

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4718118号  
(P4718118)

(45) 発行日 平成23年7月6日(2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日(2011.4.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 C S P

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

請求項の数 29 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-564020 (P2003-564020)  
 (86) (22) 出願日 平成15年1月23日 (2003.1.23)  
 (65) 公表番号 特表2005-524631 (P2005-524631A)  
 (43) 公表日 平成17年8月18日 (2005.8.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/002096  
 (87) 国際公開番号 W02003/064397  
 (87) 国際公開日 平成15年8月7日 (2003.8.7)  
 審査請求日 平成18年1月6日 (2006.1.6)  
 (31) 優先権主張番号 60/351,597  
 (32) 優先日 平成14年1月25日 (2002.1.25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106  
 バーテックス ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイテッド  
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 139-4242, ケンブリッジ, ウ  
 ェーバリー ストリート 130  
 130 Waverly Street,  
 Cambridge, Massachu  
 setts 02139-4242, U  
 . S. A.  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

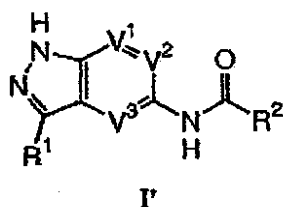
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤として有用なインダゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 患者; または (b) 生体試料の A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼを阻害するための組成物であって、該組成物は、式 I' の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を含み;

【化 1】



10

ここで:

R<sup>1</sup> は、C N、T - R、T' - A r、クロロ、ブロモ、フルオロ、NH<sub>2</sub>、NHMe、NH Et、NH - フェニル、NH - シクロヘキシル、NHCH<sub>2</sub> フェニル、NHC(O) フェニル、NHC(O) NH フェニル、NHC(O) CH<sub>2</sub> フェニル、NHC(O) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> フェニル、N(R) C(O) フェニル、NHC(O) ナフチル、NHC(O) チエニル、NRC(O) チエニル、SC(O) チエニル、CH<sub>2</sub> C(O) チエニル、NHC(O) ピリジル、NHC(O) フラニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シ

20

クロプロピル、アセチレニル、または  $t$ -ブチルから選択され、ここで該フェニルは必要に応じて置換され；但し、 $R^1$  は H でない；

$T$  は、原子価結合または  $C_{1-6}$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、 $T$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

$T'$  は、 $C_{1-6}$  アルキリデン鎖であり、ここで、 $T'$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

各  $R$  は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基から選択されるか、または

同一窒素上の 2 個の  $R$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、 $Q-Ar$ 、 $Q-N(R^5)_2$  または  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  から選択され、ここで：

$R^3$  は、 $R'$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択されるか、あるいは、

$R$  および  $R^3$  は、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各  $Q$  は、別個に、原子価結合または  $C_{1-4}$  アルキリデン鎖から選択される；

各  $Ar$  は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R'$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、それぞれ、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

組成物。

#### 【請求項 2】

$R^1$  が、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $CN$ 、 $NH_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチレニル、または  $t$ -ブチルから選択され、そして

$R^2$  が、 $Q-Ar$  または  $Q-N(R^5)_2$  から選択され、ここで：

$Ar$  が、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 3】

10

20

30

40

50

$R^1$  が、クロロ、ブロモ、フルオロ、CN、 $NH_2$  または T - R から選択され、そして  
 T は、原子価結合または  $C_{1-6}$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、T の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；  
 $R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  から選択され、ここで：  
 $R^3$  が、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択されるか、あるいは、

R および  $R^3$  が、飽和または部分不飽和 5 ~ 7 員環を形成し、該環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

Ar が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

$R^1$  が、 $T'-Ar$  であり、ここで：

Ar が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

$T'$  が、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

$R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R^3$  が、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  であるか、あるいは

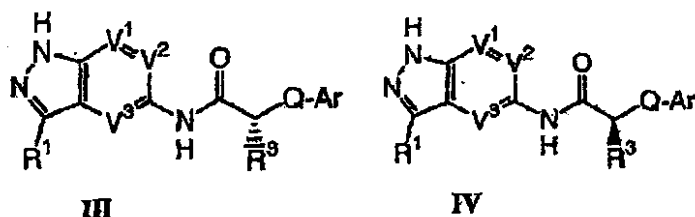
R および  $R^3$  が、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

Ar が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、式 I I I または I V、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を有する、請求項 3 または 5 のいずれかに記載の組成物：

【化 2】



【請求項 7】

前記化合物が、式 V、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を有する、請求項 1 に記載の組成物：

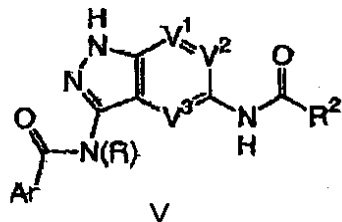
10

20

30

40

## 【化 3】

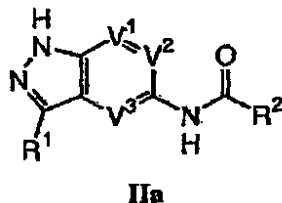


## 【請求項 8】

式 I I a の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩：

10

## 【化 4 - 1】



ここで：

$R^1$  は、ハロゲン、CN、 $N(R^4)_2$  または T - R から選択される；

T は、原子価結合または  $C_1 \sim 6$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、T の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

20

各 R は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基から選択されるか、または

同一窒素上の 2 個の R 基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  から選択され、ここで：

$R^3$  は、 $R'$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択されるか、あるいは

30

R および  $R^3$  は、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各 Q は、別個に、原子価結合または  $C_1 \sim 4$  アルキリデン鎖から選択される；

各 Ar は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R'$  は、必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基である；

40

各  $R^4$  は、別個に、R、COR、 $CO_2R$ 、 $CON(R)_2$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_2N(R)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、R または Ar から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、それぞれ、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、R、 $Ar^1$ 、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、OR、SR、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に

50

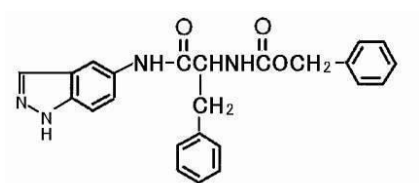
選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

但し；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、CH であり、そして  $R^1$  が水素のとき、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $Q-OC(O)R^5$  または  $OCH_2$  フェニル以外のものであり、 $R^1$  はアルキルカルボニルではなく、

そして該化合物は、

【化 4 - 2】



ではない、化合物。

【請求項 9】

$R^1$  が、ハロゲン、 $N(R^4)_2$  または必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族から選択され、そして

$R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R^3$  が、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択されるか、あるいは

$R$  および  $R^3$  が、飽和または部分不飽和 5 ~ 7 員環を形成し、該環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

$Ar$  が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^1$  が、クロロ、ブromo、フルオロ、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $NH$ -シクロヘキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチレニルまたは  $t$ -ブチルから選択され、そして

$R^3$  が、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  または  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^1$  が、水素であり、そして

$R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R^3$  が、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択されるか、あるいは

$R$  および  $R^3$  が、飽和または部分不飽和 5 ~ 7 員環を形成し、該環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

$Ar$  が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 8 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

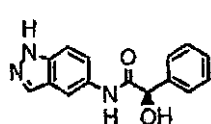
## 【請求項 1 2】

$R^3$  が、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$ または $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルから選択される、請求項 1 1 に記載の化合物。

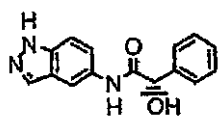
## 【請求項 1 3】

以下からなる群から選択される化合物：

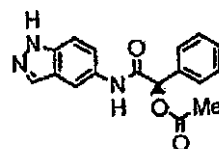
## 【化 5】



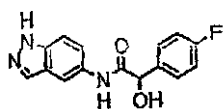
I-31



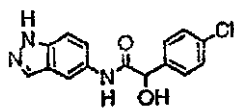
I-32



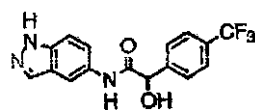
I-33



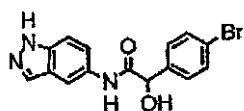
I-34



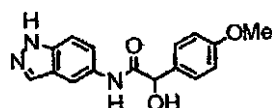
I-35



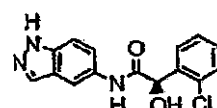
I-36



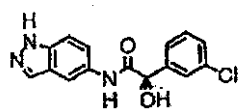
I-37



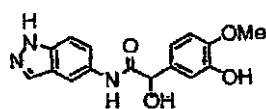
I-38



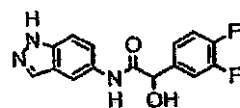
I-39



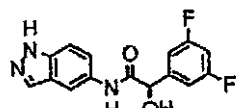
I-40



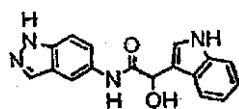
I-41



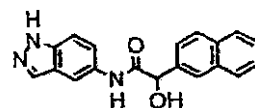
I-42



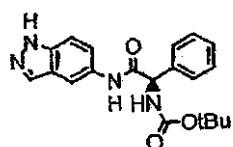
I-43



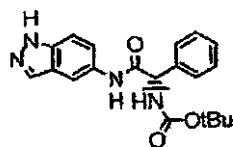
I-44



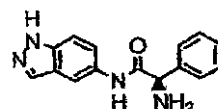
I-45



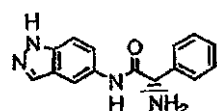
I-46



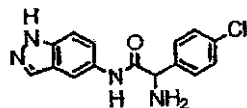
I-47



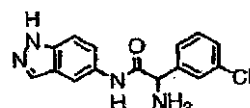
I-48



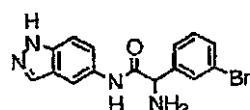
I-49



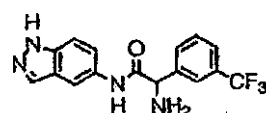
I-50



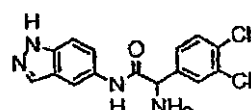
I-51



I-52



I-53



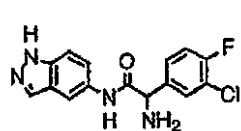
I-54

10

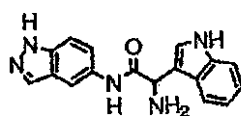
20

30

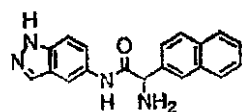
40



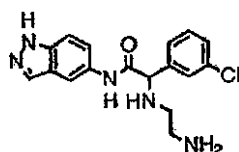
I-55



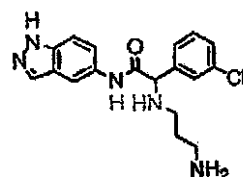
I-56



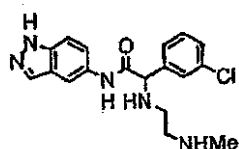
I-58



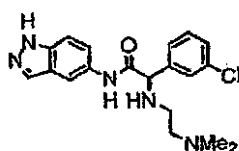
I-59



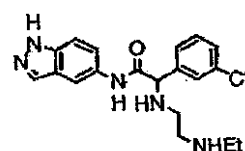
I-60



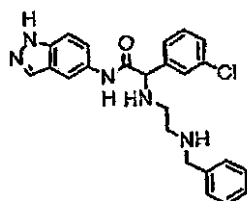
I-61



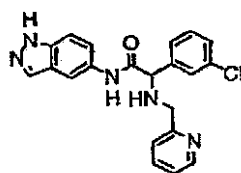
I-62



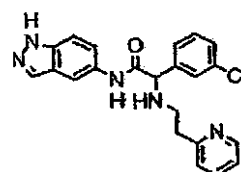
I-63



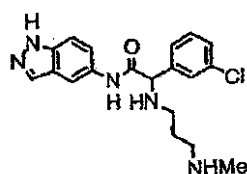
I-64



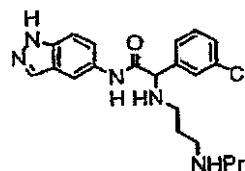
I-65



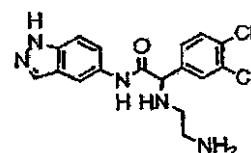
I-66



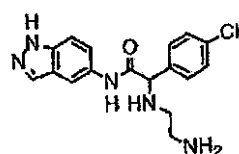
I-67



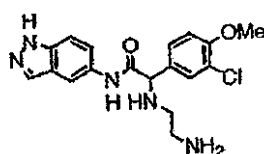
I-68



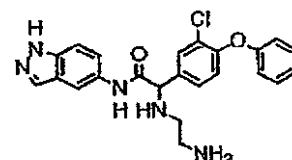
I-69



I-70



I-71



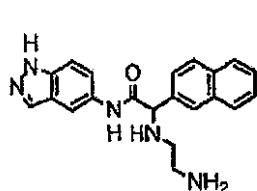
I-72

10

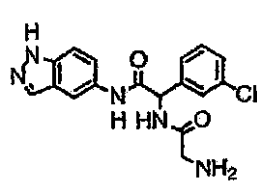
20

30

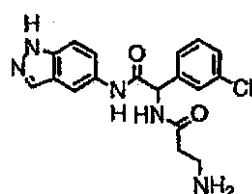




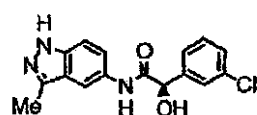
I-73



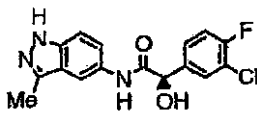
I-74



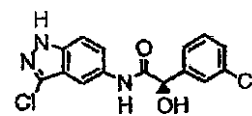
I-75



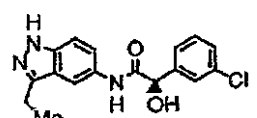
I-76



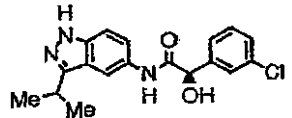
I-77



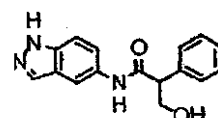
I-78



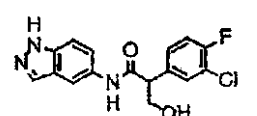
I-79



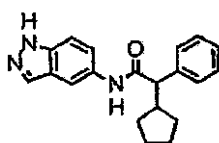
I-80



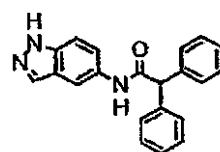
I-84



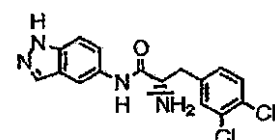
I-85



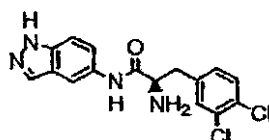
I-88



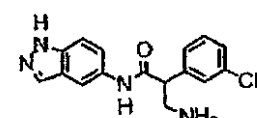
I-89



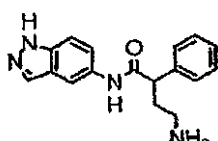
I-95



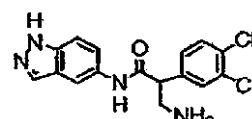
I-96



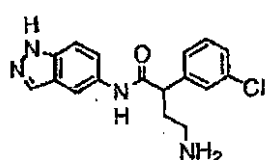
I-97



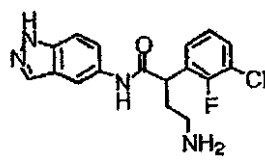
I-98



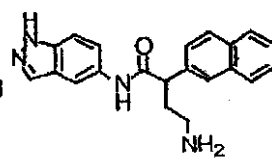
I-99



I-100



I-101



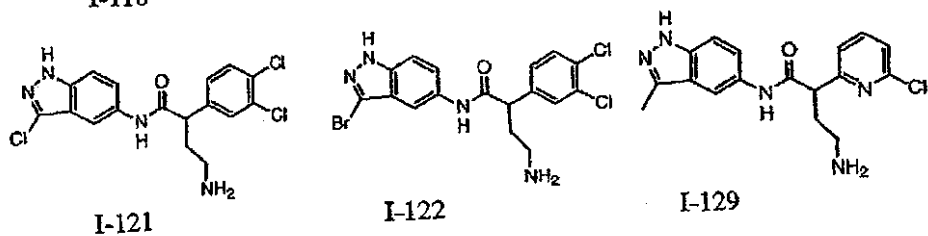
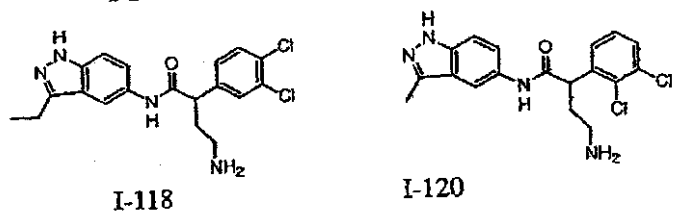
I-102

