を加えた。その結果として得た物を 8 0 ℓ に 1 6 時間加熱した。次に、その反応物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、水(2 × 5 0 m L)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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% E t O A c - ヘキサン)で精製することで 2 8 0 m g (77%) の表題の化合物を赤色がかった油として得た。<sup>1</sup> H - N M R (C D C 1<sub>3</sub>; 4 0 0 M H z) : 7 . 7 3 (d、1 H、J = 8 . 6 H z)、7 . 1 7 (d、1 H、J = 1 . 6 H z)、6 . 9 8 (d d、1 H、J = 8 . 6、1 . 6 H z)、3 . 2 3 - 3 . 2 6 (m、2 H)、4 . 5 3 (s、2 H)、1 . 7 3 - 1 . 4 2 (m、5 H)、2 . 8 6 - 2 . 7 9 (m、2 H)、1 . 0 0 (d、3 H、J = 6 . 4 H z) .

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】



30

## 【0539】

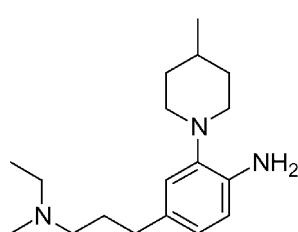
3 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - プロポ - 2 - イン - 1 - オール (この上に示した段階で調製したまま、4 7 m g、0 . 1 7 ミリモル) を 4 m L の D C M に入れることで生じさせた溶液を 0 ℓ で攪拌しながらこれにトリ

50

エチルアミン (71 μL、0.51ミリモル) に続いてメタンスルホニルクロライド (17 μL、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 (20mL) の中に注ぎ込んだ。その水層にDCM (2×25mL) を用いた抽出を受けさせ、その有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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<sub>3</sub>) で精製することで59mg (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: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>、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: C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>、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、23mg、0.16ミリモル) をDCM (2mL) に入れることで生じさせた0の混合物にDMF (10μL) に続いて塩化オクザリル (15μL、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 (2×5mL) 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、32mg、0.11ミリモル) をDCM (2mL) に入れることで生じさせた0の溶液にDIEA (48μL、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、22mg、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 (20mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、真空下で濃縮した。調製用TLC (10% MeOH - CHCl<sub>3</sub>) を用いた精製で20mg (45%) の表題の化合物を黄褐色の油状固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 9.69 (s, 1H)、8.38 (d, 1H, J = 8.4Hz)、7.26 (d, 1H, J = 3.6Hz)、7.05 (d, 1H, J = 2.0Hz)、7.00-6.97 (m, 1H)、6.91 (d, 1H, J = 4.0Hz)、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 = 4.6Hz)、1.10 (d, 3H, J = 6.4Hz)、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: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、409.2 (M+H)、測定値: 409.2.

40

a

3

50

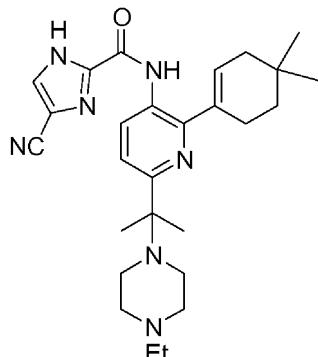
定値： 4 0 9 . 3 .

【 0 5 4 4 】

( 実施例 5 6 )

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

【 化 2 1 7 】

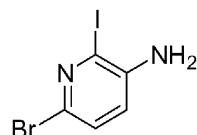


10

【 0 5 4 5 】

a ) 6 - ブロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン

【 化 2 1 8 】



20

【 0 5 4 6 】

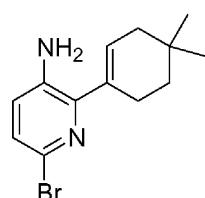
6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルアミン ( 1 0 . 2 g 、 0 . 0 5 8 0 モル ) および A g  
<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ( 1 8 . 1 g 、 0 . 0 5 8 0 モル ) を E t O H ( 1 5 0 m L ) に入れることで生  
じさせた溶液を攪拌しながらこれに I<sub>2</sub> ( 7 . 5 9 g 、 0 . 0 5 8 0 モル ) を加えた後、  
その反応物を一晩攪拌した。その時点でヘキサン ( 2 0 0 m L ) を加えた後、その結果と  
して得た混合物をセライトに通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、 C H C l<sub>3</sub> ( 2 0  
0 m L ) に溶解させ、飽和 N a<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 0 m L ) そして水 ( 1 × 1 0 0 m  
L ) で洗浄した後、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) させた。溶媒を真空下で濃縮し、その残留物を  
熱 E t O A c ( 1 0 0 m L ) に溶解させ、濾過した後、ヘキサン ( 1 0 0 m L ) で処理し  
た。濾過を実施することで 1 1 . 2 g ( 6 5 % ) の表題の化合物を白色結晶性材料として  
得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 7 . 1 0 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 2  
H z ) 、 6 . 7 4 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 2 H z ) 、 4 . 0 6 ( b r s 、 2 H ) .

30

【 0 5 4 7 】

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 2 1 9 】



40

【 0 5 4 8 】

50

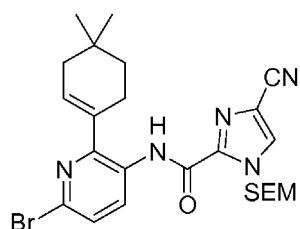
表題の化合物の調製を 6 - プロモ - 2 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン (この上に示した段階で調製したまま、348 mg、1.17ミリモル)、4,4 - ジメチルシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸 (198 mg、1.28ミリモル)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (135 mg、0.117モル) および 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.2 mL、30.5ミリモル) を用いて実施例 34 の段階 (b) に示した手順に従うことで実施した (417 mg、46%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 7.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、6.85 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、5.95 (m, 1H)、3.86 (br s, 2H)、2.43 - 2.39 (m, 2H)、1.99 - 1.97 (m, 2H)、1.51 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、0.99 (s, 6H)。

## 【0549】

10

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 - プロモ - 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】



20

## 【0550】

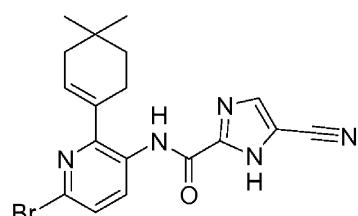
表題の化合物の調製を 6 - プロモ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イルアミン (この上に示した段階で調製したまま、60 mg、0.21ミリモル)、4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム (実施例 1 の段階 (d) で調製したまま、91.0 mg、0.290ミリモル)、PyBrop (157 mg、0.330ミリモル) および DIEA (91.0 μL、0.520ミリモル) を用いて実施例 1 の段階 (f) に示した手順に従うことで実施した (84 mg、78%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 9.91 (s, 1H)、8.64 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、7.79 (s, 1H)、7.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz)、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 = 6.3 Hz)、1.12 (s, 6H)、0.98 (m, 2H)。

30

## 【0551】

d) 5 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - プロモ - 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】



40

## 【0552】

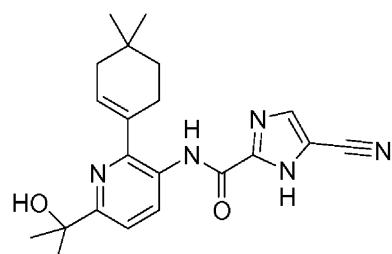
表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [6 - プロモ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま) を用いて実施例 1 の段階 (g) に示した手順に従うことで実施した。質量スペクト

50

ル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O、400.0(M+H)、測定値：400.0.

【0553】

e) 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)-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-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(h)に示した手順に従うことで実施する。

20

【0555】

f) 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

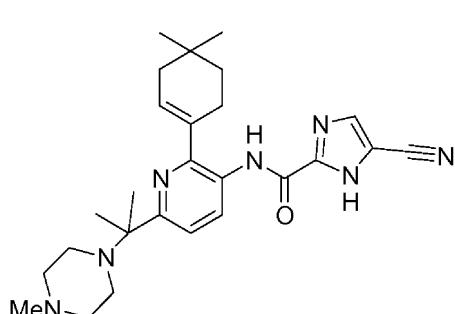
表題の化合物の調製を5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル]-アミド(この上に示した段階で調製したまま)、N-エチルピペラジンおよび塩化チオニルを用いてDCM溶媒中で実施例14の段階(e)に示した手順に従うことで実施する。

30

【0556】

(実施例57)

5-シアノ-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  
【化223】



40

【0557】

a) 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)-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-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-ヒドロキシ-1-メチル-エチ

50

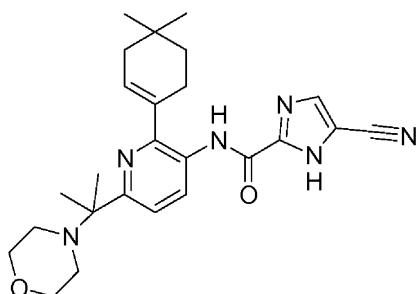
ル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド(実施例 56 の段階(e)で調製したまま)、N-メチルピペラジンおよび塩化チオニルを用いてDCM溶媒中で実施例14の段階(e)に示した手順に従うことで実施する。

**【0558】**

(実施例 58)

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 ) - 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 - 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 - 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 - 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 - 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。

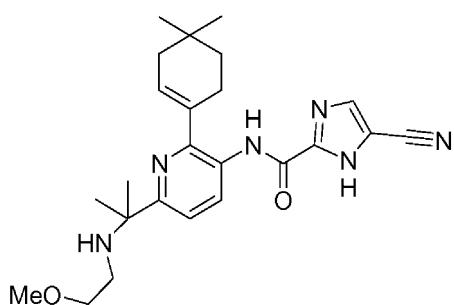
**【0560】**

(実施例 59)

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 ) - 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】**

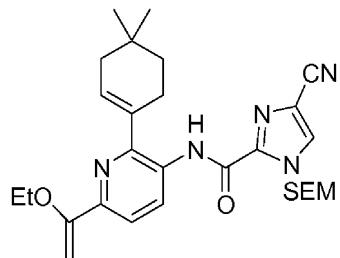


40

**【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 ) - 6 - ( 1 - エトキシ - ピニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミド

【化 2 2 6】



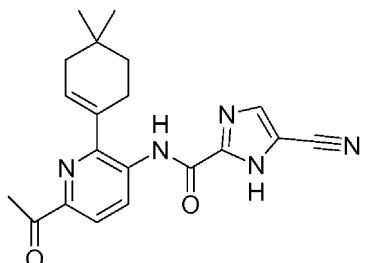
【 0 5 6 2 】

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 - プロモ - 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、 3.2 mg 、 0.060 ミリモル ) 、 Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 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 ( 3.0 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 °C で一晩攪拌した。その反応物を EtOAc ( 25 mL ) で希釈し、水 ( 2 × 25 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 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 1.2 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 : C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si、 522.2 ( M + H ) 、測定値 : 522.3 .