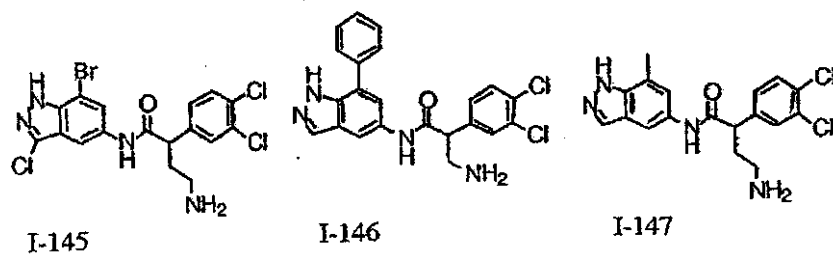
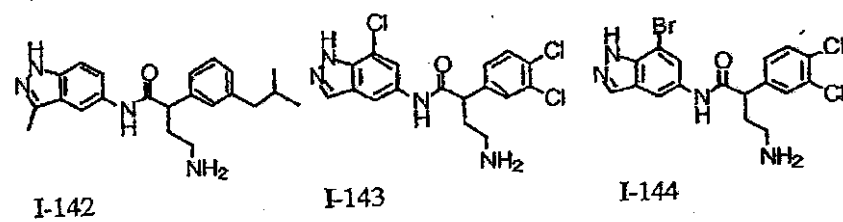
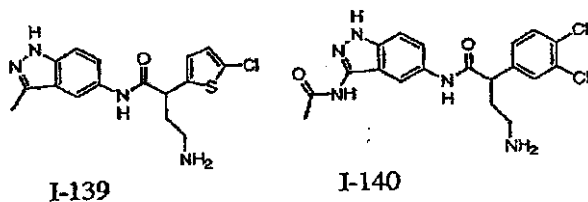
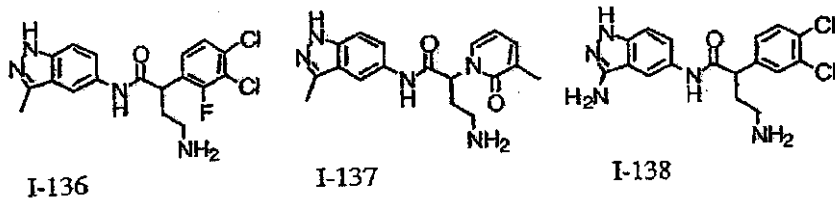
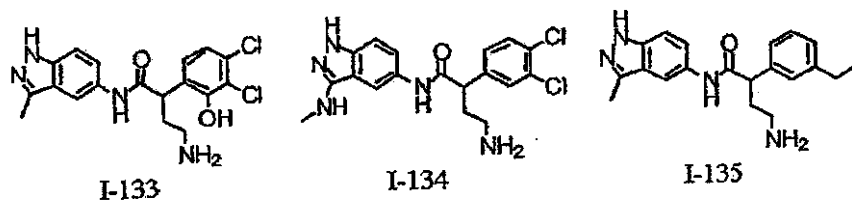
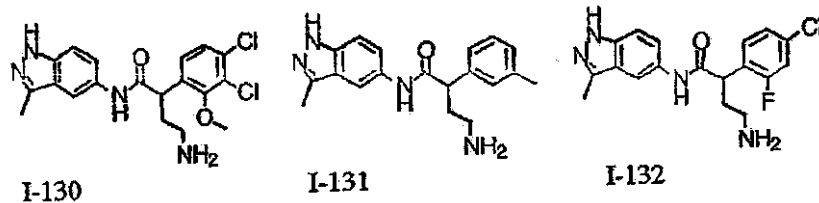
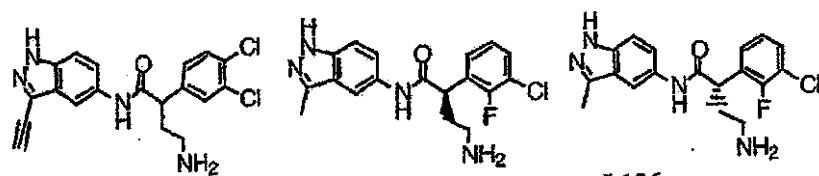
10

20

30

40



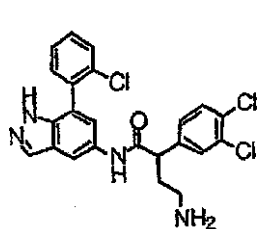


10

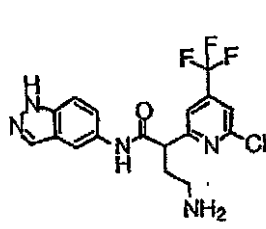
20

30

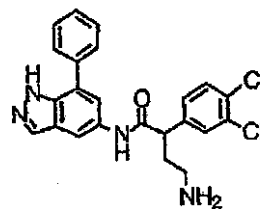
40



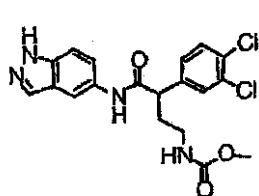
I-148



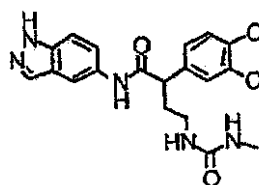
I-149



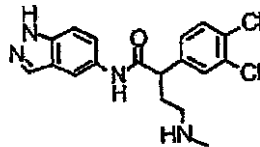
I-150



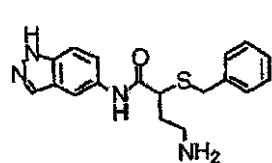
I-151



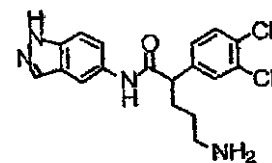
I-152



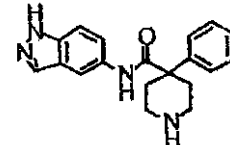
I-153



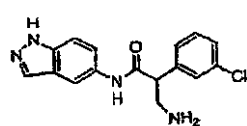
I-154



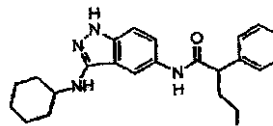
I-155



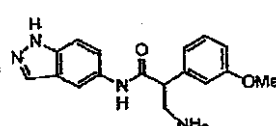
I-156



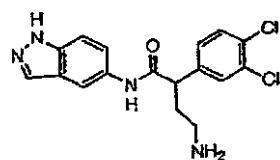
I-157



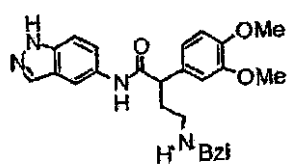
I-159



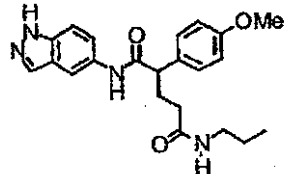
I-211



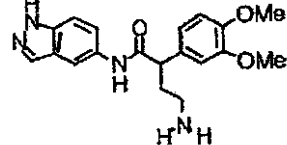
I-225



I-1000



I-1001

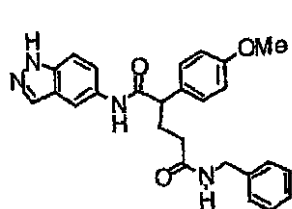


I-1002

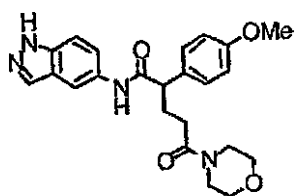
10

20

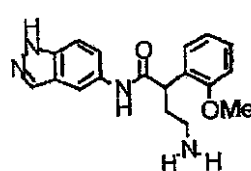
30



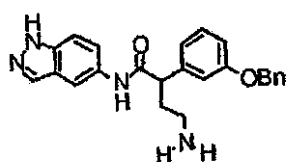
I-1003



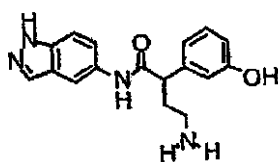
I-1004



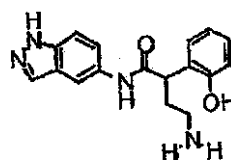
I-1005



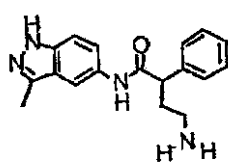
I-1006



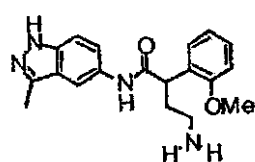
I-1007



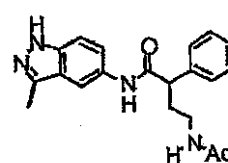
I-1008



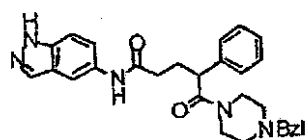
I-1009



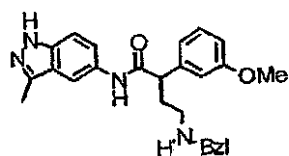
I-1010



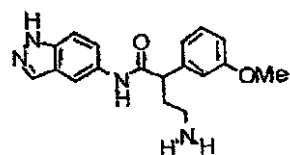
I-1011



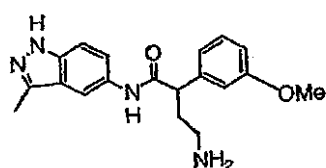
I-1015



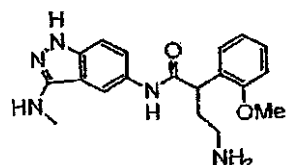
I-1016



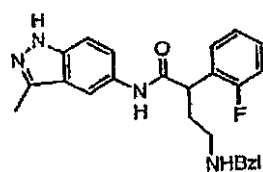
I-1017



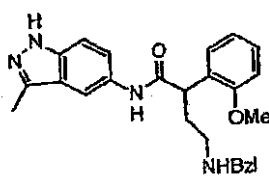
I-1018



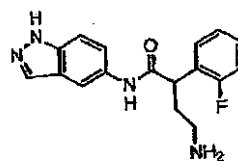
I-1019



I-1021



I-1023



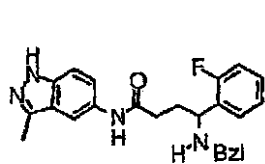
I-1032

10

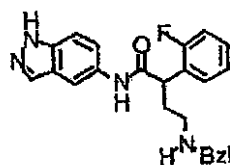
20

30

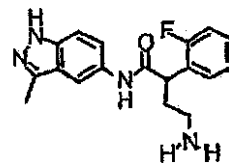
40



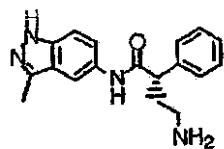
I-1024



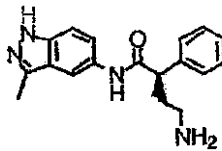
I-1025



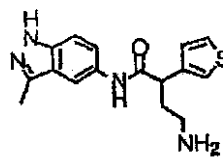
I-1026



I-1033



I-1034



I-1035

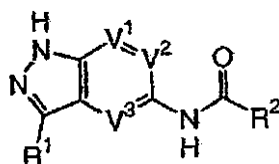
および I-1037.

。

【請求項 14】

式 I I b の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩：

【化 6】



IIb

ここで：

$R^1$  は、T - Ar である；

T は、原子価結合または  $C_{1-6}$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、T の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、- O -、- N(R) -、- S -、- N(R) C(O) -、- C(O) N(R) -、- C(O) - または - SO<sub>2</sub> - で置き換えられる；

各 R は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基から選択されるか、または

同一窒素上の 2 個の R 基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、Q - C(R) (Q - Ar)  $R^3$  であり、ここで：

$R^3$  は、 $R'$ 、Ar<sup>1</sup>、Q - OR<sup>5</sup>、Q - OC(O)R<sup>5</sup>、Q - CONHR<sup>5</sup>、Q - OC(O)NHR<sup>5</sup>、Q - SR<sup>5</sup>、Q - N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、N(R) (Q - Ar)、N(R) C(O) Q - N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> または N(R) Q - N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> から選択されるか、あるいは、

R および  $R^3$  は、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各 Q は、別個に、原子価結合または  $C_{1-4}$  アルキリデン鎖から選択される；

各 Ar は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素または

イオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R^1$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、それぞれ、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

但し： $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、 $CH$  であり、 $T$  が原子価結合であり、そして  $R^2$  が  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで、 $Ar$  が必要に応じて置換したフェニル環であるとき、 $R^3$  は、 $Q-OR^5$  または  $C(O)NH_2$  以外のものである、

化合物。

#### 【請求項 15】

$R^1$  が、 $T-Ar_2$  であり、

$T$  が、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C-$ 、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択され、

$Ar_2$  が、必要に応じて置換した 5 ~ 6 員アリール環、または必要に応じて置換した 9 ~ 10 員アリール環であり、該 5 ~ 6 員アリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該 9 ~ 10 員アリール環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

$R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar_3)R^3$  であり、ここで：

$R^3$  が、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  であり、

各  $Q$  が、別個に、原子価結合、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択され、

$Ar_3$  が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 14 に記載の化合物。

#### 【請求項 16】

$R^3$  が、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NHCH_2$  ピリジル、 $NH_2SO_2$  フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルである、請求項 15 に記載の化合物。

#### 【請求項 17】

$T$  が、原子価結合であり、

$R^2$  が、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R^3$  が、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  であるか、あるいは

$R$  および  $R^3$  が、飽和または部分不飽和 5 ~ 7 員環を形成し、該環が、窒素、酸素また

10

20

30

40

50

はイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして

A r が、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環であり、該単環式 5 ~ 6 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環が、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

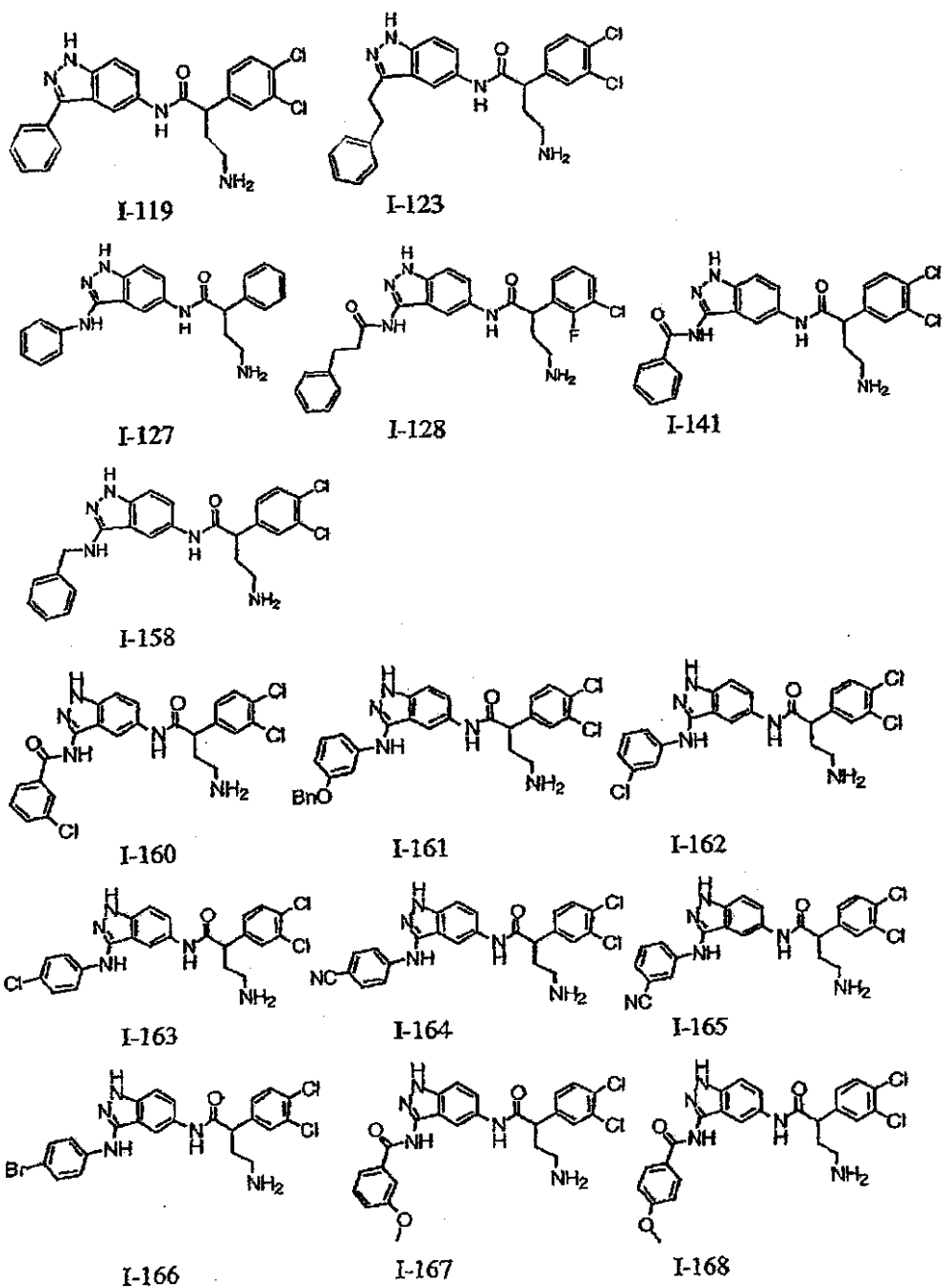
R<sub>3</sub> が、CH<sub>2</sub>NHMe、CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CHMe、NHCO<sub>2</sub>(t-ブチル)、フェニル、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHt、NHCH<sub>2</sub>ピリジル、NHCO<sub>2</sub>フェニル、NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t-ブチル、NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>、およびNHCH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イルである、請求項 17 に記載の化合物。