【 0 5 6 3 】

b) 5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-アセチル-2-(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】



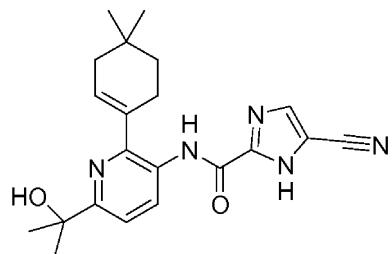
[ 0 5 6 4 ]

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 ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、 364.1 ( M + H ) 、測定値 : 364.1 . 40

【 0 5 6 5 】

c) 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)-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228】



## 【0566】

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 m g 、 0 . 0 1 6 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プロマイド ( M e M g B r ) ( T H F 中 3 M 、 4 1  $\mu$  L 、 0 . 0 7 2 ミリモル ) を加えた。 2 0 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 ( 2 5 0 - 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 m g ( 4 3 % ) の表題の化合物を白色の固体として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D 3 O D ; 4 0 0 M H z ) : 8 . 4 4 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 5 H z ) 、 7 . 9 0 ( s 、 1 H ) 、 7 . 4 2 ( d 、 1 H 、 J = 8 . 5 H z ) 、 5 . 8 6 ( s 、 1 H ) 、 2 . 3 9 - 2 . 3 7 ( m 、 2 H ) 、 1 . 9 9 - 1 . 9 4 ( m 、 2 H ) 、 1 . 5 1 ( t 、 1 H 、 J = 6 . 3 H z ) 、 1 . 4 3 ( s 、 6 H ) 、 0 . 9 9 ( 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 2 1 H 2 5 N 5 O 2 、 3 8 0 . 2 ( M + H ) 、 測定値 : 3 8 0 . 1 .

## 【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

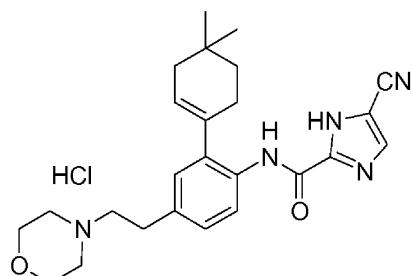
表題の化合物の調製を 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - ピリジン - 3 - イル ] - アミド ( 実施例 5 9 の段階 ( e ) で調製したまま ) 、 メトキシエチルアミンおよび塩化チオニルを用いて D C M 溶媒中で実施例 1 4 の段階 ( e ) に示した手順に従うことで実施する。

## 【0568】

## (実施例 6 0 )

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229】



## 【0569】

10

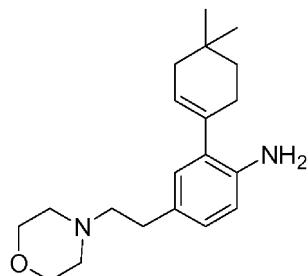
20

30

40

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 230】



10

## 【0570】

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 33 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<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O、315.2 ( M + H ) 、測定値 : 315.1 .

## 【0571】

b) 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 - ( 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 ) - 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 - ( 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 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。 C1 - イオン形態の Bi o R ad 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。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.4 . 27 ( br s , 1H ), 10.58 ( br s , 1H ), 9.77 ( s , 1H ), 8.34 ( s , 1H ), 7.95 ( d , J = 8.2 Hz , 1H ), 7.21 ( dd , J = 8.2 , 1.9 Hz , 1H ), 7.17 ( d , J = 1.9 Hz , 1H ), 5.68 ( m , 1H ), 4.04 - 3.96 ( m , 2H ), 3.82 - 3.70 ( m , 2H ), 3.54 - 3.46 ( m , 2H ), 3.15 - 2.98 ( m , 6H ), 2.31 - 2.22 ( m , 2H ), 1.96 ( m , 2H ), 1.49 ( t , J = 6.2 Hz , 2H ), 1.01 ( s , 6H ) . 質量スペクトル ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、434.2 ( M + H ) 、測定値 : 434.2 .

30

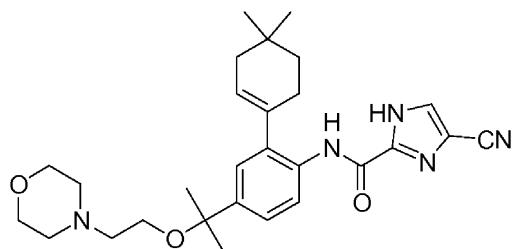
## 【0572】

( 実施例 61 )

40

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

## 【化231】



## 【0573】

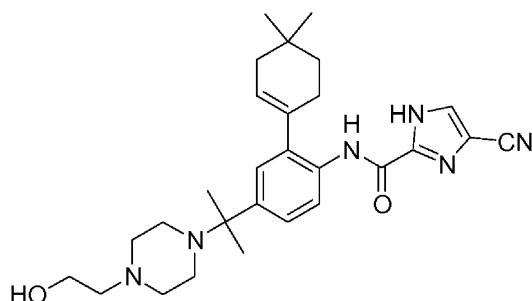
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - フェニル ] - アミド ( 実施例 14 の段階 ( d ) で調製したまま、 50.0 mg 、 0.132 ミリモル ) を 1 mL の DCM に入れることで生じさせた -15 の懸濁液に Ar 下で塩化オクザリル ( 16  $\mu$ L 、 0.20 ミリモル ) を加えた。攪拌を室温で 1 時間行った後の混合物を冷却して -15 に戻した。その反応物に 2 - ヒドロキシリルエチルモルホリン ( 80  $\mu$ 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 10 mL ) 、  $\text{H}_2\text{O}$  ( 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 % 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。<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz ) : δ = 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 : C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 、 492.3 ( M + H ) 、 測定値 : 492.0 .

## 【0574】

## (実施例 62 )

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

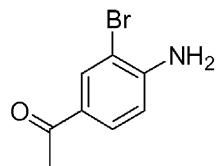
## 【化232】



## 【0575】

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

## 【化233】



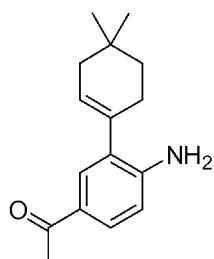
## 【0576】

4-アミノアセトフェノン（5.67 g、0.0419モル）を30mLのCH<sub>3</sub>CNに入れることで生じさせた0の溶液にN-ブロモスクニミド（7.83 g、0.0439モル）を20mLのCH<sub>3</sub>CN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（100mL）に溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（1×100mL）そして食塩水（1×100mL）で洗浄した後、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）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：C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO、213.9（M+H）、測定値：214.0。  
10

## 【0577】

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  
20

## 【化234】



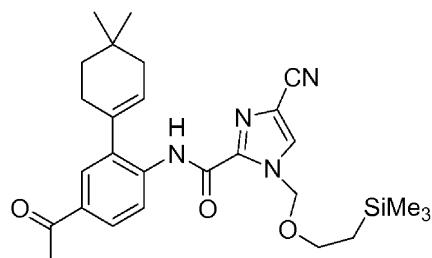
## 【0578】

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-ジシクロヘキシリホスフィノ-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<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（61.0 g、0.280モル）を250mL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Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（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：C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO、244.1（M+H）、測定値：244.2。  
30  
40

## 【0579】

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[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235】



## 【0580】

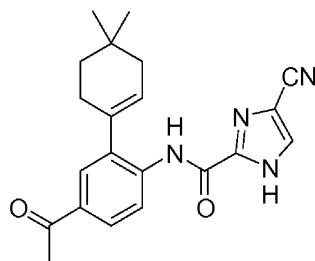
1 - [ 4 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ] - フェニル ] - エタノン ( 7 . 8 6 g 、 0 . 0 3 2 0 モル、 この上に示した段階で調製したまま ) 、 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( 1 3 . 7 g 、 0 . 0 4 5 0 モル、 実施例 1 の段階 ( d ) で調製したまま ) および PyBrop ( 2 2 g 、 0 . 0 4 8 モル ) を 1 2 0 mL の D M F に入れるこ  
とで生じさせた溶液に D I E A ( 1 3 . 9 mL 、 0 . 0 8 0 0 モル ) を加えた後、 その反  
応物を一晩攪拌した。 次に、 その反応物を 3 0 0 mL の水の中に注ぎ込み、 0 度で 3 0 分間激しく攪拌した後、 濾過した。 その固体を 1 0 0 mL 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 mL 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 mL 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: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si、 493.2 ( M + H ) 、 測定値: 493.1

10

## 【0581】

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236】



## 【0582】

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 mL の D C M に入れることで生じさせた溶液を 6 mL 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 mL ) 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<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、 363.1 ( M + H ) 、 測定値: 363.1 .