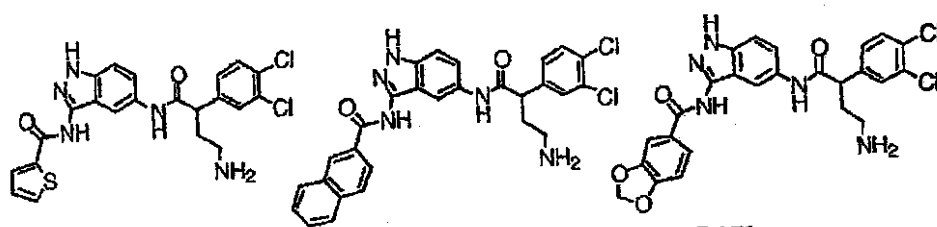
【請求項 19】

前記化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 14 に記載の化合物：



## 【化 7】

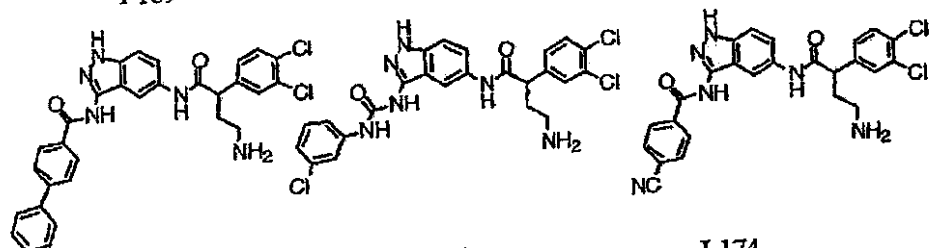




I-169

I-170

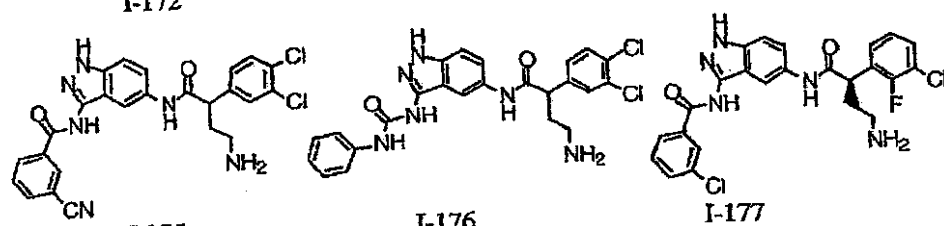
I-171



I-172

I-173

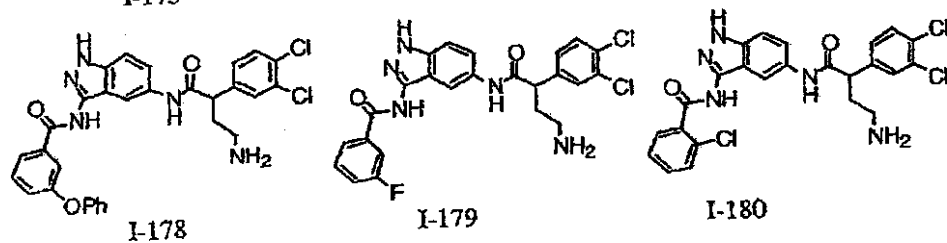
I-174



I-175

I-176

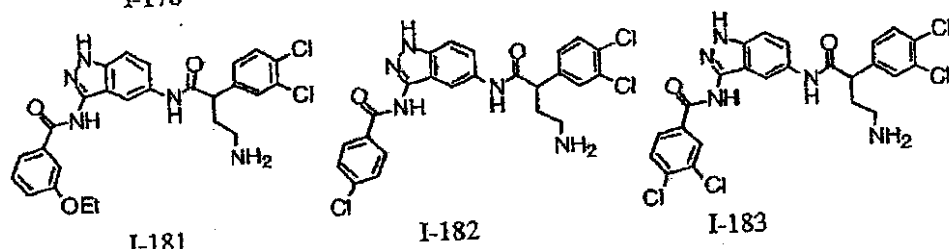
I-177



I-178

I-179

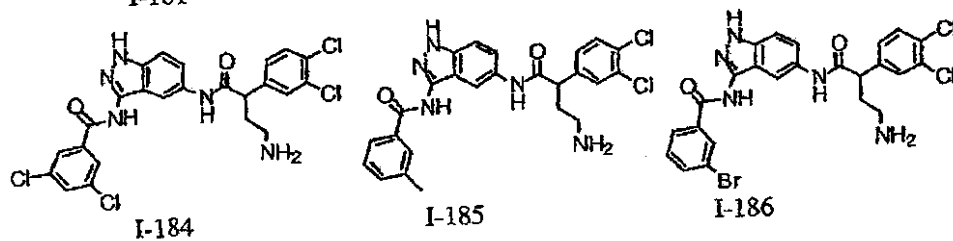
I-180



I-181

I-182

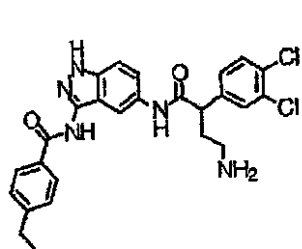
I-183



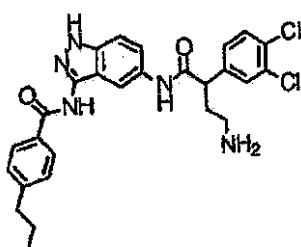
I-184

I-185

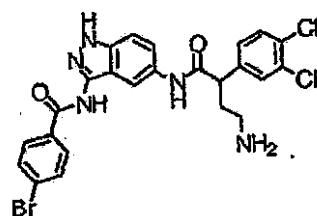
I-186



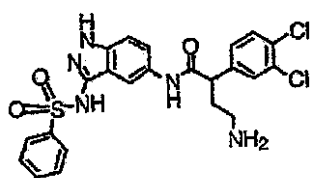
I-187



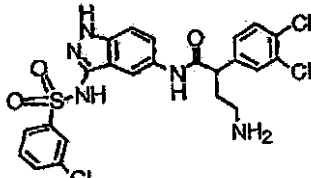
I-188



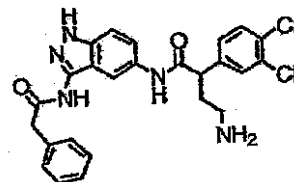
I-189



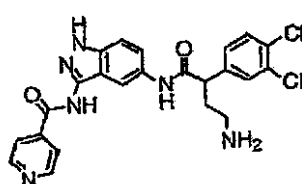
I-190



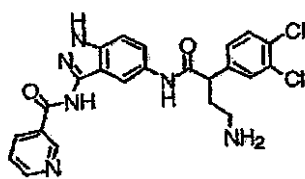
I-191



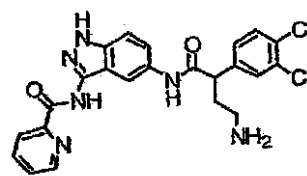
I-192



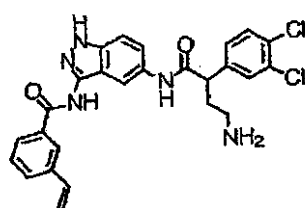
I-193



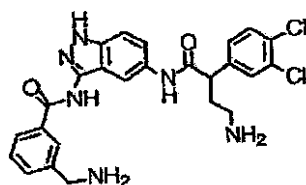
I-194



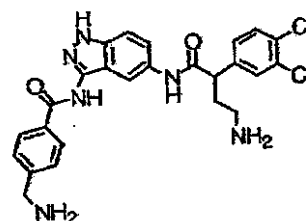
I-195



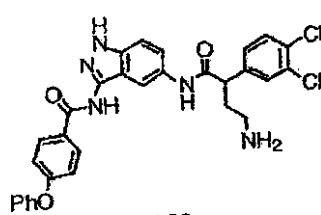
I-196



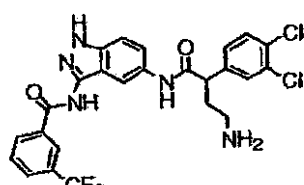
I-197



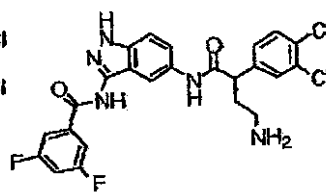
I-198



I-199



I-200

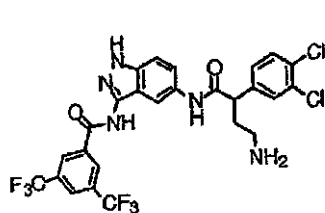


I-201

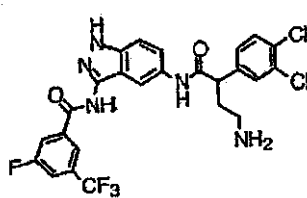
10

20

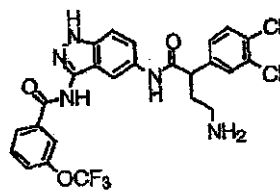
30



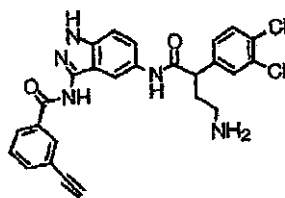
I-202



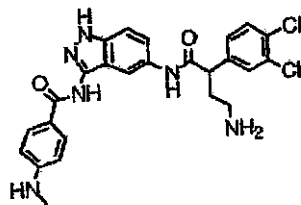
I-203



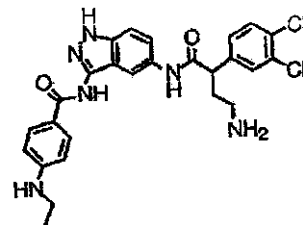
I-204



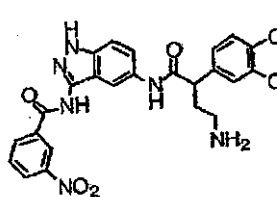
I-205



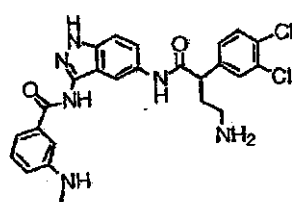
I-206



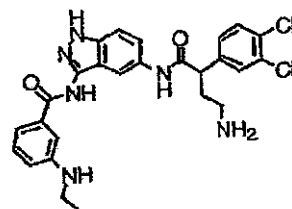
I-207



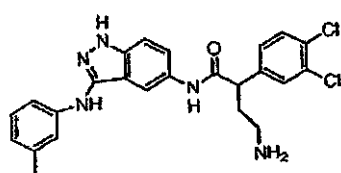
I-208



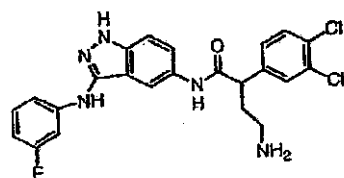
I-209



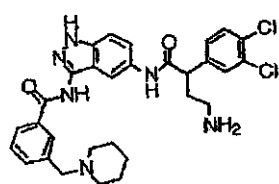
I-210



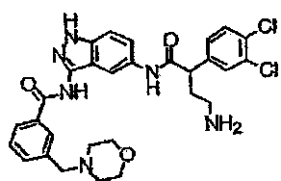
I-212



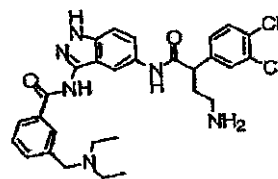
I-213



I-214



I-215

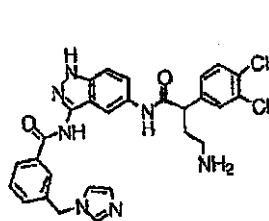


I-216

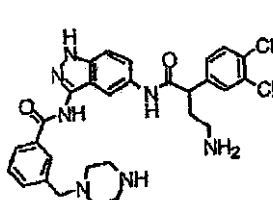
10

20

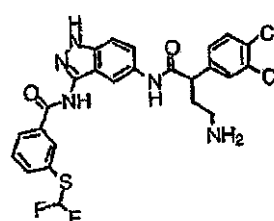
30



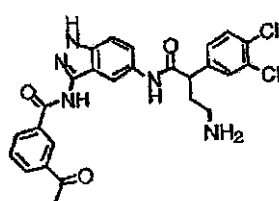
I-217



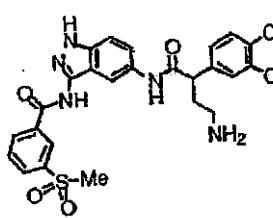
I-218



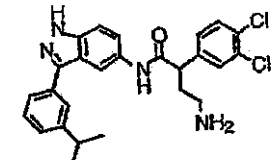
I-219



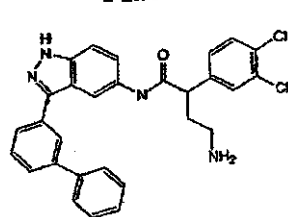
I-220



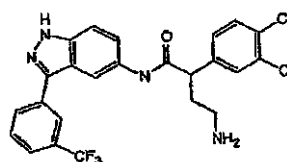
I-221



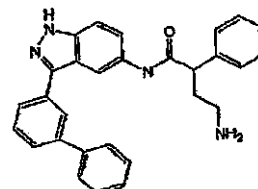
I-222



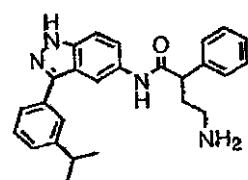
I-223



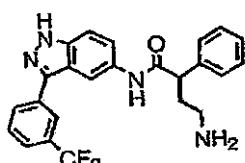
I-224



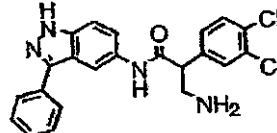
I-228



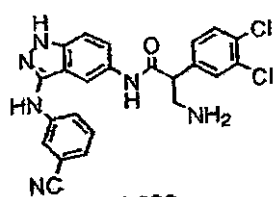
I-229



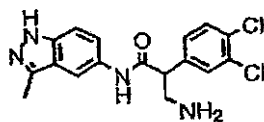
I-230



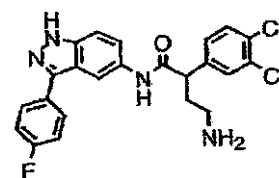
I-231



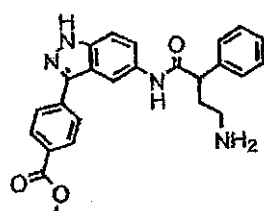
I-232



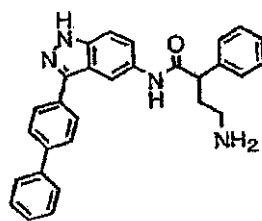
I-233



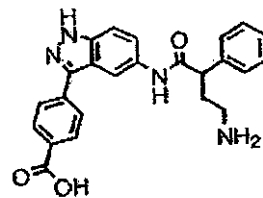
I-234



I-235



I-236



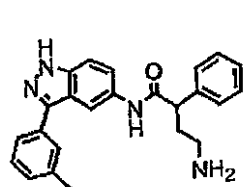
I-237

10

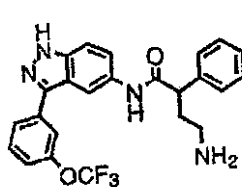
20

30

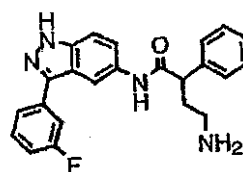
40



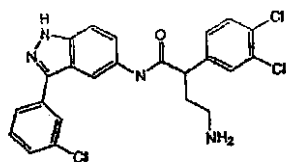
I-238



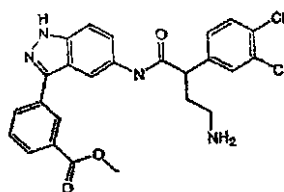
I-239



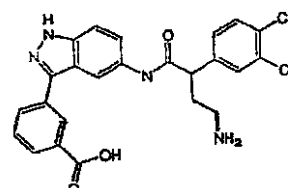
I-240



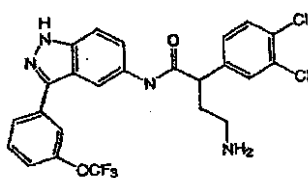
I-241



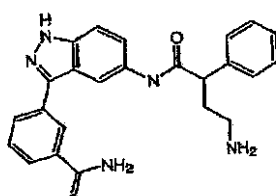
I-244



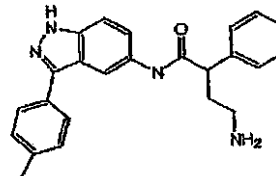