30

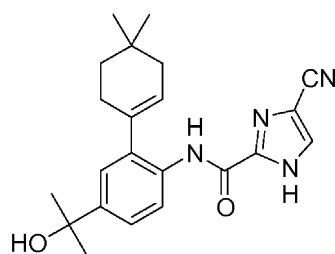
## 【0583】

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 ]

40

50

] - アミド  
【化 237】



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 ) をシリングで 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 × 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 - ヒドロキシリエチルピペラジン ( 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 × 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。 <sup>1</sup> 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 \_ 2 8 H \_ 3 8 N \_ 6 O \_ 2 、 4 9 1 . 3 ( M + H ) 、 測定値 : 4 9 1 . 0 .

30

## 【0586】

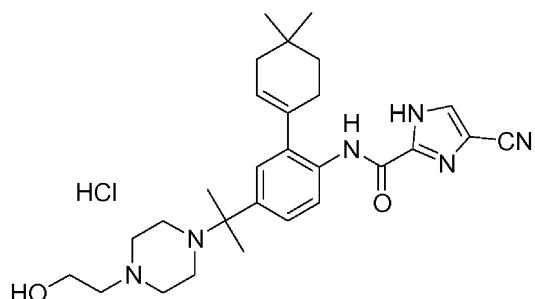
( 実施例 6 3 )

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

40

50

## 【化238】



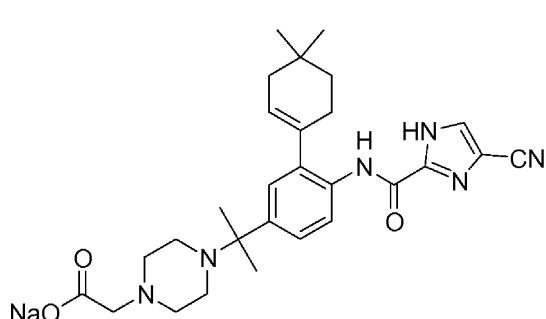
## 【0587】

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、 1 6 2 . 0 m g 、 0 . 3 3 0 ミリモル ) を 2 m L の E t O H に入れることで生じさせた溶液に 2 N の H C l エーテル溶液 ( 1 6 5 μ L 、 0 . 3 3 0 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 m L のジエチルエーテル ( E t 2 O ) を加えた後、その結果として得た混合物を 6 0 ℃ 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、 E t 2 O 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 ( 9 2 m g 、 5 3 % ) をホフホワイトの固体として得た。  
<sup>1</sup> H - N M R ( C D 3 O D ; 4 0 0 M H z ) : 8 . 4 2 ( d , 1 H , J = 8 . 6 H z ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d d , 1 H , J = 8 . 6 , 2 . 0 H z ) , 7 . 6 4 ( b r s , 1 H ) , 5 . 8 3 ( m , 1 H ) , 3 . 9 1 ( m , 2 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 9 3 ( m , 4 H ) , 3 . 3 7 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 4 0 ( m , 2 H ) , 2 . 0 5 - 2 . 1 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 2 - 2 . 0 0 ( b r s , 6 H ) , 1 . 6 2 ( t , 2 H , J = 6 . 5 H z ) , 1 . 0 7 ( 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 2 8 H 3 8 N 6 O 2 、 4 9 1 . 3 ( M + H ) 、 測定値 : 4 9 1 . 1 .

## 【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  
 【化239】



## 【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、 7 2 . 0 m g 、 0 . 1 3 5 ミリモル ) を 5 m L の 1 : 1 T H F / M e O H に入れることで生じさせた溶液に 6 N N a O H ( 2 2 5 μ L 、 1 . 3 5 ミリモル ) を加えた。攪拌を室温で 1 6 時間行った後の混合物を 1 : 2 E t O A c / ヘキサン ( 3 × 1 0 m L ) で洗浄した。その水層に 5 0 m L の食塩水を用いた処理を受けさせた後、 E t O A c ( 5 × 3 0 )

mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH<sub>2</sub>O(4×20mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD;400MHz): 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:C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>3</sub>、505.3(M-Na+2H)、測定値:504.9.

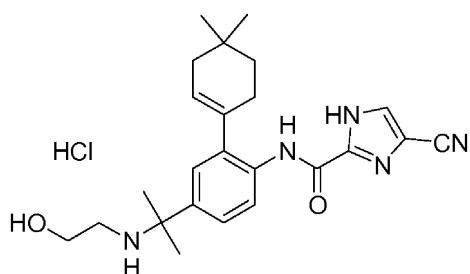
10

## 【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。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD;400MHz): 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:C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、422.3(M+H)、測定値:421.9.

30

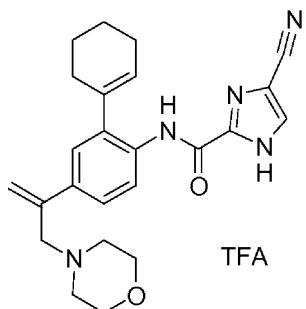
## 【0592】

(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241】

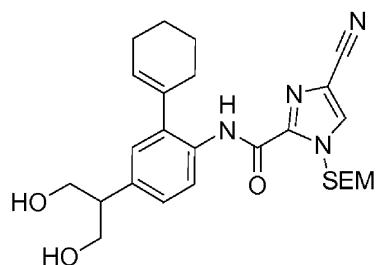


10

## 【0593】

a) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(2-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242】



20

## 【0594】

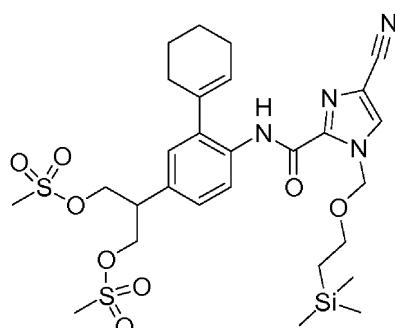
酢酸3-アセトキシ-2-(4-{[4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ}-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-プロピルエステル(580mg、1.00ミリモル、実施例12の段階(c)で調製したまま)をイソプロピルアルコール(i-PrOH)(15mL)に入れることで生じさせた溶液に2N NaOH(1mL、2ミリモル)を加えた。その反応混合物を室温で1時間攪拌した後、DCM(200mL)および水(200mL)を加えた。その有機層を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、濃縮した。その残留物をシリカ(40% EtOAc-ヘキサン)で精製することで表題の化合物を得た(312mg、63%)。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si、497.2(M+H)、測定値：497.0.

30

## 【0595】

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)-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)-3-メタンスルホニルオキシ-プロピルエステル

## 【化243】



40

## 【0596】

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 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 5 m L ) に入れることで生じさせた溶液を 0 °C に冷却した後、 E t<sub>3</sub> N ( 4 2 1 m L、 3 . 0 2 ミリモル ) およびメタンスルホニルクロライド ( 1 9 0 m L、 2 . 4 2 ミリモル ) で処理した。その混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を M g S O<sub>4</sub> 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 % E t O A c - 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 : 10 C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Si、 6 5 3 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 6 5 2 . 8 .

## 【 0 5 9 7 】

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

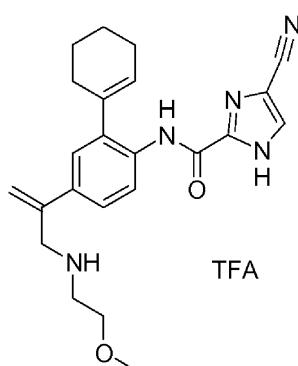
メタンスルホン酸 2 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル ( 3 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 6 0 ミリモル、この上に示した段階で調製したまま ) を T H F ( 1 m L ) に入れることで生じさせた溶液をモルホリン ( 2 0 0 m L、 2 . 2 9 ミリモル ) で処理した後、 5 0 °C に 1 9 時間加熱した。その混合物を E t O A c で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物に C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中 2 0 % の T F A 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 R P - H P L C ( C 1 8 ) にかけて 0 . 1 % T F A / H<sub>2</sub> O 中 1 0 から 8 0 % の C H<sub>3</sub> C N 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。<sup>1</sup> H - N M R ( C D<sub>3</sub> O D ; 4 0 0 M H z ) : 8 . 2 4 ( d、 1 H、 J = 8 . 0 H z ) 、 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 : 30 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、 4 1 8 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 4 1 8 . 4 .

## 【 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 】



## 【 0 5 9 9 】

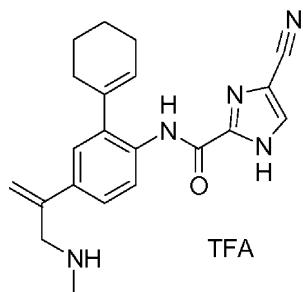
表題の化合物の調製をメタンスルホン酸 2 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - 3 - メタンスルホニルオキシ - プロピルエステル ( 実施例 6 6 の段階 ( b ) で調製したまま ) および 2 - メトキシ - エチルアミンを用いて実施例 6 6 の段階 ( c ) に示した手順に従うことで実施した。  $^1\text{H-NMR}$  ( CD<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : 8.33 ( d, 1 H, J = 8.8 Hz ), 8.04 ( s, 1 H ), 7.47 ( dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz ), 7.38 ( dd, 1 H, J = 2.0 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 : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>、406.2 ( M + H ) , 測定値 : 406.2 .

## 【 0600 】

( 実施例 6 8 )

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 】



10

20

## 【 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 6 6 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 6 6 の段階 ( c ) に示した手順に従うことで実施した。  $^1\text{H-NMR}$  ( CD<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : 8.33 ( d, 1 H, J = 8.4 Hz ), 8.03 ( s, 1 H ), 7.46 ( dd, 1 H, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz ), 7.37 ( d, 1 H, J = 2.4 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 : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O、362.2 ( M + H ) , 測定値 : 362.3 .

30

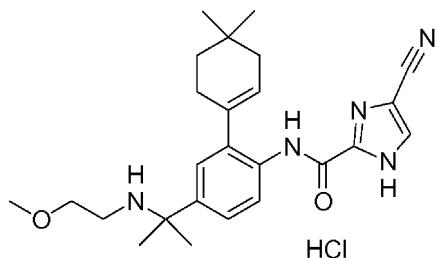
## 【 0602 】

( 実施例 6 9 )

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

40

## 【化246】



## 【0603】

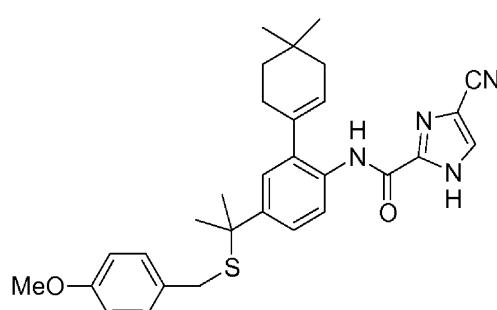
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - 1 - メチル - エチル ] - フェニル } - アミド ( 750 mg, 1.72ミリモル、実施例20で調製したまま ) をイソプロパノールに入れることで生じさせた溶液 ( 加熱して溶解 ) に HCl ( 331 mL, 1.72ミリモル、イソプロパノール中 5.2 M ) を用いた処理を室温で 1 時間受けさせた。その結果として生じた沈澱物を濾過で取り出し、冷ヘキサンで洗浄した後、高真空下で乾燥することで表題の化合物 ( 438 mg, 54% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz ) : δ = 8.40 ( d, 1H, J = 9.2 Hz ), 8.04 ( s, 1H ), 7.50 ( dd, 1H, J = 9.2, 2.8 Hz ), 7.43 ( d, 1H, J = 2.8 Hz ), 5.86 - 5.80 ( m, 1H ), 3.59 - 3.52 ( m, 2H ), 3.38 ( s, 3H ), 2.97 - 2.89 ( m, 2H ), 2.40 - 2.32 ( m, 2H ), 2.16 - 2.10 ( m, 2H ), 1.82 ( s, 6H ), 1.68 - 1.60 ( m, 2H ), 1.13 ( s, 6H ) . 質量スペクトル ( APCI, m/z ) : 下記として計算した値: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 436.3 ( M + H ) 、測定値: 435.8.

## 【0604】

## (実施例70)

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247】



## 【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14の段階 ( d ) で調製したまま、86 mg, 0.22ミリモル ) および ( 4 - メトキシ - フェニル ) - メタンチオール ( 157 μL, 1.13ミリモル ) を 2 mL の DCM に入れることで生じさせた 0 の混合物に 175 μL ( 2.27ミリモル ) の TFA を加えた。その混合物を室温に一晩温め、その時点できれいに分離した。その残留物をシリカゲル使用調製用 TLC ( 5% メタノール - CHCl<sub>3</sub> ) で精製することで表題の化合物を得た ( 63 mg, 54% ) 。 <sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub>; 400

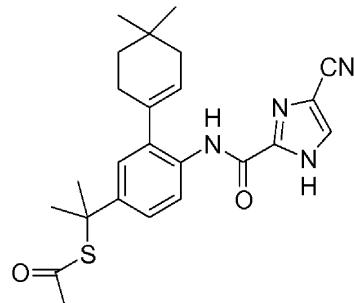
M H z ) : 1 2 . 7 8 ( b r s , 1 H ) , 9 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d , 1 H , J = 8 . 6 H z ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d d , 1 H , J = 7 . 5 , 2 . 1 H z ) , 7 . 4 1 ( d , 1 H , J = 2 . 1 H z ) , 7 . 0 4 ( d , 2 H , J = 8 . 6 H z ) , 6 . 7 5 ( d , 2 H , J = 8 . 6 H z ) , 5 . 8 0 ( m , 1 H ) , 3 . 7 5 ( s , 3 H ) , 3 . 4 1 ( s , 2 H ) , 2 . 3 1 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 ( m , 2 H ) , 1 . 7 2 ( s , 6 H ) , 1 . 6 1 ( t , 2 H , J = 6 . 2 H z ) , 1 . 1 2 ( s , 6 H ) .

## 【 0 6 0 6 】

(実施例 7 1 )

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

## 【 化 2 4 8 】



10

20

## 【 0 6 0 7 】

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 1 4 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 7 0 に記述した条件を用いることで実施した。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 9 . 7 3 ( s , 1 H ) , 8 . 2 9 ( d , 1 H , J = 8 . 6 H z ) , 7 . 7 4 ( s , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 7 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , 1 H , J = 2 . 2 H z ) , 5 . 7 9 ( m , 1 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 0 ( s , 3 H ) , 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 ( s , 6 H ) , 1 . 5 9 ( t , 2 H , J = 6 . 2 H z ) , 1 . 1 1 ( s , 6 H ) .

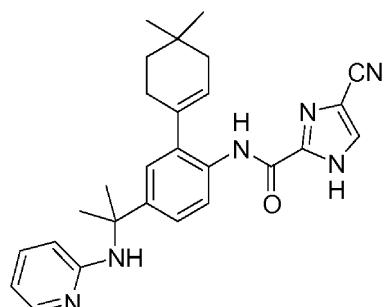
30

## 【 0 6 0 8 】

(実施例 7 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 - 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 2 4 9 】



40

## 【 0 6 0 9 】

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 μL（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 - CHCl<sub>3</sub>] を用いて（2×）] 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。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> - CD<sub>3</sub>OD; 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：C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O 455.2 (M+H)、測定値：455.1。

## 【0610】

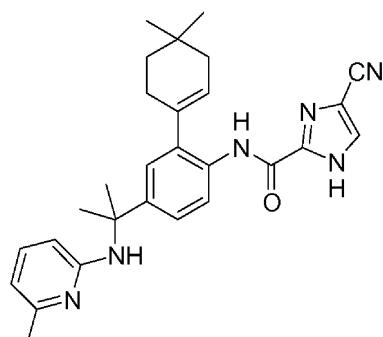
(実施例 73)

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】

10

20



30

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> - CD<sub>3</sub>OD; 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：C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O 469.2 (M+H)、測定値：469.1。

40

## 【0612】

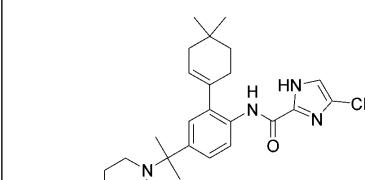
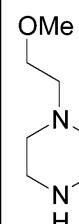
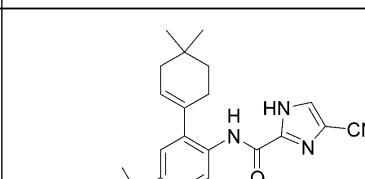
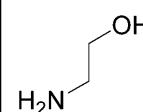
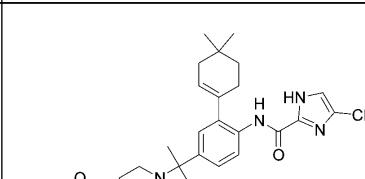
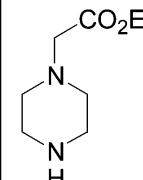
以下に示す実施例の製造を以下の表に示す如き相当する反応体を用いて前記実施例の手順に従って実施した：

【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	 (ESI-neg, m/z) 下記として計算した値: $C_{28}H_{38}N_6O$ 、473.3 (M-H)、測定 値: 473.5.	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	 (ESI-neg, m/z) 下記として計算した値: $C_{28}H_{36}N_6O_2$ 、487.3 (M-H)、測定 値: 487.5.	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	 (ESI, m/z) 下記として計算した値: $C_{26}H_{34}N_6O_2$ 、463.3 (M+H)、測定 値: 463.0.	62	

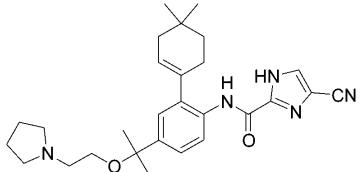
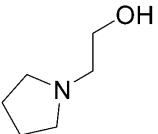
【0613】

【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	 (ESI-neg, m/z) 下記として計算した値: $C_{29}H_{40}N_6O_2$ 、503.3 (M-H)、測定値: 503.5.	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	 (APCI, m/z) 下記として計算した値: $C_{24}H_{31}N_5O_2$ 、422.3 (M+H)、測定値: 421.7.	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	 (ESI, m/z) 下記として計算した値: $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 、533.3 (M+H)、測定値: 533.0.	62		30 40

【0614】

【表5】

80	<p>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</p> <p>(ESI, m/z)</p> <p>下記として計算した値:  <math>C_{28}H_{37}N_5O_2</math>、476.3 (M+H)、測定      値: 476.1.</p>		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		10
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)		20
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)		30
					40

【0617】

【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

【0618】

【表 8】

82	4-シアノ-1 <i>H</i> -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	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)); 	10
83	4-シアノ-1 <i>H</i> -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	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)); 	20
84	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-エトキシ)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例14 の段階 (a)-(d); 実施例52	 	30

【表9】

85	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-イミダゾー ル-2-カルボン酸[4-[1-( 1,1-ジオキソ-1<i>λ</i><sup>6</sup>-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</b></p>		実施例14 の段階 (a)-(e); 実施例16	ペンタン-3-オン;  (WO 2005063705)	10
86	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>		実施例14 の段階 (b)-(e)、	 (米国特許第 2005131022 A1)	20
87	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>		実施例14 の段階 (b)-(d); 実施例52	 (米国特許第 2005131022 A1); 	30 40

【表10】

88	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>	<p>実施例14 の段階 (b),(d),(e)</p> <p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));</p> <p>(米国特許第2005131022 A1); ペンタン-3-オン;</p>	10
89	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>	<p>実施例14 の段階 (b)-(e)</p> <p>(米国特許第2005131022 A1);</p>	30 40