I-246



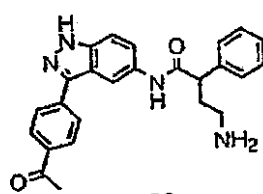
I-256



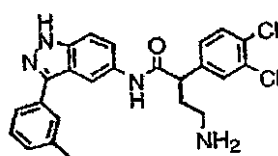
I-248



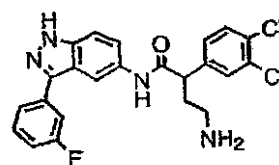
I-249



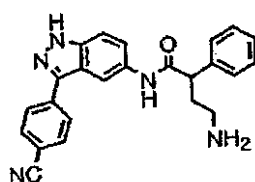
I-250



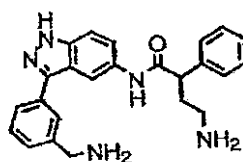
I-251



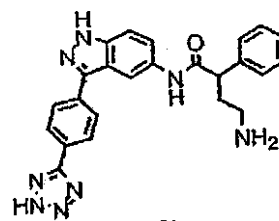
I-252



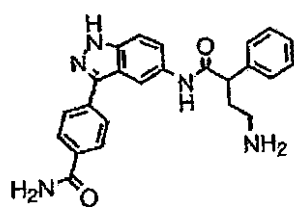
I-259



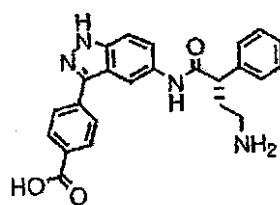
I-260



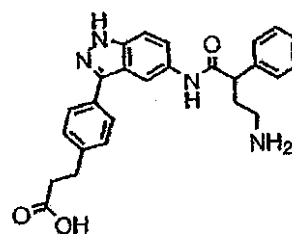
I-261



I-262



I-263



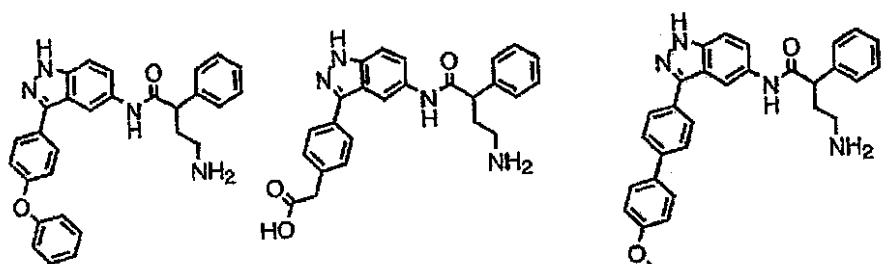
I-264

10

20

30

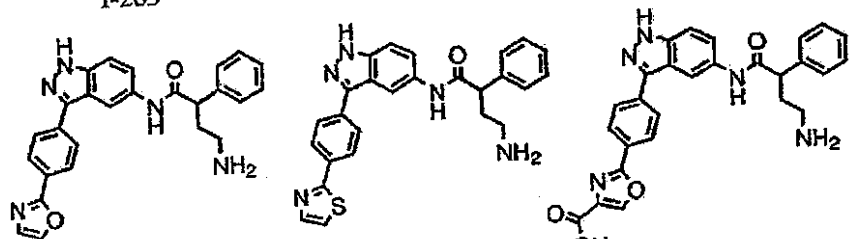
40



I-265

I-266

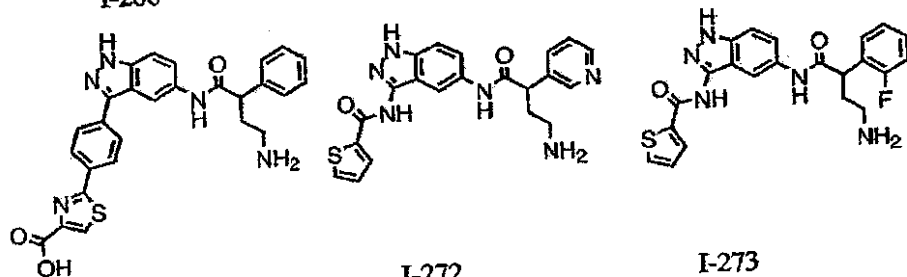
I-267



I-268

I-269

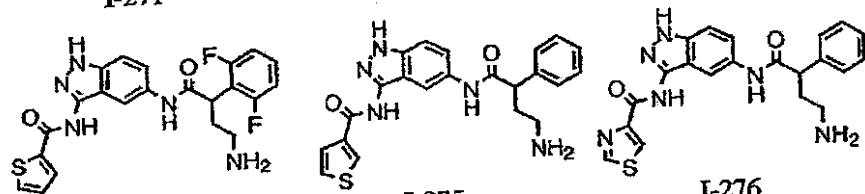
I-270



I-271

I-272

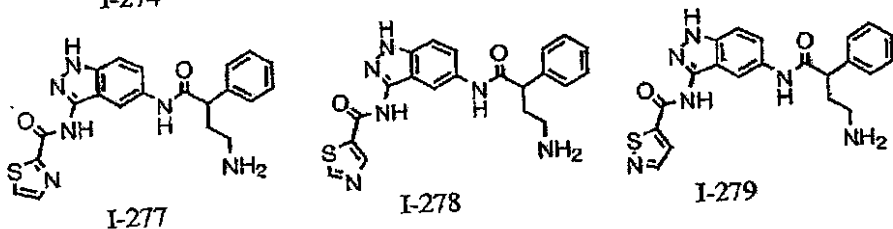
I-273



I-274

I-275

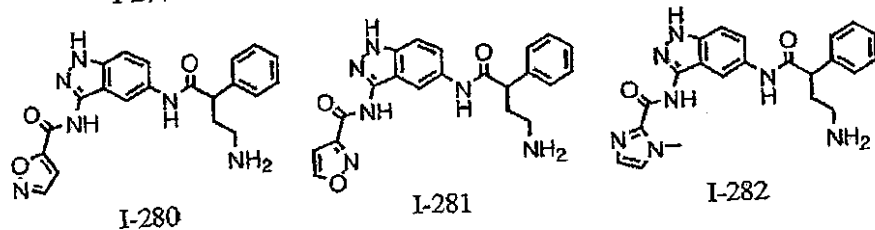
I-276



I-277

I-278

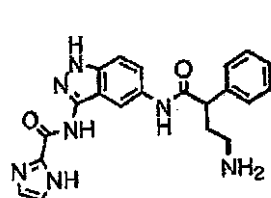
I-279



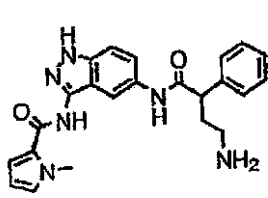
I-280

I-281

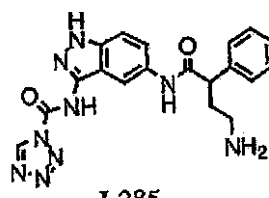
I-282



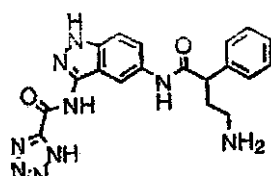
I-283



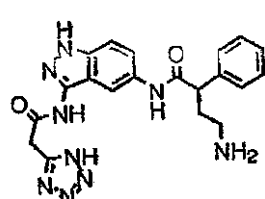
I-284



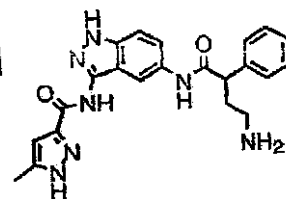
I-285



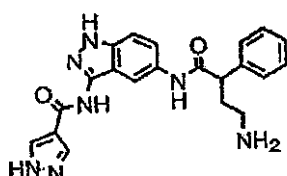
I-286



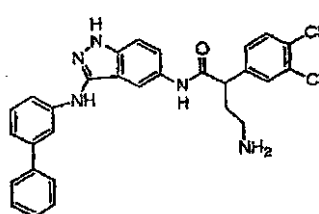
I-287



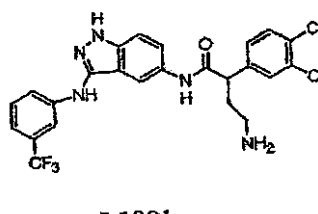
I-288



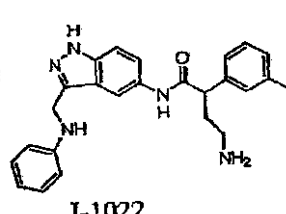
I-289



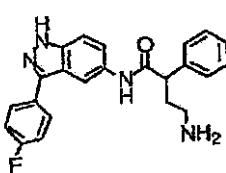
I-1000



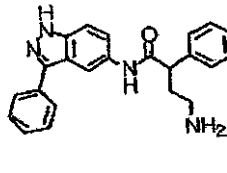
I-1001



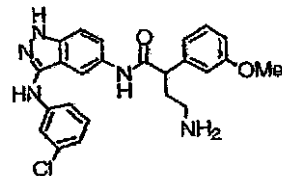
I-1022



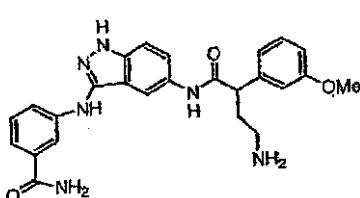
I-1027



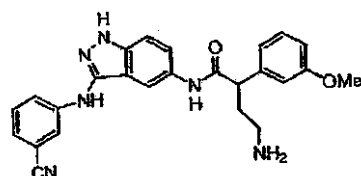
I-1028



I-1029



I-1030



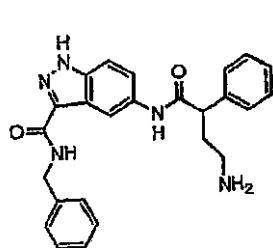
I-1031

10

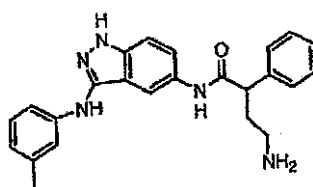
20

30

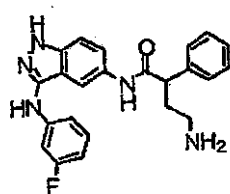




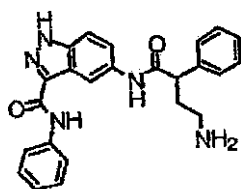
I-1036



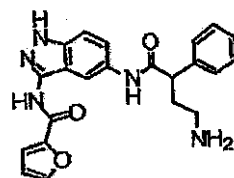
I-1038



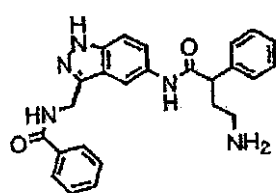
I-1039



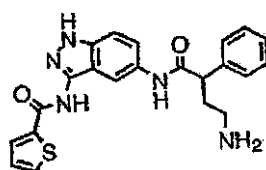
I-1040



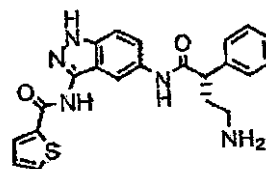
I-1041



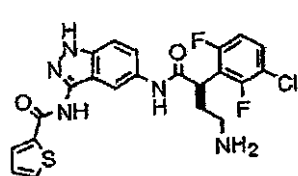
I-1042



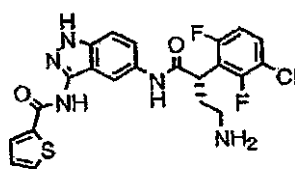
I-1043



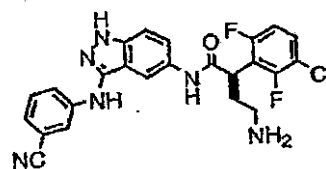
I-1044



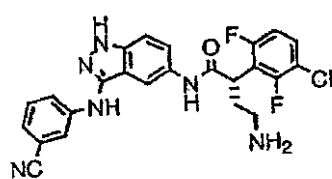
I-1045



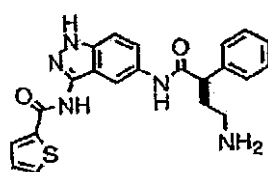
I-1046



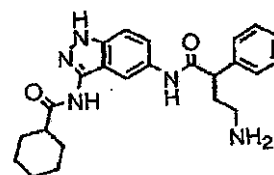
I-1047



I-1048



I-1049

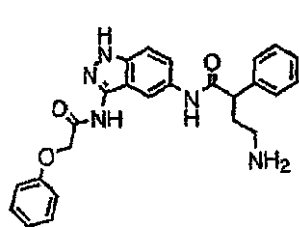


I-1050

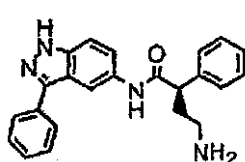
10

20

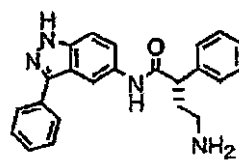
30



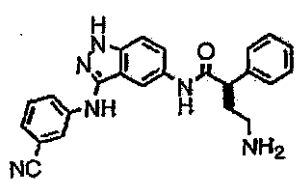
I-1051



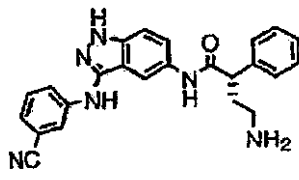
I-1052



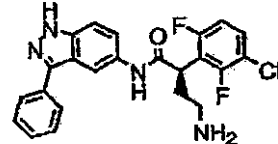
I-1053



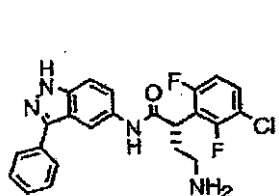
I-1054



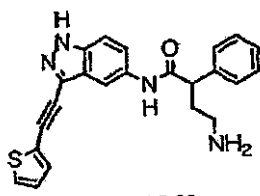
I-1055



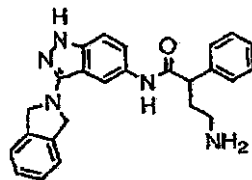
I-1056



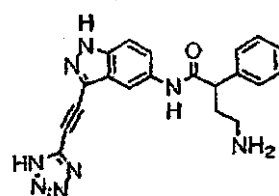
I-1057



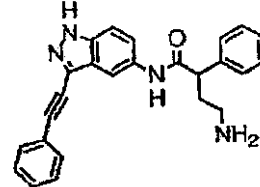
I-1058



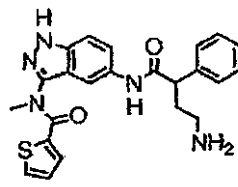
I-1059



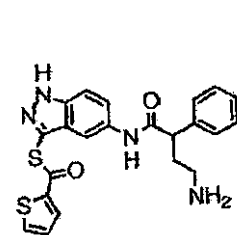
I-1060



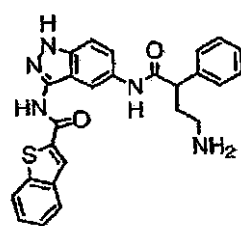
I-1061



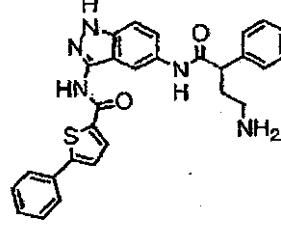
I-1062



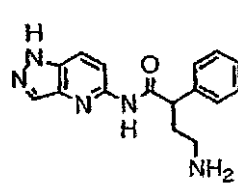
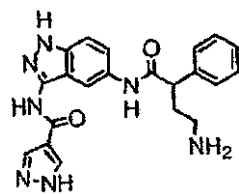
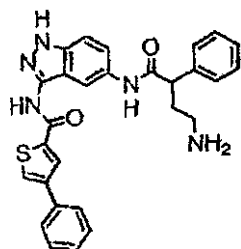
I-1063