【0621】

【表 1 1】

90	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		実施例14 の段階 (b),(d),(e)		10
91	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-プロピオニ酸		実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a)-(c).		20  30

【0 6 2 2】

【表 1 2】

92	<p>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-プロピオニ酸</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);   (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))</p>	10
93	<p>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-プロピオニ酸</p>		<p>実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).</p>	<p>(WO2004096795 A2);   (米国特許第 2005131022 A1)</p>	20
94	<p>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-プロピオニ酸</p>		<p>実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).</p>	<p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))</p>	30

【0 6 2 3】

【表 1 3】

95	<p>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</p>		<p>実施例14 の段階 (b); 実施例13 の段階 (a),(c).</p>	 (WO2004096795 A2)	10
96	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)</p>		20
97	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)</p>		30

【0 6 2 4】

【表 1 4】

98	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-1 $\lambda^4$ -チオモルホリソ-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-1 <i>H</i> -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-1 $\lambda^6$ -チオモルホリソ-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-1 <i>H</i> -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)	 (WO 2005063705)	30 40

【0 6 2 5】

【表 1 5】

101	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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-1λ<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-フェニル]-アミド</b></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> <p>(Can. J. Chem. 59 , 2673 (1981))</p>		10
102	<p><b>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</b></p>	<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例43</p>		20
				30
				40

【0 6 2 6】

【表 1 6】

103	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>		<p>実施例25 の段階 (c)-(f)</p>	<p>(EP 0 356 234 A2);   </p>	10
104	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>		<p>実施例33 の段階 (a)-(c); 実施例25 の段階(e) および(f)</p>	<p>  </p>	20
105	<p><b>4-シアノ-1<i>H</i>-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</b></p>		<p>実施例44 の段階 (a)-(b)</p>	<p>  <p>(Matrix Scientific);   <p>(Combi-Blocks, Inc.)</p> </p></p>	30  40

【 0 6 2 7 】

【表 1 7】

106	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例44 の段階 (a)-(b)</p>	<p>(Matrix Scientific)</p>	10
107	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例44 の段階 (a)-(b)</p>	<p>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters , 8(12) 、 1493-1498、 (1998);  (Combi-Blocks, Inc.)</p>	20 30 40

【0 6 2 8】

【表 1 8】

108	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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<i>λ</i><sup>4</sup>-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-アミド</p>		実施例44 の段階 (a)-(b)	<p>(WO 2000018734);</p> <p>(Combi-Blocks, Inc.)</p>	10
109	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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<i>λ</i><sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-アミド</p>		実施例44 の段階 (a)-(b)	<p>(Ryan Scientific);</p> <p>(Combi-Blocks, Inc.)</p>	30

【 0 6 2 9 】

【表 19】

110	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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); <i>Canadian J. Chem.</i> 59, 2673 (1981))</p>	10
-----	---	---	----

【0630】

【表 2 0】

111	<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>(Combi-Blocks, Inc.)</p> <p>(WO 200409679)</p>	10
112	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-イミダゾール-2-カルボン酸(4-エノルホリン-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

【0 6 3 1】

【表 2 1】

113	4-シアノ-1 <i>H</i> -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>The structure shows a pyrazine ring fused to a morpholine ring, which is further substituted with a cyclohexyl group and a morpholine-4-carbonylmethyl group. The pyrazine ring has a nitro group at position 2 and a cyano group at position 4.</p>	実施例55 段階(a)、 実施例54 段階(b), 実施例1 段階(f)	<p>The structure shows a morpholine ring substituted with a 4-nitrophenylmethyl group and a fluorine atom.</p> <p>(WO 2003053972);</p> <p>Morpholine structure:</p>
				<p>The structure shows a morpholine ring substituted with a 4-nitrophenylmethyl group and a fluorine atom.</p> <p>10</p>

【0 6 3 2】

30

【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);	10
				;  (WO 200409679)	20
115	4-シアノ-1 <i>H</i> -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	30
					30
116	4-シアノ-1 <i>H</i> -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	40
					40

【0633】

【表 2 3】

117	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例1 の段階 (f)-(h), 実施例52</p>	<p>(米国特許第 2005131022 A1); 2-ジメチルアミノ エタノール</p>
118	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-ピロール-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</p>		<p>実施例50, 実施例1 の段階 (h), 実施例52</p>	<p>(米国特許第 2005131022 A1); 2-ジメチルアミノ エタノール</p>
119	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例14 の段階 (d); 実施例52</p>	<p>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</p>

【0 6 3 4】

10

20

30

【表 2 4】

120	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例1 の段階 (e)-(h); 実施例14 (e)</p> <p>WO 2005063705); アセトアルデヒド; 1-エチル-ピペラ ジン</p>	10
121	<p>4-シアノ-1<i>H</i>-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</p>		<p>実施例1 の段階 (e)-(h); 実施例14 (e)</p> <p>WO 2005063705); アセトアルデヒド; ジメチルアミン</p>	20  30

【0 6 3 5】

【表25】

122	4-シアノ-1 <i>H</i> -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	10
123	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-(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	20
124	3-[4-[(4-シアノ-1 <i>H</i> -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]-アクリル酸		実施例50, 実施例48 段階 (a), (b)	 (米国特許第 2005131022 A1)	30
125	3-[4-[(4-シアノ-1 <i>H</i> -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)	40

【表26】

126	<i>3-[3'-(4-シアノ-1<i>H</i>-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-2<i>H</i>-[1,2]ビピリジニル-6'-イルト-アクリル酸</i>		実施例1 の段階 s(f)、(g) 実施例48 の段階 (a),(b).  実施例50 の段階 (a),(b).  実施例48 の段階 (a),(b).  実施例56 の段階 (a-e); 実施例52 の段階 (a-e); 実施例14 の段階(e)	          	10  20  30  40
127	<i>3-[3'-(4-シアノ-1<i>H</i>-ビロール-2-カルボニル)-アミノ]-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2<i>H</i>-[1,2]ビピリジニル-6'-イルト-アクリル酸</i>		実施例50 の段階 (a),(b).  実施例48 の段階 (a),(b).  実施例56 の段階 (a-e); 実施例52 の段階 (a-e); 実施例14 の段階(e)	          	20
128	<i>4-シアノ-1<i>H</i>-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-イルト-アミド</i>		実施例56 の段階 (a-e);  実施例52 の段階 (a-e);  実施例56 の段階 (a-e); 実施例14 の段階(e)	      	30
129	<i>4-シアノ-1<i>H</i>-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-イルト-アミド</i>		実施例56 の段階 (a-e);  実施例14 の段階(e)	      	40

【表 2 7】

130	4-シアノ-1 <i>H</i> -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]アミド		実施例56 の段階 (a-e)	 (WO 2005063705)	10
			実施例52	  	
131	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-2 <i>H</i> -[1,2']ビピリジニル-3-イル]アミド		実施例56 の段階 (c-e)	 (Org. Prep. and Proc. Int., 30 (6) , 709-713 (1998));	20
			実施例52	  	30

【0 6 3 8】

【表 2 8】

132	4-シアノ-1 <i>H</i> -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		実施例56 の段階(a) (b),(e);	 (WO 2005063705);	10
			実施例55 の段階(d);		20
			実施例52		
133	4-シアノ-1 <i>H</i> -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		実施例56 の段階(a-e);	 (Combi-Blocks);	30
			実施例14 の段階(e)		
134	4-シアノ-1 <i>H</i> -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		実施例56 の段階(a)-(e);	 (Combi-Blocks);	40
			実施例14 の段階(e)		

【0639】

【表 2 9】

135	<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>2005063705); Me N C H</p>	 (WO)	10
136	<p>4-シアノ-1H-ピロール-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>(Org. Prep. Proc. Int. 30 (6), 709-713, (1998)); Me N C H</p>	 (Can. J. Chem. 59, 2673 (1981));	20
			 (Can. J. Chem. 59, 2673 (1981));	30
				40

【0640】

【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)-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56 の段階 (a)-(e); 実施例14 の段階 (e).	 (Combi-Blocks)
-----	---	--	--	--------------------

10

## 【0641】

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:

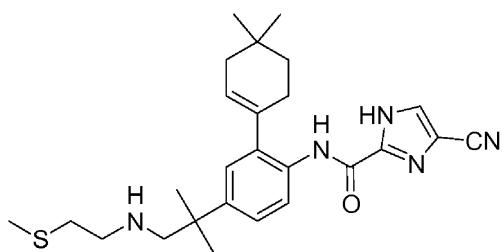
20

## 【0642】

(実施例138)

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

## 【化251】

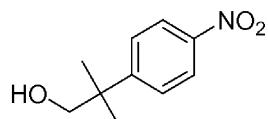


30

## 【0643】

a) 2-メチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-プロパン-1-オール

## 【化252】



40

## 【0644】

水素化リチウムアルミニウム(1.00g、26.3ミリモル)を50mLのTHF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)-ブロピオン酸メチルエステル(2.20g、9.86ミリモル、Hartwig他、J. Am. Chem. Soc. 2004、126、5182)を10mLのTHF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、1mLのH2Oに続いて1mLの15%NaOH水溶液および3mLのH2O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

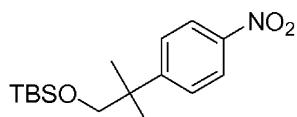
50

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。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)：7.92(d, 2H, J = 8.6 Hz)、7.55(d, 2H, J = 8.6 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】

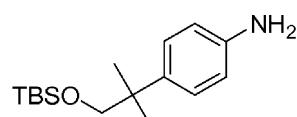
2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-プロパン-1-オール(この上に示した段階で調製したまま、1.50 g、7.68ミリモル)およびt-ブチル-ジメチルシリルクロライド(1.51 g、9.99ミリモル)を60 mLのDCMに入れることで生じさせた混合物にイミダゾール(3.09 g、45.4ミリモル)をゆっくり加えた。攪拌を室温で16時間行った後の混合物を40 mLのDCMで処理した後、H<sub>2</sub>O(30 mL)、15%のクエン酸水溶液(30 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄した。その有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。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。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)：7.85(d, 2H, J = 8.8 Hz)、7.52(d, 2H, J = 8.8 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】