I-1064



I-1065

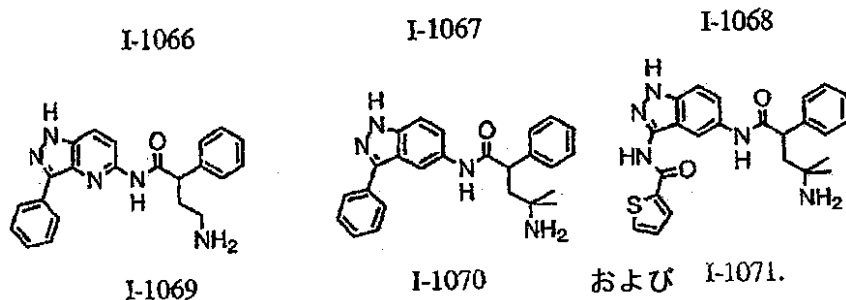


10

20

30

40



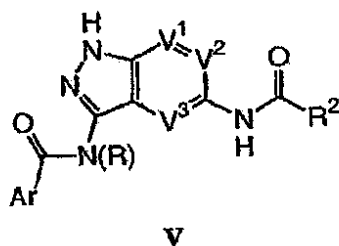
。

10

## 【請求項 20】

請求項 14 に記載の化合物であって、該化合物は、式 V の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩：

## 【化 8】



20

を有する、化合物。

## 【請求項 21】

請求項 8、13 または 14 のいずれかに記載の化合物および薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルを含有する、組成物。

## 【請求項 22】

さらに、治療薬を含有し、該治療薬が、抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬、神経栄養因子、循環器病の治療薬、肝臓病の治療薬、抗ウイルス薬、血液疾患の治療薬、糖尿病の治療薬、または免疫不全疾患の治療薬から選択される、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

生体試料において、AKT、PKA、PDK1、p70S6K または ROCK キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、該生体試料を以下と接触させる工程を包含する：

- a) 請求項 8 または 13 に記載の化合物；
- b) 請求項 14 に記載の化合物；または
- c) 請求項 21 に記載の組成物。

30

## 【請求項 24】

増殖障害、心臓病、炎症障害、自己免疫障害、神経変性障害、ウイルス病または骨障害から選択される疾患または病気を治療するかその症状を軽減するための、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

前記疾患または病気が、癌、慢性関節リウマチ、喘息、HIV、狭心症、末梢循環障害、高血圧症、動脈硬化症、結節硬化症または骨粗鬆症から選択される、請求項 24 に記載の組成物。

40

## 【請求項 26】

前記疾患または病気が、癌から選択される、請求項 25 に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記癌が、脳腫瘍（神経膠腫）、乳癌、大腸癌、頭部および頸部の癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、または甲状腺癌から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

## 【請求項 28】

50

前記癌が、膵臓癌、前立腺癌または卵巣癌から選択される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

追加治療薬をさらに含み、該追加治療薬が、抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬、神経栄養因子、循環器病の治療薬、肝臓病の治療薬、抗ウイルス薬、血液疾患の治療薬、糖尿病の治療薬、または免疫不全疾患の治療薬から選択され、ここで、

該追加治療薬が、治療する疾患に適当であり、そして

該追加治療薬が、単一剤形として前記組成物と共に投与されるか、または複数剤形の一部として該組成物とは別々に投与されるように使用されることを特徴とする、請求項 24 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2002年1月25日に出願された米国仮特許出願第60/351,597号から優先権を主張しており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、医薬品化学の分野であり、プロテインキナーゼ阻害剤である化合物、該化合物を含有する組成物、およびそれらの使用方法に関する。さらに特定すると、これらの化合物は、AKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKキナーゼの阻害剤であり、疾患（例えば、癌）を治療するのに有用である。

20

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

新しい治療剤の研究は、近年、標的疾患に関連した酵素および他の生体分子の構造をよく理解することにより、非常に促進されている。広範囲な研究の対象となっている1つの重要な種類の酵素には、プロテインキナーゼがある。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内のシグナル伝達を媒介する。それらは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に關与しているタンパク質アクセプターへのホスホリルの移動に影響を与えることにより、これを行う。そこを通過して細胞外および他の刺激による種々の細胞応答が細胞の内側で起こるようにする多数のキナーゼおよび経路が存在している。このような刺激の例には、環境および化学ストレス信号（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線照射、菌体内毒素、 $H_2O_2$ ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）および腫瘍壊死因子（TNF-））、成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）および線維芽細胞成長因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞の成長、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉の収縮、グルコースの代謝、タンパク質合成の抑制および細胞分裂周期の調節に関連した1種以上の細胞応答に影響し得る。

30

【0005】

40

多くの疾患は、プロテインキナーゼ媒介事象により誘発される異常な細胞応答に関連している。これらの疾患には、自己免疫疾患、炎症疾患、神経疾患および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン関連疾患が挙げられる。従って、医薬品化学において、治療薬として有効なプロテインキナーゼ阻害剤を発見する相当な努力がなされている。選択的な様式で作用するプロテインキナーゼ阻害剤を発見する挑戦がなされている。種々の細胞応答に關与している多数のタンパク質が存在しているので、非選択的阻害剤は、望ましくない副作用を引き起こし得る。

【0006】

AKT（PKBまたはRac-PKとしてもまた公知）、またはセリン/スレオニンプロテインキナーゼは、いくつかのタイプの癌において過剰発現することが示されており

50

、そして正常な細胞機能のメディエータである [ ( K h w a j a , A . , N a t u r e , 4 0 1 , p p . 3 3 - 3 4 , 1 9 9 9 ) ; ( Y u a n , Z . Q . ら , O n c o g e n e , 1 9 , p p . 2 3 2 4 - 2 3 3 0 , 2 0 0 0 ) ; N a m i k a w a , K . ら , J N e u r o s c i . , 2 0 , p p . 2 8 7 5 - 2 8 8 6 , 2 0 0 0 ) ] 。 A K T は、N 末端プレクストリン ( p l e c k s t r i n ) 相同性 ( P H ) ドメイン、キナーゼドメインおよび C 末端「テイル」領域を含む。ヒト A K T キナーゼの 3 つのアイソフォーム ( A K T - 1 、 A K T - 2 および A K T - 3 ) が、現在まで報告されている [ ( C h e n g , J . Q . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 8 9 , p p . 9 2 6 7 - 9 2 7 1 , 1 9 9 2 ) ; ( B r o d b e c k , D . ら , J . B i o l . C h e m . 2 7 4 , p p . 9 1 3 3 - 9 1 3 6 , 1 9 9 9 ) ] 。 P H ドメインは、3 - ホスホイノシチドに結合し、この 3 - ホスホイノシチドは、増殖因子 ( 例えば、血小板由来増殖因子 ( P D G F ) 、神経成長因子 ( N G F ) およびインシュリン様増殖因子 ( I G F - 1 ) ) によって刺激されるとホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ ( P I 3 K ) によって合成される [ ( K u l i k ら , M o l . C e l l . B i o l . , 1 7 , p p . 1 5 9 5 - 1 6 0 6 , 1 9 9 7 ) ; ( H e m m i n g s , B . A . , S c i e n c e , 2 7 5 , p p . 6 2 8 - 6 3 0 , 1 9 9 7 ) ] 。 P H ドメインへの脂質の結合は、A K T の原形質膜への転移を促進し、そして別の P H ドメイン含有プロテインキナーゼ ( A K T アイソフォーム 1 、 2 および 3 について、それぞれ、T h r 3 0 8 、 T h r 3 0 9 および T h r 3 0 5 における P D K 1 ) によるリン酸化を促進する。現在のところ未知である第 2 のキナーゼは、完全に活性化された A K T 酵素を生じるために、A K T - 1 、 A K T - 2 および A K T - 3 の C 末端テイルの、それぞれ、S e r 4 7 3 、 S e r 4 7 4 または S e r 4 7 2 のリン酸化に必要である。

#### 【 0 0 0 7 】

一旦、膜に転移すると、A K T は、細胞内のいくつかの機能 ( インシュリンの代謝効果 ( C a l e r a , M . R . ら , J . B i o l . C h e m . , 2 7 3 , p p . 7 2 0 1 - 7 2 0 4 , 1 9 9 8 ) 、分化および増殖の誘導、タンパク質合成 ( s y n t h e s i s a n s ) ストレス応答 ( A l e s s i , D . R . ら , C u r r . O p i n . G e n e t . D e v . , 8 , p p . 5 5 - 6 2 , 1 9 9 8 ) を含む ) を媒介する。

#### 【 0 0 0 8 】

変更された A K T 調節の発現は、損傷および疾患の両方に現れ、最も重要な役割は癌においてである。A K T の第 1 の重要性は、A K T の発現が 1 5 % の事例で増幅することが見出されるヒト卵巣癌腫に関連していた ( C h e n g , J . Q . ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . , 8 9 , p p . 9 2 6 7 - 9 2 7 1 , 1 9 9 2 ) 。膵臓癌の 1 2 % において過剰発現することもまた見出されている ( C h e n g , J . Q . ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . , 9 3 , p p . 3 6 3 6 - 3 6 4 1 , 1 9 9 6 ) 。 A K T - 2 は、卵巣癌腫の 1 2 % で過剰発現し、そして A K T の増幅は未分化腫瘍の 5 0 % で特に頻繁であることが実証された。このことは、A K T もまた、腫瘍攻撃性に関連し得ることを示唆している ( B e l l a c o s a , ら , I n t . J . C a n c e r , 6 4 , p p . 2 8 0 - 2 8 5 , 1 9 9 5 ) 。

#### 【 0 0 0 9 】

P K A ( c A M P 依存性プロテインキナーゼとしてもまた公知 ) は、多くの生命機能 ( エネルギー代謝、遺伝子転写、増殖、分化、生殖機能、分泌、ニューロン活性、記憶、収縮性および運動性を含む ) を調節することが見出されている ( B e e b e , S . J . , S e m i n . C a n c e r B i o l . , 5 , p p . 2 8 5 - 2 9 4 , 1 9 9 4 ) 。 P K A は、テトラマーホロ酵素であり、これはホモダイマー調節サブユニット ( これは触媒性サブユニットを阻害するように作用する ) に結合された 2 つの触媒性サブユニットを含む。c A M P の結合 ( 酵素の活性化 ) の際、この触媒性サブユニットは、調節サブユニットから解離して、活性なセリン / スレオニンキナーゼを生成する ( M c K n i g h t , G . S . ら , R e c e n t P r o g . H o r m . R e s . , 4 4 , p p . 3 0 7 , 1 9 8 8 ) 。触媒性サブユニットの 3 つのアイソフォーム ( C - 、 C - および C - ) が、現在までに報告されており ( B e e b e , S . J . ら , J . B i o l . C h e m . , 2 6 7 ,

pp. 25505 - 25512, 1992)、C - サブユニットが、原発性黒色腫および転移性黒色腫におけるその上昇した発現に主に起因して、最も広く研究されている (Becker, D. ら, *Oncogene*, 5, pp. 1133, 1990)。今日まで、C - サブユニットの活性を調節するための戦略ーとしては、抗体の使用、調節ダイマーを標的化することによりPKA活性をブロックする分子の使用、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドの発現の使用が挙げられる。

#### 【0010】

Rho結合らせん型コイル形成キナーゼ (Rho-associated coiled-coil forming kinase) (ROCK) (Ishizaki, T. ら, *EMBO J.*, 15, pp. 1885 - 1893, 1996) は、低Gタンパク質 RhoAを活性化する160kDaのセリン/スレオニンキナーゼである。ROCKは、以下を含む多数の疾患に関連している：高血圧 [(Chitale, K. ら, *Curr. Hypertens. Rep.* 2001 Apr., 3(2), pp. 139 - 144); (Uehata, M. ら, *Nature*, 389, pp. 990 - 994, 1997)]、勃起不全 (Chitale, K. ら, *Nature Medicine*, 7, pp. 119 - 122, 2001)、新脈管形成 (Uchida, S. ら, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 269(2), pp. 633 - 40, 2000)、神経再生 (Bitto, H. ら, *Neuron*, 26, pp. 431 - 441, 2000)、転移 [(Takamura, M. ら, *Hepatology*, 33, pp. 577 - 581, 2001); (Genda, T. ら, *Hepatology*, 30, pp. 1027 - 1036, 1999)]、緑内障 (Rao, ら, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42, pp. 1029 - 37, 2001)、炎症 (Ishizuka, T. ら, *J. Immunol.*, 167, pp. 2298 - 2304, 2001)、アテローム性動脈硬化症 (Smimokawa, ら, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 11, pp. 2351 - 2358, 2000)、免疫抑制 (Lou, Z. ら, *J. Immunol.*, 167, pp. 5749 - 5757, 2001)、再狭窄 (Seaholtz, ら, *Circ. Res.*, 84, pp. 1186 - 1193, 1999)、喘息 (Yoshii, ら, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 20, pp. 1190 - 1200, 1999)、心臓肥大 (Kawahara, K. ら, *FEBS Lett.*, 452, pp. 314 - 318, 1999)。

#### 【0011】

リボソームタンパク質キナーゼ、p70S6K - 1およびp70S6K - 2は、とりわけ、PKBおよびMSKから構成されるタンパク質キナーゼのAGCサブファミリーのメンバーである。p70S6キナーゼは、リン酸化および続くリボソームタンパク質S6の活性化を触媒し、このリボソームタンパク質S6は、タンパク質合成装置の成分をコードするmRNAの翻訳アップレギュレーションに関連している。

#### 【0012】

これらのmRNAは、それらの5'転写開始部位においてオリゴピリミジン短縮 (5' TOPと呼ばれる) を含み、これは、翻訳レベルでのそれらの調節に必須であることが示されている (Volarevic, S. ら, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 65, pp. 101 - 186, 2001)。p70S6K独立S6リン酸化は、種々のホルモンおよび成長因子に応答して、主にPI3K経路を介して刺激され (Coffer, P. J. ら, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198, pp. 780 - 786, 1994)、これは、mTORの調節下にあり得る。なぜなら、ラパマイシンは、特に、これらのmRNAコードリボソームタンパク質の翻訳のダウンレギュレーションの結果として、p70S6K活性を阻害し、そしてタンパク質合成をブロックするように作用するためである (Kuo, C. J. ら, *Nature*, 358, pp. 70 - 73, 1992)。

#### 【0013】

インビトロでは、PDK1は、p70触媒ドメインの活性化ループにおけるThr252のリン酸化を触媒し、これは、p70活性には必要不可欠である(Alessi, D. R., Curr. Biol., 8, pp69-81, 1998)。ラパマイシンの使用ならびにDrosophila由来のdp70S6Kおよびマウス由来のp70S6K1の遺伝子欠失研究は、細胞増殖および増殖シグナル伝達の両方におけるp70の中心的な役割を確立した。