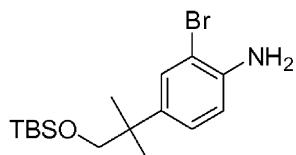
t-ブチル-ジメチル-[2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-プロポキシ]-シラン(この上に示した段階で調製したまま、1.70 g、5.49ミリモル)および10%Pd/C(850 mg、50重量%)を30 mLのEtOAcに入れることで生じさせた室温の混合物をH<sub>2</sub>(バルーン圧)下で6時間攪拌した。そのPd触媒をセライトを用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を受けさせた。その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー(5-10% EtOAc/DCM)で精製することで1.43 g(93%)の表題の化合物を明褐色の油として得た。質量スペクトル(ESI、m/z)：下記として計算した値：C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NOSi、280.2(M+H)、測定値：280.4。

40

【0649】

d) 2-ブロモ-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】



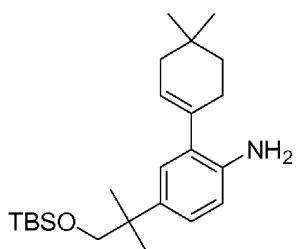
〔 0 6 5 0 〕

4 - [ 2 - ( t - プチル - 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 - ブロモスクシニミド ( 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、 H <sub>2</sub> O ( 2 × 3 0 m L ) そして食塩水 H <sub>2</sub> O ( 2 0 m L ) で洗浄した。その有機層を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 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 : C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> Br N 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】



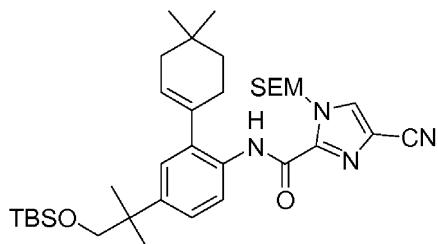
【 0 6 5 2 】

2 - ブロモ - 4 - [ 2 - ( t - プチル - 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 h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 4 8 4 m g 、 0 . 4 1 9 ミリモル ) を 5 0 m L の 1 , 4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物に N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 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、 H <sub>2</sub> O ( 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 a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 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ョ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 : C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N O S i 、 3 8 8 . 3 ( M + H ) 、測定値 : 3 8 8 . 3 . 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 - プチル - 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】



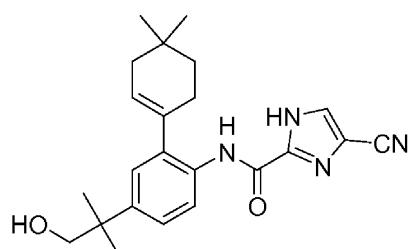
〔 0 6 5 4 〕

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 . 37 g 、 4 . 49 ミリモル ) およびピリジン ( 363 μL 、 4 . 49 ミリモル ) を 15 mL の DCM に入れることで生じさせた 0 の混合物に  $\text{SOCl}_2$  ( 328 μL 、 4 . 49 ミリモル ) を加えた。攪拌を Ar 下 0 度 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 - プチル - 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 . 45 g 、 3 . 74 ミリモル ) を 15 mL の DCM に入れることで生じさせた 0 の溶液に加えた。攪拌を Ar 下 0 度 2 時間行った後の反応物を室温に温めた。 100 mL の EtOAc で処理した後の混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 mL ) 、 10 % のクエン酸水溶液 ( 20 mL ) 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 20 mL ) そして食塩水 ( 20 mL ) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 % EtOAc / ヘキサン ) で精製することで表題の化合物 ( 2 . 22 g 、 93 % ) 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<sub>35</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>、 637 . 4 ( M + H ) 、測定値: 637 . 2 .

[ 0 6 5 5 ]

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-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-フェニル]-アミド

【化 2 5 8】



〔 0 6 5 6 〕

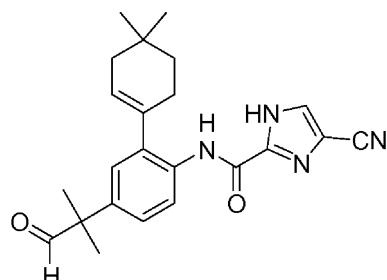
4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - [ 2 - ( t - プチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル ] - 2 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - フェニル ] - アミド ( この上に示した段階で調製したまま、 2 . 20 g 、 3 . 45 ミリモル ) およびフッ化テトラブチルアンモニウムの水和物 ( 4 . 52 g 、 17 . 3 ミリモル ) を 25 mL の THF に入れることで生じさせた溶液を 50 mL で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を 100 mL の EtOAc で処理した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 20 mL ) 、 H<sub>2</sub>O ( 20 mL ) そして食塩水 ( 20 mL ) で洗浄した。その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 % MeOH / DCM ) で精製することで表題の化合物 ( 1 . 25 g 、 92 % ) 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<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、393.2(M+H)、測定値：393.2.

【0657】

h) 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-オキソ-エチル)-フェニル]-アミド

【化259】



10

【0658】

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-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、1.00g、2.55ミリモル)およびNaHCO<sub>3</sub>(1.07g、12.8ミリモル)を40mLのDCMに入れることで生じさせたO<sub>2</sub>の混合物にDess-Martinペリオジナン(periodinanone)(Adv. Syn. Chem.、2004、346、111-124、2.16g、5.10ミリモル)を加えた。搅拌を0で0.5時間行った後の反応物を室温に温めて搅拌を2時間継続した。その混合物を100mLのEtOAcで処理した後、10%のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(2×20mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)、H<sub>2</sub>O(20mL)そして食塩水(10mL)で洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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%MeOH/DCM)で精製することで表題の化合物(876mg、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<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>、391.2(M+H)、測定値：391.1.

20

【0659】

i) 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

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-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、60.0mg、0.154ミリモル)および2-メチルスルファニル-エチルアミン(84mg、0.92ミリモル)を2mL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素化ナトリウム(49.0mg、0.231ミリモル)を加えた。搅拌を室温で3時間行った後の混合物をEtOAc(40mL)で処理した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)、H<sub>2</sub>O(10mL)そして食塩水(10mL)で洗浄した。その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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(45.0mg、63%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(1:1 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>; 400MHz)：

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

30

40

50

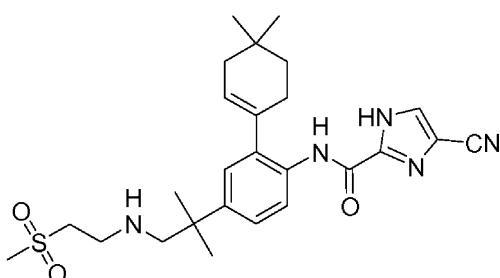
( s、3 H )、1.57 ( t、2 H、J = 6.3 Hz )、1.35 ( s、6 H )、1.07 ( s、6 H )。質量スペクトル ( E S I、m / z )：下記として計算した値：C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S、466.3 ( M + H )、測定値：466.2。

## 【0660】

(実施例139)

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 - 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 - 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 (実施例138の段階 ( i ) で調製したまま、38.0 mg、0.0816ミリモル) を 2 mL の D C M と 50 μL の i - P r O H に入れることで生じさせた室温の溶液にチタン ( I V ) イソプロポキサイド ( 24.0 μL、0.0816ミリモル ) を加えた。その混合物を 0 ℃ に冷却した後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 18.0 μL、0.163ミリモル、H<sub>2</sub>O 中 30 重量 % ) を加えた。搅拌を 0 ℃ で 0.5 時間そして室温で 2 時間行った後の混合物を E t O A c ( 50 mL ) で処理し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) 、飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液 ( 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 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 % M e O H / D C M ) で精製することで表題の化合物 ( 39.8 mg、98% ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( 1 : 1 C D<sub>3</sub> O D / C D C l<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 8.17 ( d、1 H、J = 8.6 Hz )、7.86 ( s、1 H )、7.27 ( d、1 H、J = 8.6 Hz )、7.14 ( b r s、1 H )、5.73 ( m、1 H )、3.12 ( t、2 H、J = 5.9 Hz )、2.99 ( t、2 H、J = 5.9 Hz )、2.86 ( s、3 H )、2.76 ( s、2 H )、2.28 ( m、2 H )、2.07 ( m、2 H )、1.58 ( t、2 H、J = 6.3 Hz )、1.33 ( s、6 H )、1.07 ( 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<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S、498.3 ( M + H )、測定値：498.2。

20

## 【0662】

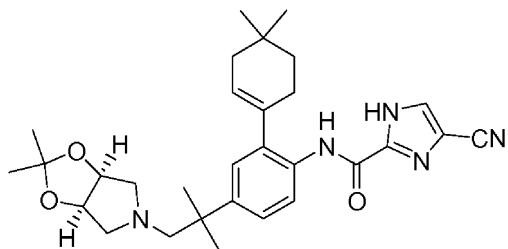
(実施例140)

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

30

40

## 【化261】



## 【0663】

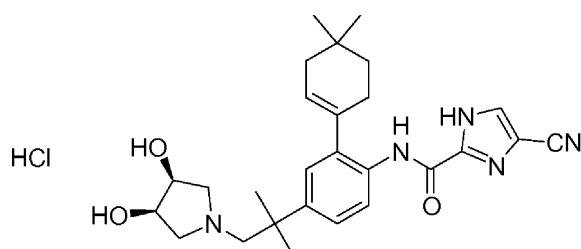
表題の化合物の調製を4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-[4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル]-4-(1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-フェニル]-アミド(実施例138の段階(h)で調製したまま、60.0mg、0.154ミリモル)および2,2-ジメチル-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピロール(Couturier, M. 他, Organic Processes Research & Development, 2002, 6, 42-48, 132mg、0.924ミリモル)を用いて実施例138の段階(i)に示した手順を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(1-3% MeOH/DCM)で表題の化合物(49.3mg、63%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(1:1 CD<sub>3</sub>OD; 400MHz): 8.13(d, 1H, J=8.6Hz), 7.98(s, 1H), 7.32(dd, 1H, J=8.6, 2.3Hz), 7.21(d, 1H, J=2.3Hz), 5.73(m, 1H), 4.48(m, 2H), 2.70(d, 2H, J=11.4Hz), 2.59(s, 2H), 2.31(m, 2H), 2.08(m, 2H)、1.98-2.04(m, 2H), 1.59(t, 2H, J=6.3Hz), 1.44(s, 3H), 1.34(s, 6H), 1.23(s, 3H), 1.09(s, 6H).質量スペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>、518.3(M+H)、測定値: 518.3.