#### 【0014】

3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ-1(PDK1)は、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーに属する多くのキナーゼの活性の調節において重要な役割を果たす(Alessi, D.ら, Biochem. Soc. Trans., 29, pp. 1, 2001)。これらとしては、プロテインキナーゼB(PKB、AKTとしても既知)のイソ型、p70リボソームS6キナーゼ(S6K)(Avruch, J.ら, prog. Mol. Subcell. Biol., 2001, 26, pp. 115, 2001)、およびp90リボソームS6キナーゼ(Frodin, M.ら, EMBO J., 19, pp. 2924-2934, 2000)が挙げられる。PDK1媒介性シグナル伝達は、細胞の細胞外マトリクスへの結合の結果として、インスリンおよび成長因子に応答して活性化される(インテグリンシグナル伝達)。一旦、活性化されると、これらの酵素は、プロセス(細胞生存、成長、増殖およびグルコース調節)の制御において重要な役割を果たす重要な調節タンパク質をリン酸化することによって多くの種々の細胞事象を媒介する[(Lawlor, M. A.ら, J. Cell Sci., 114, pp. 2903-2910, 2001), (Lawlor, M. A.ら, EMBO J., 21, pp. 3728-3738, 2002)]。PDK1は、556アミノ酸タンパク質であり、N末端触媒ドメインおよびC末端プレクストリン相同性(pleckstrin homology)(PH)ドメインを有し、これらの活性化ループにおいてこれらのキナーゼをリン酸化することによってその基質を活性化する(Bellham, C.ら, Curr. Biol., 9, pp. R93-R96, 1999)。多くのヒトの癌(前立腺癌およびNSCLを含む)は、多くの別個の遺伝子事象(例えば、PTEN突然変異または特定の重要な調節タンパク質の過剰発現)から生じる上昇したPDK1シグナル伝達経路機能を有する[(Graff, J. R., Expert Opin. Ther. Targets, 6, pp. 103-113, 2002), (Brognaard, J.ら, Cancer Res., 61, pp. 3986-3997, 2001)]。癌を処置するための、潜在的な機構としてのPDK1の阻害は、PDK1に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いるPTENネガティブヒト癌細胞株(U87MG)のトランスフェクションによって実証された。PDK1タンパク質レベルが減少したことにより、細胞増殖および細胞生存の減少に至った(Flynn, P.ら, Curr. Biol., 10, pp. 1439-1442, 2000)。結果的に、PDK1のATP結合部位インヒビターの設計は、他の処置のなかでもとりわけ、癌化学療法についての魅力的な標的を提供する。

#### 【0015】

種々の範囲の癌細胞表現型は、細胞生理学における6つの本質的な変更後の顕示に起因する：増殖シグナル伝達における自己充足性、アポトーシスの回避、増殖-阻害シグナル伝達に対する感受性、際限のない複製可能性、持続的な血管形成性、および転移に至る細胞浸潤(Hanahan, D.ら, Cell, 100, pp. 57-70, 2000)。PDK1は、PI3Kシグナル伝達経路の重要な媒介物質であり、これは、細胞機能(成長、増殖および生存を含む)の程度を調節する。結果的に、この経路の阻害は、癌進行に対する6つの定義的な要件のうちの4つ以上に影響し得る(例えば、PDK1インヒビターが非常に広範なヒト癌の増殖に対する影響を有することを予測する)。

#### 【0016】

特に、PI3K経路活性の増加したレベルは、多くのヒトの癌の発生、攻撃的な難治性の状態(化学治療に対する後天性耐性)に対する進行および予後不良に直接関連する。この増大した活性は、一連の重要な事象に起因し、これらの事象としては、ネガティブな経

10

20

30

40

50

路調節因子（例えば、ホスファターゼ P T E N）の活性の減少、ポジティブな経路調節因子（例えば、R a s）の変異の活性化、および経路自体（例えば、P K B）の成分の過剰発現が挙げられ、癌の例としては、以下が挙げられる：脳腫瘍（神経膠腫）、乳癌、結腸癌、頭部癌および頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、甲状腺癌 [ ( T e n g , D . H . ら , C a n c e r R e s . , 5 7 , p p . 5 2 2 1 - 5 2 2 5 , 1 9 9 7 ) , ( B r o g n a r d , J . ら , C a n c e r R e s . , 6 1 , p p . 3 9 8 6 - 3 9 9 7 , 2 0 0 1 ) , ( C h e n g , J . Q . ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . , 9 3 , p p . 3 6 3 6 - 3 6 4 1 , 1 9 9 6 ) , I n t . J . C a n c e r , 6 4 , p p . 2 8 0 , 1 9 9 5 ) , ( G r a f f , J . R . , E x p e r t O p i n . T h e r . T a r g e t s , 6 , p p . 1 0 3 - 1 1 3 , 2 0 0 2 ) , A m . J . P a t h o l . , 1 5 9 , p p . 4 3 1 , 2 0 0 1 ) ] .

10

#### 【 0 0 1 7 】

さらに、遺伝子ノックアウト研究、遺伝子ノックダウン研究、優勢ネガティブ研究を介した減少した経路機能およびこの経路の低分子インヒビターは、インビトロで（幾つかの研究ではまた、インビボで類似の効果が実証されている）多くの癌表現型を逆転（例えば、増殖のブロック、バイアビリティの低下および既知の化学療法に対して癌細胞を感作）することが、以下の癌に相当する一連の細胞株において実証されている：膵臓 [ ( C h e n g , J . Q . ら , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . , 9 3 , p p . 3 6 3 6 - 3 6 4 1 , 1 9 9 6 ) , N e o p l a s i a , 3 , p p . 2 7 8 , 2 0 0 1 ) ]、肺 [ ( B r o g n a r d , J . ら , C a n c e r R e s . , 6 1 , p p . 3 9 8 6 - 3 9 9 7 , 2 0 0 1 ) , N e o p l a s i a , 3 , p p . 2 7 8 , 2 0 0 1 ) ]、卵巣 [ ( H a y a k a w a , J . ら , C a n c e r R e s . , 6 0 , p p . 5 9 8 8 - 5 9 9 4 , 2 0 0 0 ) , N e o p l a s i a , 3 , p p . 2 7 8 , 2 0 0 1 ) ]、胸部 ( M o l . C a n c e r T h e r . , 1 , p p . 7 0 7 , 2 0 0 2 )、結腸 [ ( N e o p l a s i a , 3 , p p . 2 7 8 , 2 0 0 1 ) , ( A r i c o , S . ら , J . B i o l . C h e m . , 2 7 7 , p p . 2 7 6 1 3 - 2 7 6 2 1 , 2 0 0 2 ) ]、頸部 ( N e o p l a s i a , 3 , p p . 2 7 8 , 2 0 0 1 )、前立腺 [ ( E n d o c r i n o l o g y , 1 4 2 , p p . 4 7 9 5 , 2 0 0 1 ) , ( T h a k k a r , H . ら , J . B i o l . C h e m . , 2 7 6 , p p . 3 8 3 6 1 - 3 8 3 6 9 , 2 0 0 1 ) , ( C h e n , X . ら , O n c o g e n e , 2 0 , p p . 6 0 7 3 - 6 0 8 3 , 2 0 0 1 ) ] および脳（神経膠芽細胞腫） [ ( F l y n n , P . ら , C u r r . B i o l . , 1 0 , p p . 1 4 3 9 - 1 4 4 2 , 2 0 0 0 ) ] .

20

30

#### 【 0 0 1 8 】

従って、特に、これらの障害の大部分について現在利用可能な不十分な処置を考慮すると、A K T , P K A , P D K 1 , p 7 0 S 6 K , および R O C K の活性化に関連する種々の疾患または状態を処置する際に有用な A K T , P K A , P D K 1 , p 7 0 S 6 K , および R O C K のプロテインキナーゼのインヒビターを開発する必要性が多大にある。

#### 【 発明の開示 】

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 1 9 】

#### （ 発明の要旨 ）

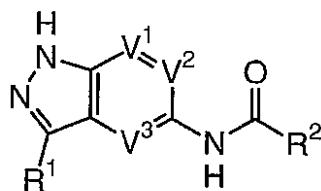
40

現在、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な組成物が、A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K プロテインキナーゼの阻害剤として有効であることが発見された。これらの化合物は、式 I またはそれらの薬学的に受容可能な塩を有する：

#### 【 0 0 2 0 】



## 【化 9】

**I**

ここで、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、 $R^1$  および  $R^2$  は、以下で記述するとおりである。

## 【0021】

10

これらの化合物およびそれらの薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患（アレルギー障害（例えば、喘息）、炎症疾患、増殖障害および神経障害）を治療するかその症状を軽減するのに有用である。

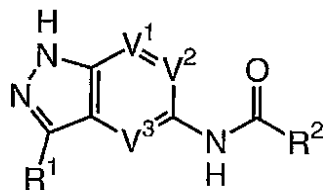
## 【0022】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式 I の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

## 【0023】

## 【化 10】

**I**

20

ここで：

$R^1$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $N(R^4)_2$  または  $T-R$  または  $T-Ar$  から選択される；  
各  $T$  は、独立して、原子価結合または  $C_1 \sim 6$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、 $T$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、独立して、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置換される；

30

各  $R$  は、独立して、水素または必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基から選択されるかも、または

同一窒素上の 2 個の  $R$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ～ 7 員環を形成し、該 5 ～ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 1 個 ～ 3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、 $Q-Ar$ 、 $Q-N(R^5)_2$  または  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  から選択され、ここで：

$R$  および  $R^3$  は、必要に応じて、飽和または部分不飽和の 5 ～ 7 員環を形成し、該 5 ～ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 個 ～ 4 個のヘテロ原子を有する；

40

各  $Q$  は、独立して、原子価結合または  $C_1 \sim 4$  アルキリデン鎖から選択される；

各  $Ar$  は、独立して、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ～ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ～ 10 員環から選択され、該単環式 5 ～ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 個 ～ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ～ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 個 ～ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R^3$  は、 $R^1$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-O$

50

$C(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択される；

$R^1$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、独立して、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、独立して、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、独立して、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、独立して、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、独立して、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5～7 員環から選択され、該単環式 5～7 員環は、窒素、酸素またはイオウから独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する；

但し： $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、 $CH$  であり、 $T$  が原子価結合であり、そして  $R^2$  が  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで、 $Ar$  が必要に応じて置換したフェニル環であるとき、 $R^3$  は、 $Q-OR^5$  でも  $C(O)NH_2$  でもない；そして

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、 $CH$  であり、そして  $R^1$  が水素のとき、 $R^2$  は、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $Q-OC(O)R^5$  でも  $OCH_2$  フェニルでもない。

#### 【0024】

特に明記しない限り、本明細書中で使用する場合、以下の定義を適用する。語句「必要に応じて置換した」とは、「置換または非置換」との語句と交換可能に使用される。特に明記しない限り、必要に応じて置換した基は、その基の各置換可能部分にて、置換基を有し得、各置換は、他のものと無関係である。

#### 【0025】

本明細書中で使用する場合、「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖または分枝の  $C_{1-12}$  炭化水素鎖（これは、完全に飽和されているか、または 1 個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）または単環式  $C_3-C_8$  炭化水素または二環式  $C_8-C_{12}$  炭化水素（これは、完全に飽和されているか、または 1 個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）を意味するが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）、これは、分子の残りと単一の結合点を有し、ここで、該二環式の環系にある任意の個々の環は、3 員～7 員を有する。例えば、適当な脂肪族基には、直鎖または分枝のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらの混成体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0026】

「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」および「アルコキシカルボニル」との用語は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用されるが、1 個～12 個の炭素原子を含有する直鎖および分枝鎖の両方を含む。「アルケニル」および「アルキニル」との用語は、単独で、またはそれより大きい部分の一部として使用され、1 個～12 個の炭素原子を含有する直鎖および分枝鎖の両方を含む。

#### 【0027】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」との用語は、場合に応じて、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換され得るアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」との用語は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  または  $I$  を意味する。

#### 【0028】

「ヘテロ原子」との用語は、窒素、酸素またはイオウを意味し、そして窒素およびイオウの任意の酸化形状、および任意の塩基性窒素の四級化形状を含む。「窒素」との用語は

、複素環の置換可能窒素を含む。一例として、酸素、イオウまたは窒素から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する飽和環または部分不飽和環では、その窒素は、N (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロールにおけるように)、NH (ピロリジニルにおけるように) または  $\text{NR}^+$  (N - 置換ピロリジニルにおけるように) であり得る。

#### 【0029】

「アリール」との用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアラルキル」のようなそれより大きい部分の一部として使用され、全部で 5 員～14 員を有する単環式、二環式および三環式の環系をいい、ここで、この環系内の少なくとも 1 つの環は、芳香族であり、ここで、この環系内の各環は、3 員～7 員を含有する。「アリール」との用語は、「アリール環」との用語と交換可能に使用され得る。

10

#### 【0030】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロサイクル」、「ヘテロサイクリル」または「複素環」との用語は、5 員～14 員を有する非芳香族の単環式、二環式または三環式の環系であって、1 員またはそれ以上の環がヘテロ原子であるものを意味し、ここで、この環系内の各環は、3 員～7 員を含有する。

#### 【0031】

「ヘテロアリール」との用語は、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で 5 員～14 員を有する単環式、二環式および三環式の環系をいい、ここで、この系内の少なくとも 1 個の環は、芳香族であり、この系内の少なくとも 1 個の環は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、ここで、この系内の各環は、3 員～7 員を含有する。「ヘテロアリール」との用語は、「ヘテロアリール環」との用語または「ヘテロ芳香族」との用語と交換可能に使用され得る。

20

#### 【0032】

アリール (アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアラルキルなどを含めて) 基またはヘテロアリール (ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて) 基は、1 個またはそれ以上の置換基を含有し得る。アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適当な置換基は、ハロゲン、オキソ、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{SR}^0$ 、1, 2 - メチレンジ - オキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、保護した OH (例えば、アシルオキシ)、フェニル (Ph)、 $\text{R}^0$  で置換した Ph、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、 $\text{R}^0$  で置換した  $\text{O}-(\text{Ph})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $\text{R}^0$  で置換した  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $\text{R}^0$  で置換した  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^0)_2$  または  $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$  から選択され、ここで、y は、0～4 であり、各  $\text{R}^0$  は、別個に、水素、必要に応じて置換した  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族基、非置換 5 員～6 員ヘテロアリール環または複素環 (これは、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する)、フェニル (Ph)、 $-\text{O}(\text{Ph})$  または  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$  から選択される。 $\text{R}^0$  の脂肪族基上の置換基は、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}$  脂肪族、OH、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}$  脂肪族) または  $\text{ハロC}_{1-4}$  脂肪族から選択される。

30

40

#### 【0033】

脂肪族基または非芳香族複素環は、1 個またはそれ以上の置換基を含有し得る。脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適当な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したものおよび以下から選択される： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、

50

$= \text{NNHR}^*$ 、 $= \text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $= \text{N}-$ 、 $= \text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $= \text{NNHCO}_2$  (アルキル)、 $= \text{NNHSO}_2$  (アルキル) または  $= \text{NR}^*$  であって、ここで、各  $\text{R}^*$  は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族基から選択される。 $\text{R}^*$  の脂肪族基上の置換基は、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}$  脂肪族、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}-(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $-\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}$  脂肪族) または  $\text{ハロ}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族) から選択される。

#### 【0034】

非芳香族複素環の窒素上の置換基は、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$  または  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$  から選択される；ここで、 $\text{R}^+$  は、水素、必要に応じて置換した  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族、必要に応じて置換したフェニル ( $\text{Ph}$ )、必要に応じて置換した  $-\text{O}(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換した  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換した  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、または非置換 5 員～6 員ヘテロアリール環または複素環である。 $\text{R}^+$  の脂肪族基またはフェニル環上の置換基は、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}$  脂肪族、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  脂肪族)、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}$  脂肪族) または  $\text{ハロ}(\text{C}_{1-4}$  脂肪族) から選択される。

#### 【0035】

「アルキリデン鎖」との用語は、直鎖または分枝の炭素鎖であって、完全に飽和であり得るか 1 個またはそれ以上の不飽和単位を有し得かつ分子の残りと 2 個の結合点を有するものをいう。