## 【0664】

(実施例141)

4-シアノ-1H-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

## 【化262】



## 【0665】

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(実施例140で調製したまま、42.0mg、0.0811ミリモル)を2mLの1:1 1N HCl/THFに入れることで生じさせた溶液を80度で0.5時間攪拌した。室温に冷却した後の混合物を40mL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(38.8mg、91%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H-NMR(1:1 CD<sub>3</sub>OD; 400MHz): 8.29(d, 1H, J=8.6Hz), 8.13(d, 1H, J=8.6Hz), 7.98(s, 1H), 7.32(dd, 1H, J=8.6, 2.3Hz), 7.21(d, 1H, J=2.3Hz), 5.73(m, 1H), 4.48(m, 2H), 2.70(d, 2H, J=11.4Hz), 2.59(s, 2H), 2.31(m, 2H), 2.08(m, 2H)、1.98-2.04(m, 2H), 1.59(t, 2H, J=6.3Hz), 1.44(s, 3H), 1.34(s, 6H), 1.23(s, 3H), 1.09(s, 6H).

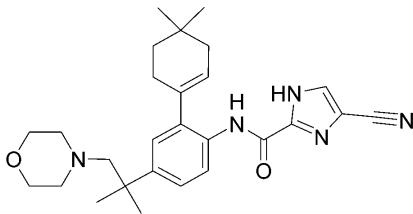
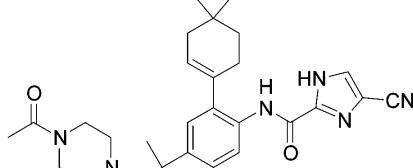
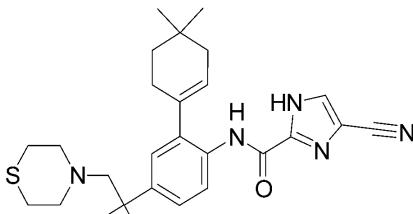
. 0 0 ( s、 1 H )、 7 . 4 3 ( d d、 1 H、 J = 8 . 6、 2 . 3 H z )、 7 . 3 2 ( d、 1 H、 J = 2 . 3 H z )、 5 . 7 7 ( m、 1 H )、 4 . 1 7 ( m、 2 H )、 3 . 6 4 ( s、 2 H )、 3 . 3 1 - 3 . 3 7 ( m、 2 H )、 2 . 9 8 - 3 . 0 7 ( m、 2 H )、 2 . 3 4 ( m、 2 H )、 2 . 0 9 ( m、 2 H )、 1 . 6 1 ( t、 2 H、 J = 6 . 3 H z )、 1 . 5 1 ( s、 6 H )、 1 . 1 0 ( 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<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>、 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 】

10

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 <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 、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-ビペラジン-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 <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 、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 <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> OS、478.3 (M+H)、測定値: 478.3.

## 【 0 6 6 7 】

20

30

40

【表32】

145	4-シアノ-1 <i>H</i> -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-1 $\lambda^6$ -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 <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S、51 0.3 (M+H)、測定値: 510.2.	10
146	4-シアノ-1 <i>H</i> -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 <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 、505. 3 (M+H)、測定値: 505.3.	20
147	4-シアノ-1 <i>H</i> -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 <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 、450. 3 (M+H)、測定値: 450.2.	30

## 【0668】

40

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】

【表 3 3】

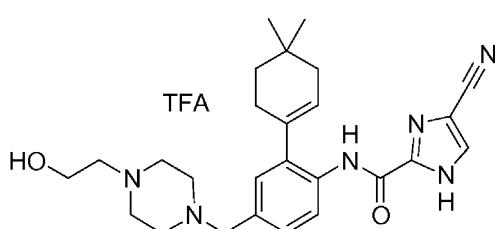
実施例 番号	名称	構造	手順 参照	反応体
148	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-[1-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-フェニル]-アミド		実施例 62の段 階(c); 実施例 138の 段階(i); 実施例 62の段 階(d)	
149	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-(ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4-(1-メチル-1-ピペリジン-1-イル-エチル)-フェニル]-アミド		実施例 14、段 階(e)	ピペリジン

## 【0670】

(実施例 150)

4 - シアノ - 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 - [ 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

## 【化264】



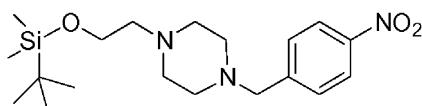
## 【0672】

2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール (5 . 10 g、38 . 4ミリモル) を E t O H (30 mL) 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 . 30 g、38 . 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時間攪拌した。その混合物を濾過し、固体を E t O H で洗浄した後、空気乾燥することで表題の化合物 (9 . 72 g、73%) 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<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>、266 . 1 (M + H)、測定値: 266 . 2 .

## 【0673】

b) 1 - [ 2 - ( t - プチル - 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265】



20

## 【0674】

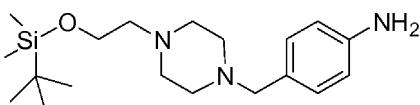
2 - [ 4 - ( 4 - ニトロ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - エタノールの臭化水素酸塩 (この上に示した段階で調製したまま、1 . 00 g、2 . 89ミリモル) を D M F (3 mL) に入れることで生じさせた室温の懸濁液をイミダゾール (688 mg、10 . 1ミリモル) および t - プチル - クロロ - ジメチル - シラン (566 mg、3 . 76ミリモル) で3時間処理した。その混合物を E t O A c (50 mL) と食塩水 (50 mL) の間で分離することで層分離を起こさせた。その有機層を食塩水 (3 × 40 mL) で洗浄した。その水層と一緒に E t O A c (1 × 50 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層と一緒に MgSO<sub>4</sub> 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 50 - g I s o l u t e S P E カラムにかけて 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 (1 . 03 g、94%) 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<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si、380 . 2 (M + H)、測定値: 380 . 2 .

30

## 【0675】

c) 4 - { 4 - [ 2 - ( t - プチル - 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266】



40

## 【0676】

1 - [ 2 - ( t - プチル - 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、279 mg、0 . 735ミリモル) を M e O H (4 mL) と水 (4 mL) に入れることで生じさせた溶液を固体状 N H<sub>4</sub>C l (393 mg、7 . 35ミリモル) および Z n 粉末 (240 mg、3 . 67ミリモル) で処理した。その混合物を 50 ℃ で2時間そして室温で16時間攪拌した。そ

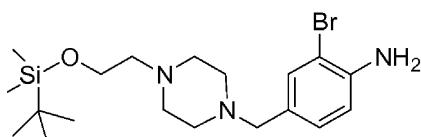
50

の混合物を EtOAc と水の間で分離させた。層分離を実施した後、その水層に EtOAc を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして MgSO<sub>4</sub> 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 EtOAc を用いて精製することで表題の化合物 (204 mg、79%) 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：C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>OSi、350.3 (M+H)、測定値：350.2.

## 【0677】

d) 2 - ブロモ - 4 - { 4 - [ 2 - ( t - プチル - 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 10

## 【化267】



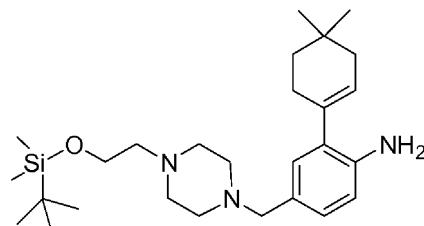
## 【0678】

4 - { 4 - [ 2 - ( t - プチル - 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 mg、0.582 ミリモル) を CH<sub>3</sub>CN (6 mL) に入れることで生じさせた溶液を 0 に冷却した後、NBS を CH<sub>3</sub>CN 中の溶液 (6 mL) 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 EtOAc で取り上げた後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。その有機層を MgSO<sub>4</sub> 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 25 - 50% EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 (80.9 mg、32%) 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：C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>OSiBr、428.2 / 430.2 (M+H)、測定値：428.1 / 430.0.

## 【0679】

e) 4 - { 4 - [ 2 - ( t - プチル - 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 30

## 【化268】



## 【0680】

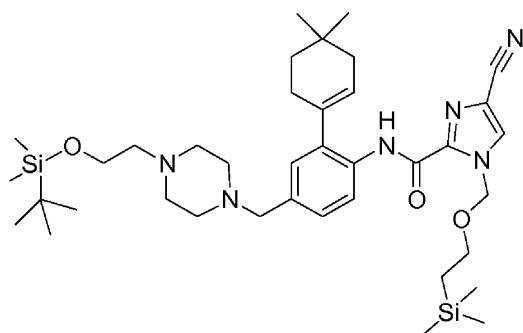
2 - ブロモ - 4 - { 4 - [ 2 - ( t - プチル - ジメチル - シラニルオキシ ) - エチル ] - ピペラジン - 1 - イルメチル } - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま、305 mg、0.712 ミリモル) を DME (15 mL) に入れることで生じさせた溶液を LiCl (36.2 mg、0.854 ミリモル)、4,4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン (20.2 mg、8.54 ミリモル) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2.85 mL、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 Ar 下に置き、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (82.2 mg、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 Et 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 × 20 mL) で洗浄した。その水層を一緒にして EtOAc (2 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、真空中で濃縮した。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：C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>OSi、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】



10

20

## 【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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 DIA (177 μL、10.2 ミリモル) で 1 時間処理した。その混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) で希釈した後、水 (1 × 30 mL) そして飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 30 mL) で洗浄した。その水層と一緒にして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 30 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層と一緒にして MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、真空中で濃縮した。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：C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>、707.4 (M+H)、測定値：707.4.

30

40

## 【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

50

を 60 °で 16 時間攪拌し、EtOAc (60 mL) で希釈した後、食塩水 (3 × 40 mL) で洗浄した。その水層を一緒にして EtOAc (1 × 20 mL) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして MgSO<sub>4</sub> 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/H<sub>2</sub>O 中 10 から 80% の CH<sub>3</sub>CN 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。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz) : δ 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: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 463.3 (M+H)<sup>+</sup>、測定値: 463.2.

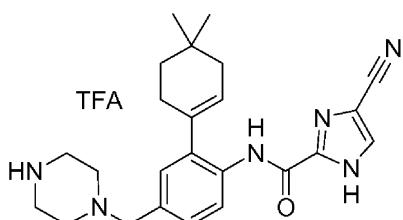
[ 0 6 8 4 ]

(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】

10

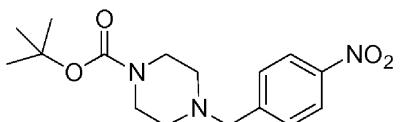


〔 0 6 8 5 〕

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 2 7 1】

20



【 0 6 8 6 】

ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.90g、10.2ミリモル)およびトリエチルアミン(1.55mL、11.1ミリモル)をCH<sub>3</sub>CN(9mL)に入れることで生じさせた溶液に1-プロモメチル-4-ニトロ-ベンゼン(2.00g、9.26ミリモル)をCH<sub>3</sub>CN(15mL)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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)で取り上げた後、水(1×20mL)で洗浄した。その水層にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×20mL)を用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にして水(1×40mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>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(2.82g、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：C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、322.2(M+H)、測定値：321.9。

0 2 3 5

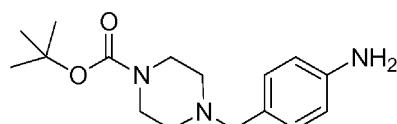
b) 4-(4-アミノ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

30

40

ル

## 【化272】



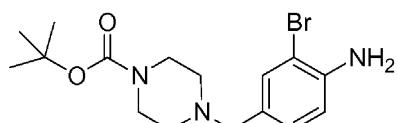
## 【0688】

4 - ( 4 - ニトロ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル ( 2 . 82 g、8 . 77 ミリモル ) の溶液に水添を 5 % Pd / C カートリッジが備わっている H - Cube 装置を用いて下記の条件下で受けさせた : 流量 = 1 mL / 分、カラム加熱温度 = 30 °C 、 H<sub>2</sub> 壓 = 40 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。溶媒を真空中で蒸発させた。その残留物を Flash Master 装置に備わっている 50 - g Isolute SPE カラムにかけて 25 - 50 % EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで表題の化合物 ( 1 . 70 g、67 % ) 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 : C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>、292 . 2 ( M + H ) 、測定値 : 292 . 1 .

## 【0689】

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

## 【化273】



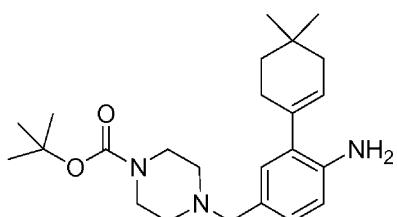
## 【0690】

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 - プチルエステル ( 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 ( d ) に記述したようにして実施した。質量スペクトル ( APCl、m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br、370 . 1 / 372 . 1 ( M + H ) 、測定値 : 370 . 3 / 372 . 0 .

## 【0691】

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 - プチルエステル

## 【化274】



## 【0692】

表題の化合物の調製を 4 - ( 4 - アミノ - 3 - プロモ - ベンジル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - プチルエステル ( 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 ( e ) に記述したようにして実施した。質量スペクトル ( ESI、m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>、400 . 3 ( M + H ) 、測定値 : 400 . 1 .

## 【0693】

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 ) - 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

10

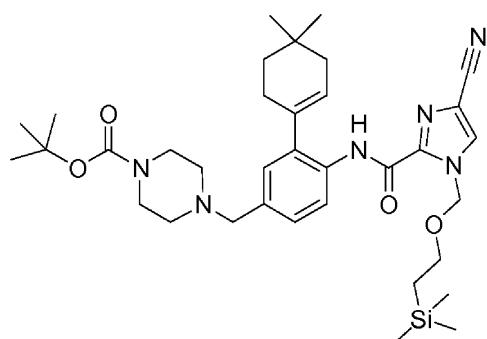
20

30

40

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 275】



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<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S i 、 649.4 ( M + H ) 、測定値 : 649.2 .

## 【0695】

f ) 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 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 ) - 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 ) - 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。<sup>1</sup>H - N M R ( C D<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : 8.31 - 8.23 ( m , 1H ) , 8.03 ( s , 1H ) , 7.37 - 7.29 ( m , 1H ) , 7.29 - 7.23 ( m , 1H ) , 5.81 - 5.74 ( m , 1H ) , 3.85 ( s , 2H ) , 3.39 - 3.28 ( m , 4H ) , 3.04 - 2.85 ( m , 4H ) , 2.38 - 2.27 ( m , 2H ) , 2.14 - 2.03 ( m , 2H ) , 1.66 - 1.56 ( m , 2H ) , 1.11 ( s , 6H ) . 質量スペクトル ( E S I 、 m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O 、 419.3 ( M + H ) 、測定値 : 419.1 .

## 【0696】

## IV. 結果

蛍光偏光競合免疫測定法

合成 C S F - 1 R<sub>555</sub>-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 燻酸化を阻害する度合を測定する目的で蛍光偏光競合免疫測定法を用いた。この検定を黒色の 96 穴ミクロプレート ( 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 μL の化合物 ( 4 % の D M S O に入れた ) を入れて、これを検定用緩衝液 [ 100 mM H E P E S ( 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 D T T ( 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 M g C l<sub>2</sub> ( 2 μL ) および検定用緩衝液中 1540 μM のペプチド ( 2 μL ) と一緒にして混合した。検定用緩衝液中 10 mM の A T P を 1 μL 添加することでキナーゼ反応を開始させた。 10 μL の反応混合物中の最終濃度は 100 mM の H E P E S ( pH 7.5 ) 、 1 mM の D T T 、 0.01 % の Tween - 20 、 2 % の D M S O 、 308 μM の S Y E G N S Y T F I D P T Q 、 1 mM の A T P 、 5 mM の M g C l<sub>2</sub> 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 D M S O を当該化合

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 μL 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 μL 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 希釀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 μL 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 s) で読み取った。装置の設定は下記であった：485 nm の励起、530 nm の発光、505 nm のカットオフフィルター；Z 高：穴の中央部；g ファクター：0.93。このような条件にすると正および負対照が示した蛍光偏光値はそれぞれ約 290 および 160 であり、それらを用いて CSF - 1R 反応の 100 % および 0 % 阻害を定義した。報告する IC<sub>50</sub> 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 μL 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 μM と試験化合物の一連の希釀液を 3 X の量で入れておいた培地を 50 μL 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 CO<sub>2</sub> 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リジン (BrDU) の 1 : 500 希釀液を入れておいた培地を追加的に 30 μL 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 μL 除去して代わりに 150 μL 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 ELSA を用いて量化する。20

#### 【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。

10

20

30

【表 3 4】

表 1

実施例	1 nM c-fms; ペプチドPi 検定- IC-50 ( $\mu$ M)	mCSF誘発増殖 BMDM (マウス) - IC-50 ( $\mu$ 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	

【0700】

【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	
18	0.0018	0.0148	30
19	0.0072	0.04 0.0113	
20	0.00044	0.0047 0.0048	40
21	0.0026 0.0017	0.0119	

【0 7 0 1】

【表 3 6】

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

【0 7 0 2】

【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	
39	>0.06	N/A	30
40	0.0279	N/A	
41	0.0082	0.3205	
42	0.00143	0.0027 0.0012	40

【0 7 0 3】

【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	

【0 7 0 4】

【表 3 9】

54	0.0024	>0.1	
55	0.05@0.002-2 (10 nM c-fms 才一ト-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	
65	N/A	0.0081	30
66	0.0039	0.044	
67	0.0013	0.018	40
68	0.0016	0.0093	

【0 7 0 5】

【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	
76	0.00068	0.068	30
77	0.0013	0.0078	
78	N/A	0.0081	40
79	0.002	0.023	

【0 7 0 6】

【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	0.018 0.0091	40

【0 7 0 7】

【表42】

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

## 【0708】

表1中の用語“N/A”は“入手不能”を意味する。

20

## 【0709】

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。

## 【0710】

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 バレンタイン , シエリー・ケイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19446 ランスデイル・アームストロングドライブ 1985

(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 19341 エクストン・フェアウインドレーン 11

(72)発明者 デスジヤーレイス , レネ・ルイーズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19087 セイントディビズ・コーンウォールサークル 11

(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 19061 ブースワイン・ハイランドドライブ 3822

(72)発明者 ウオール , マーク

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19031 フラウアタウン・ウエストミルロード 36

(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)

C 07 D

A 61 K

A 61 P 1 / 00 - 43 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

M A R P A T (S T N)