#### 【0036】

本発明の化合物は、化学的に実現可能で安定なものには限定されない。従って、上記化合物中の置換基または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物または化学的に実現可能な化合物を生じる場合にのみ、許容できる。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物とは、水分または他の化学的に反応性の状態なしで、少なくとも 1 週間にわたって、40 以下の温度で保ったとき、実質的に変化しない化学構造の化合物である。

#### 【0037】

特に指定のない限り、本明細書中で描写した構造はまた、これらの構造の全ての立体化学形状（すなわち、各非対称中心に対する R 形状および S 形状）を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一立体化学異性体だけでなく、鏡像異性体およびジアステオマーの混合物もまた、本発明の範囲内である。特に指定のない限り、本明細書中で描写した構造はまた、1 個またはそれ以上の同位体的に富んだ原子の存在だけが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換したこと以外または炭素を  $^{13}\text{C}$  または  $^{14}\text{C}$  に富んだ炭素で置換したこと以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

#### 【0038】

本発明の化合物は、代替互変異性形状で存在し得る。特に明記しない限り、いずれかの互変異性体の描写は、他のものを含むことが意味される。

#### 【0039】

本発明の 1 実施態様は、式 I a の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

#### 【0040】

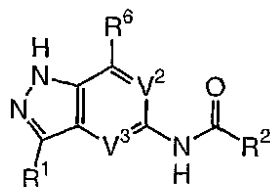
10

20

30

40

## 【化 1 1】

**Ia**

ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、式 I の化合物について上で定義したとおりである。

10

## 【0041】

好ましい 1 実施態様によれば、本発明は、式 I の化合物に関し、ここで、 $V^1$  は、N であり、 $V^2$  は、CH であり、そして  $V^3$  は、CH である。

## 【0042】

式 I の好ましい化合物には、 $V^1$  が C -  $R^6$  であり、 $V^2$  が CH であり、そして  $V^3$  が CH または N であるものが挙げられる。

## 【0043】

本発明の他の好ましい実施態様は、式 I の化合物に関し、ここで、 $V^1$  は、C -  $R^6$  であり、 $V^2$  は、CH であり、そして  $V^3$  は、N である。

## 【0044】

20

本発明の他の好ましい実施態様は、式 I の化合物に関し、ここで、 $V^1$  は、C -  $R^6$  であり、 $V^2$  は、CH であり、そして  $V^3$  は、CH である。

## 【0045】

他の好ましい実施態様によれば、本発明は、式 Ia の化合物に関し、ここで、 $V^2$  は、CH であり、そして  $V^3$  は、N である。

## 【0046】

他の好ましい実施態様によれば、本発明は、式 Ia の化合物に関し、ここで、 $V^2$  および  $V^3$  は、それぞれ、N である。

## 【0047】

式 I または Ia の好ましい  $R^1$  基には、水素、ハロゲン、CN、 $N(R^4)_2$ 、および必要に応じて置換した  $C_1 - 6$  脂肪族が挙げられる。このような  $R^1$  基の例には、クロロ、プロモ、フルオロ、 $NH_2$ 、NHMe、NH Et、NH - (必要に応じて置換したフェニル)、NH - シクロヘキシル、 $NHCH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)NH$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)CH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)CH_2CH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $N(R)C(O)$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)$  ナフチル、 $NHC(O)$  チエニル、 $NRC(O)$  チエニル、 $SC(O)$  チエニル、 $CH_2C(O)$  チエニル、 $NHC(O)$  ピリジル、 $NHC(O)$  フラニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチレニルおよび t - ブチルが挙げられる。

30

40

## 【0048】

式 I または Ia の  $R^1$  のフェニル環の任意の置換基は、存在しているとき、必要に応じて置換した  $R^0$ 、ハロゲン、ニトロ、CN、 $OR^0$ 、 $SR^0$ 、 $N(R^0)_2$ 、 $SO_2R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)OR$  および  $C(O)N(R^0)_2$  であり、ここで、各  $R^0$  は、上で定義したとおりである。このような基の例には、クロロ、プロモ、フルオロ、CN、ニトロ、OMe、OPh、 $OCF_3$ 、 $OCH_2Ph$ 、OEt、 $SCHF_2$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ビニル、 $CF_3$ 、アセチレニル、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 $CH_2$  モルホリン - 4 - イル、 $CH_2$  ピペリジン - 1 - イル、 $CH_2$  イミダゾール - 1 - イル、 $CH_2$  ピペラジン - 1 - イル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)Me$ 、 $SO_2Me$ 、NH Et および NHMe が挙げられる。

50

## 【 0 0 4 9 】

式 I または I a の  $R^1$  が T - Ar のとき、好ましい Ar 基は、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような Ar 環の例には、必要に応じて置換したフェニル環、チエニル環、フラン環およびピリジル環が挙げられる。 $R^1$  の T - Ar 基の好ましい T 部分は、原子価結合、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C=C-$ 、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。 $R^1$  の T - Ar 基のさらに好ましい T 部分は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C=C-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。 $R^1$  の T - Ar 基の最も好ましい T 部分は、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-NH-$  または  $-NHCH_2-$  から選択される。この Ar 基上の好ましい置換基には、存在するとき、フルオロおよび  $CF_3$ 、Me、Et、iPr、ビニル、アセチレン、Ar、Cl、 $CF_3$ 、ニトロ、CN、OMe、OPh、 $OCF_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $C(O)OEt$ 、 $C(O)OH$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2NH_2$  および  $C(O)NH_2$ 、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびテトラゾリルが挙げられる。

10

## 【 0 0 5 0 】

式 I または I a の好ましい Q 基は、原子価結合、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。

20

## 【 0 0 5 1 】

式 I または I a の  $R^2$  が Q - Ar のとき、好ましい Ar 基は、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような単環式の環の例には、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリドニル、フラニル、テトラゾリル、チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。このような二環式の環の例には、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、インダン-1-オニル、ナフチル、ベンゾチオフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、インダニル、ベンゾフラニルおよびインドリルが挙げられる。

30

## 【 0 0 5 2 】

存在しているとき、 $R^2$  の Ar 環上の好ましい置換基には、 $R^0$ 、ハロゲン、オキソ、 $OR^0$ 、フェニル、必要に応じて置換したジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $C(O)R^0$ 、 $NHC(O)R$  または  $SR^0$  が挙げられる。このような好ましい置換基の例には、クロロ、ブロモ、フルオロ、OH、OMe、 $NHC(O)CH_3$ 、OEt、 $C(O)$ フェニル、Oフェニル、 $N(CH_2CH_2Cl)_2$ 、 $N(Me)_2$ 、 $CF_3$  および  $SCF_3$  が挙げられる。式 I または I a の好ましい Ar 基の他の例にはまた、以下の表 1 で示したものが挙げられる。

40

## 【 0 0 5 3 】

式 I または I a の  $R^2$  基が Q - C(R)(Q - Ar) $R^3$  のとき、好ましい  $R^3$  基には、 $R^1$ 、Q -  $OR^5$ 、Q -  $N(R^4)_2$ 、Ar $^1$ 、 $N(R)C(O)Q - N(R^4)_2$  および  $N(R)Q - N(R^4)_2$  が挙げられる。このような  $R^3$  基の例には、 $CH_2OH$ 、OH、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルが挙げられる。

50

## 【0054】

さらに好ましくは、式 I または I a の  $R^3$  基は、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルから選択される。

## 【0055】

最も好ましくは、式 I または I a の  $R^3$  基は、 $CH_2CH_2NH_2$  から選択される。

10

## 【0056】

$R^2$  の  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  基の  $R$  および  $R^3$  部分から形成される好ましい環は、飽和の 5 ~ 6 員環から選択され、該 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する。 $R$  および  $R^3$  から形成されるこのような環の例には、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。

## 【0057】

式 I または I a の  $R^2$  基が  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  のとき、該  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  部分の好ましい  $Ar$  基は、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような単環式の環の例には、フェニル、ピリジル、フラニル、ピリドンおよびチエニルが挙げられる。このような二環式の環の例には、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ナフチル、インダニルおよびインドリルが挙げられる。存在しているとき、 $R^2$  の  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  基の  $Ar$  環上の好ましい置換基には、 $R^0$ 、ハロゲン、 $OR^0$ 、フェニル、 $N(R^0)_2$ 、 $NHC(O)R^0$  または  $SR^0$  が挙げられる。このような基の例には、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OMe$ 、 $OPh$ 、 $OCH_2Ph$ 、 $SMe$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(O)Me$ 、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチルおよびシクロプロピルが挙げられる。

20

30

## 【0058】

式 I または I a の好ましい  $R^6$  基は、存在しているとき、ハロゲン、 $R$  および  $Ar^1$  から選択される。式 I または I a のさらに好ましい  $R^6$  基は、存在しているとき、ハロゲン、必要に応じて置換した  $C_{1-4}$  脂肪族、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような基の例には、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、シクロプロピル、イソプロピル、フェニルおよびピリジルが挙げられる。

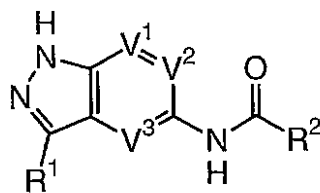
## 【0059】

40

他の実施態様によれば、本発明は、式 I' の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

## 【0060】

## 【化 12】



I'

ここで：

$R^1$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $T-R$  または  $T'-Ar$  から選択される；

$T$  は、原子価結合または  $C_1 \sim 6$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、 $T$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

$T'$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキリデン鎖であり、ここで、 $T'$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

各  $R$  は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基から選択されるか、または

同一窒素上の 2 個の  $R$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、 $Q-Ar$ 、 $Q-N(R^5)_2$  または  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  から選択され、ここで：

$R$  および  $R^3$  は、必要に応じて、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各  $Q$  は、別個に、原子価結合または  $C_1 \sim 4$  アルキリデン鎖から選択される；

各  $Ar$  は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R^3$  は、 $R^1$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択される；

$R^1$  は、必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、それぞれ、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

但し：

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、 $CH$  であり、そして  $R^1$  が水素のとき、 $R^2$  は、

10

20

30

40

50



$Q - C(R)(Q - Ar)R^3$  であり、ここで、 $R^3$  は、 $R'$ 、 $Q - OC(O)R^5$  または  $OC(H)_2$  フェニル以外のものである。

【0061】

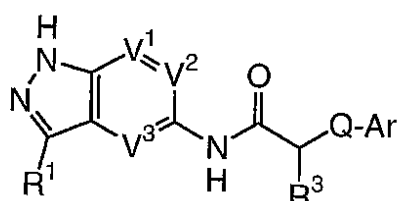
式 I' の好ましい  $R^1$  基および  $R^2$  基には、式 I または I a の化合物について上で記述したものがある。 $R^1$  が  $T' - Ar$  のとき、式 I' の好ましい  $T'$  基は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CC-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。式 I' のさらに好ましい  $T'$  基は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$  または  $-CH_2NH-$  から選択される。

【0062】

他の実施態様によれば、本発明は、式 I b の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

【0063】

【化13】



Ib

ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $Q$  および  $Ar$  は、式 I の化合物について上で定義したとおりである。

【0064】

式 I b の好ましい  $R^1$  基には、式 I または I a の化合物について上述したものが挙げられる。

【0065】

式 I b の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基には、上記式 I の化合物について示した好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基がある。

【0066】

式 I b の好ましい  $Q$  基には、式 I または I a の化合物について上で示したものが挙げられる。

【0067】

式 I b の好ましい  $Ar$  基には、必要に応じて置換した環が挙げられ、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような単環式の環の例には、フェニル、ピリジル、チエニル、フラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。このような二環式の環の例には、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、インダン-1-オニル、ナフチル、ベンゾチオフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、インダニル、ベンゾフラニルおよびインドリルが挙げられる。存在する場合、式 I b の  $Ar$  基上の好ましい置換基には、 $R^0$ 、ハロゲン、 $OR^0$ 、フェニル、必要に応じて置換したジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $C(O)R^0$  または  $SR^0$  が挙げられる。このような好ましい置換基の例には、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、クロロ、プロモ、フルオロ、 $OH$ 、 $OMe$ 、 $OEt$ 、 $C(O)$  フェニル、 $O$  フェニル、 $N(CH_2CH_2Cl)_2$ 、 $N(Me)_2$ 、 $CF_3$  および  $SCF_3$  が挙げられる。

【0068】

式 I b の好ましい  $R^3$  基には、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  および  $N(R)Q-N(R^4)_2$  が挙げられる。このような  $R^3$  基の例には、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHC(O)_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルが挙げられる。

【0069】

10

さらに好ましくは、式 I b の  $R^3$  基は、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NHC(O)_2t$ -ブチル、フェニル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルから選択される。

【0070】

最も好ましくは、式 I b の  $R^3$  基は、 $CH_2CH_2NH_2$  から選択される。

【0071】

20

式 I b の  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  基の  $R$  および  $R^3$  部分から形成される好ましい環は、飽和の 5～6 員環から選択され、該 5～6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する。 $R$  および  $R^3$  から形成されるこのような環の例には、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。

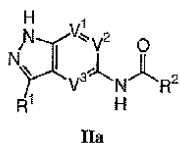
【0072】

別の実施態様によれば、本発明は、式 I I a の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

【0073】

【化 14】

30



ここで：

$R^1$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $N(R^4)_2$  または  $T-R$  から選択される；

$T$  は、原子価結合または  $C_1 \sim 6$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、 $T$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  で置き換えられる；

40

各  $R$  は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $C_1 \sim 6$  脂肪族基から選択されるか、または

同一窒素上の 2 個の  $R$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5～7 員環を形成し、該 5～7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する；

$R^2$  は、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R$  および  $R^3$  は、必要に応じて、飽和または部分不飽和の 5～7 員環を形成し、該 5～7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する；

各  $Q$  は、別個に、原子価結合または  $C_1 \sim 4$  アルキリデン鎖から選択される；

50

各  $Ar$  は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R^3$  は、 $R^1$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択される；

$R^1$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR$ 、 $CO_2R$ 、 $CON(R)_2$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_2N(R)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

但し、 $R^1$  が水素のとき、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $Q-OC(O)R^5$  または  $OCH_2$  フェニル以外のものである。

#### 【0074】

式  $IIa$  の好ましい  $R^1$  基には、ハロゲン、 $N(R^4)_2$  および必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族が挙げられる。このような基の例には、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $NH$ -シクロヘキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチレニルおよび  $t$ -ブチルが挙げられる。

#### 【0075】

式  $IIa$  の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基には、上記式  $I$  の化合物について示した好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基がある。

#### 【0076】

式  $IIa$  の好ましい  $Q$  基は、原子価結合、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。

#### 【0077】

式  $IIa$  の好ましい  $R^3$  基には、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  および  $N(R)Q-N(R^4)_2$  が挙げられる。このような  $R^3$  基の例には、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$  ピリジル、 $NHSO_2$  フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルが挙げられる。

#### 【0078】

さらに好ましくは、式  $IIa$  の  $R^3$  基は、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$  ピリジル、 $NHSO_2$  フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)O$

t - ブチル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_3$  および  $\text{NHCH}_2$  - イミダゾール - 4 - イルから選択される。

【0079】

最も好ましくは、式 I I a の  $\text{R}^3$  基は、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  から選択される。

【0080】

式 I I a の  $\text{R}^2$  基の  $\text{R}$  および  $\text{R}^3$  部分から形成される好ましい環は、飽和の 5 ~ 6 員環から選択され、該 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する。 $\text{R}$  および  $\text{R}^3$  から形成されるこのような環の例には、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。

10

【0081】

式 I I a の  $\text{R}^2$  の好ましい  $\text{Ar}$  基は、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような単環式の環の例には、フェニル、ピリジル、フラニルおよびチエニルが挙げられる。このような二環式の環の例には、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ナフチル、インダニルおよびインドリルが挙げられる。存在する場合、式 I I a の  $\text{R}^2$  の  $\text{Q}-\text{C}(\text{R})(\text{Q}-\text{Ar})\text{R}^3$  基の  $\text{Ar}$  基上の好ましい置換基には、 $\text{R}^0$ 、ハロゲン、 $\text{OR}^0$ 、フェニル、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$  または  $\text{SR}^0$  が挙げられる。このような基の例には、フルオロ、クロロ、ブromo、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OMe}$ 、 $\text{OPh}$ 、 $\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{SMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチルおよびシクロプロピルが挙げられる。

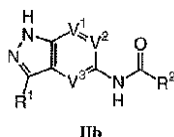
20

【0082】

別の実施態様は、式 I I b の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

【0083】

【化15】



30

ここで：

$\text{R}^1$  は、 $\text{T}-\text{Ar}$  である；

各  $\text{T}$  は、別個に、原子価結合または  $\text{C}_{1-6}$  アルキリデン鎖から選択され、ここで、 $\text{T}$  の 2 個までのメチレン単位は、必要に応じて、別個に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$  または  $-\text{SO}_2-$  で置き換えられる；

各  $\text{R}$  は、別個に、水素または必要に応じて置換した  $\text{C}_{1-6}$  脂肪族基から選択されるか、または

40

同一窒素上の 2 個の  $\text{R}$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和または芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する；

$\text{R}^2$  は、 $\text{Q}-\text{C}(\text{R})(\text{Q}-\text{Ar})\text{R}^3$  であり、ここで：

$\text{R}$  および  $\text{R}^3$  は、必要に応じて、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各  $\text{Q}$  は、別個に、原子価結合または  $\text{C}_{1-4}$  アルキリデン鎖から選択される；

各  $\text{Ar}$  は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和または完

50

全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

$R^3$  は、 $R^1$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択される；

$R^1$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基である；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択される；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択される；

10

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択される；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択される；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

但し、 $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  が、それぞれ、 $CH$  であり、 $T$  が原子価結合であり、そして  $R^2$  が  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで、 $Ar$  が必要に応じて置換したフェニル環であるとき、 $R^3$  は、 $Q-OR^5$  または  $C(O)NH_2$  以外のものである。

20

#### 【0084】

式 I I b の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基には、上記式 I の化合物について示した好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基がある。

#### 【0085】

式 I I b の  $R^1$  の好ましい  $Ar$  基は、必要に応じて置換した 5 ~ 6 員アリール環から選択され、該 5 ~ 6 員アリール環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。式 I I b の  $R^1$  の  $T-Ar$  基の好ましい  $T$  部分は、原子価結合、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。 $R^1$  の  $T-Ar$  基の最も好ましい  $T$  部分は、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  から選択される。式 I I b の  $R^1$  基の例には、 $NHCH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)NH$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)CH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)CH_2CH_2$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $N(R)C(O)$  (必要に応じて置換したフェニル)、 $NHC(O)$  ナフチル、 $NHC(O)$  チエニル、 $NHC(O)$  ピリジル、 $NHC(O)$  フラニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アセチレニルおよび  $t$ -ブチルが挙げられる。

30

#### 【0086】

式 I I b の  $R^1$  の  $Ar$  基上の好ましい置換基としては、存在する場合、 $R^0$ 、ハロゲン、ニトロ、 $CN$ 、 $OR^0$ 、 $SR^0$ 、 $N(R^0)_2$ 、 $SO_2R^0$ 、 $C(O)R^0$ 、 $C(O)OR$  および  $C(O)N(R^0)_2$  が挙げられ、ここで、各  $R^0$  は、上で定義したとおりである。このような基の例には、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $CN$ 、ニトロ、 $OMe$ 、 $OPh$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_2Ph$ 、 $OEt$ 、 $SCHF_2$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ビニル、 $CF_3$ 、アセチレニル、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 $CH_2$  モルホリン-4-イル、 $CH_2$  ピペリジン-1-イル、 $CH_2$  イミダゾール-1-イル、 $CH_2$  ピペラジン-1-イル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)Me$ 、 $SO_2Me$ 、 $NHEt$  および  $NHMe$  が挙げられる。

40

#### 【0087】

式 I I b の好ましい  $Q$  基には、式 I または I b の化合物について上で示したものがあ

50

。

## 【0088】

式 I I b の好ましい  $R^3$  基には、 $R^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $Ar^1$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  および  $N(R)Q-N(R^4)_2$  が挙げられる。このような  $R^3$  基の例には、 $CH_2OH$ 、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$  ピリジル、 $NHSO_2$  フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルが挙げられる。

10

。

## 【0089】

さらに好ましくは、式 I I b の  $R^3$  基は、 $CH_2NHMe$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NHMe$ 、 $CH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $CH_2C(Me)_2NH_2$ 、 $CH_2C(Me)_2CHMe$ 、 $NHCO_2t$ -ブチル、フェニル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$  ピリジル、 $NHSO_2$  フェニル、 $NHC(O)CH_2C(O)Ot$ -ブチル、 $NHC(O)CH_2NH_3$  および  $NHCH_2$ -イミダゾール-4-イルから選択される。

20

## 【0090】

最も好ましくは、式 I I b の  $R^3$  基は、 $CH_2CH_2NH_2$  から選択される。

## 【0091】

式 I I b の  $R^2$  基の  $R$  および  $R^3$  部分から形成される好ましい環は、飽和の 5 ~ 6 員環から選択され、該 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する。 $R$  および  $R^3$  から形成されるこのような環の例には、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。

。

## 【0092】

式 I I b の  $R^2$  の好ましい  $Ar$  基は、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 6 員環、または必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の二環式 9 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 6 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 9 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。このような単環式の環の例には、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリドニル、フラニル、テトラゾリル、チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。このような二環式の環の例には、ベンゾ[1,3]ジオキサニル、インダン-1-オニル、ナフチル、ベンゾチオフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、インダニル、ベンゾフラニルおよびインドリルが挙げられる。存在する場合、式 I I b の  $R^2$  の  $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  基の  $Ar$  環上の好ましい置換基には、 $R^0$ 、ハロゲン、 $OR^0$ 、フェニル、 $N(R^0)_2$ 、 $NHC(O)R^0$  または  $SR^0$  が挙げられる。このような基の例には、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OMe$ 、 $OPh$ 、 $OCH_2Ph$ 、 $SMe$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(O)Me$ 、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチルおよびシクロプロピルが挙げられる。

30

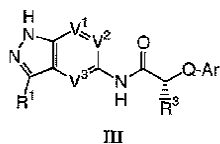
40

## 【0093】

別の実施態様によれば、本発明は、式 I I I の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

## 【0094】

## 【化 16】



ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $Q$ および $Ar$ は、式 I の化合物について上で定義したとおりである。  
式 III の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $Q$ および $Ar$  基には、式 I または I b の化合物について上で示したものが挙げられる。

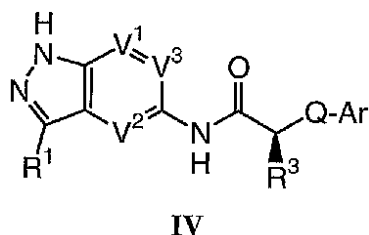
## 【0095】

10

他の実施態様によれば、本発明は、式 IV の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

## 【0096】

## 【化 17】



20

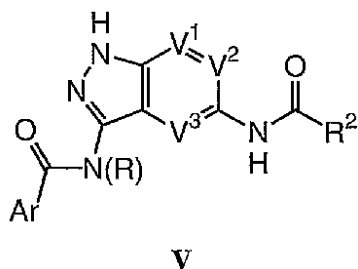
ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $Q$ および $Ar$ は、式 I の化合物について上で定義したとおりである。  
式 IV の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $Q$ および $Ar$  基には、式 I または I b の化合物について上で示したものが挙げられる。

## 【0097】

他の実施態様によれば、本発明は、式 V の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：

## 【0098】

## 【化 18】



30

ここで：

各  $R$  は、別個に、水素もしくは必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基から選択されるか、または

40

同一窒素上の 2 個の  $R$  基は、それらに結合した窒素原子と一緒にあって、飽和、部分不飽和もしくは芳香族の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；

$R^2$  は、 $Q-C(R)(Q-Ar)R^3$  であり、ここで：

$R$  および  $R^3$  は、必要に応じて、飽和または部分不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、該 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する；

各  $Q$  は、別個に、原子価結合または  $C_{1-4}$  アルキリデン鎖から選択される；

各  $Ar$  は、別個に、必要に応じて置換した環であり、該必要に応じて置換した環は、飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環、または飽和、部分不飽和もしくは

50

は完全不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、そして該二環式 8 ~ 10 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

$R^3$  は、 $R'$ 、 $Ar^1$ 、 $Q-OR^5$ 、 $Q-OC(O)R^5$ 、 $Q-CONHR^5$ 、 $Q-OC(O)NHR^5$ 、 $Q-SR^5$ 、 $Q-N(R^4)_2$ 、 $N(R)(Q-Ar)$ 、 $N(R)C(O)Q-N(R^4)_2$  または  $N(R)Q-N(R^4)_2$  から選択され；

$R'$  は、必要に応じて置換した  $C_{1-6}$  脂肪族基であり；

各  $R^4$  は、別個に、 $R$ 、 $COR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2N(R^5)_2$  または  $Ar^1$  から選択され；

各  $R^5$  は、別個に、 $R$  または  $Ar$  から選択され；

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  は、各々、別個に、窒素または  $C(R^6)$  から選択され；

各  $R^6$  は、別個に、 $R$ 、 $Ar^1$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $N(R)COR$ 、 $N(R)CON(R^4)_2$ 、 $N(R)C(O)OR$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $OC(O)N(R^4)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R^4)_2$ 、 $SO_2R$  または  $SO_2N(R^4)_2$  から選択され；そして

各  $Ar^1$  は、別個に、必要に応じて置換した飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環式 5 ~ 7 員環から選択され、該単環式 5 ~ 7 員環は、窒素、酸素またはイオウから別個に選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。

【0099】

式 V の好ましい  $Ar$  基には、上記式 I または I b の化合物について示したものがある。

【0100】

式 V の好ましい  $V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  基には、上記式 I または I b の化合物について示したものがある。

【0101】

式 V の好ましい  $R^2$  基には、上記式 I または I b の化合物について示したものがある。

【0102】

式 I の代表的な化合物を、下記の表 1 で示す。

【0103】

(表 1)

【0104】

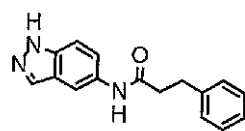
10

20

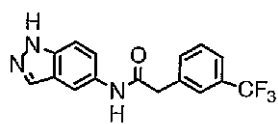
30



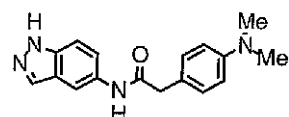
## 【化 19】



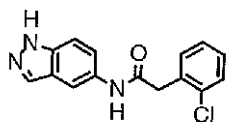
I-1



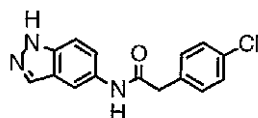
I-2



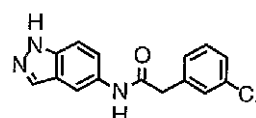
I-3



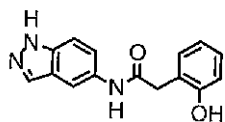
I-4



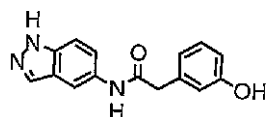
I-5



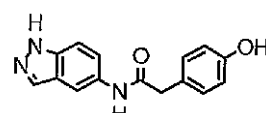
I-6



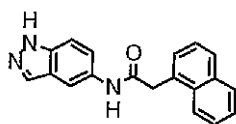
I-7



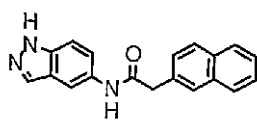
I-8



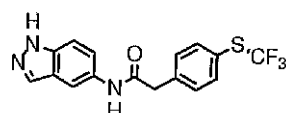
I-9



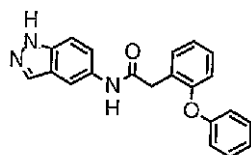
I-10



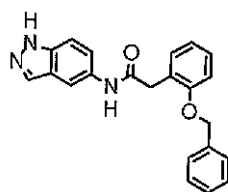
I-11



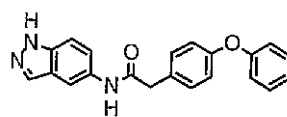
I-12



I-13



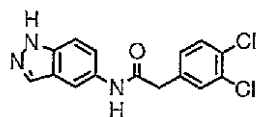
I-14



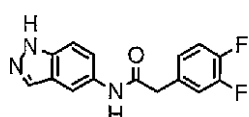
I-15

10

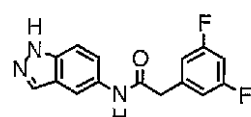
20



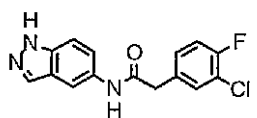
I-16



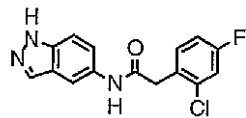
I-17



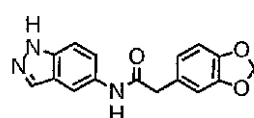
I-18



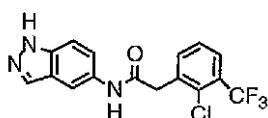
I-19



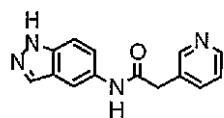
I-20



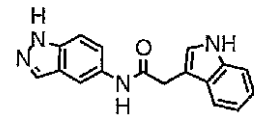
I-21



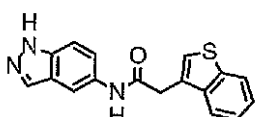
I-22



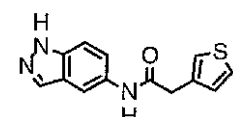
I-23



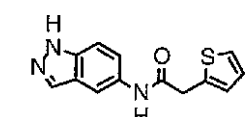
I-24



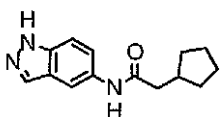
I-25



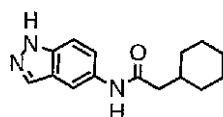
I-26



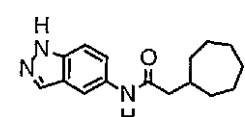
I-27



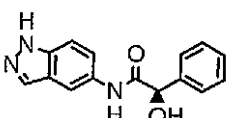
I-28



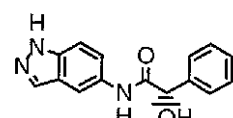
I-29



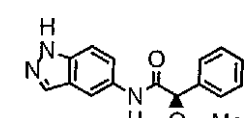
I-30



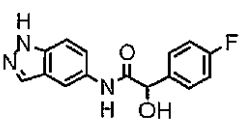
I-31



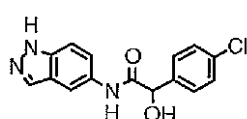
I-32



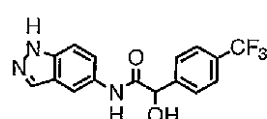
I-33



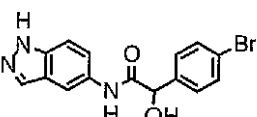
I-34



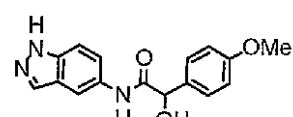
I-35



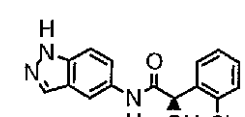
I-36



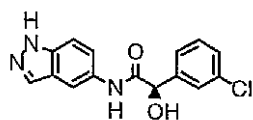
I-37



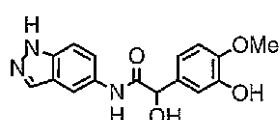
I-38



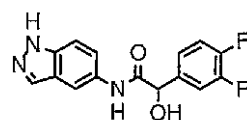
I-39



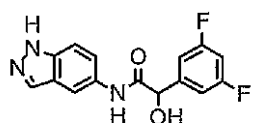
I-40



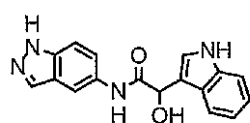
I-41



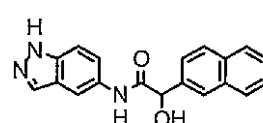
I-42



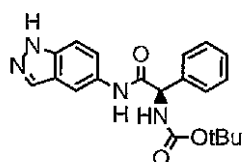
I-43



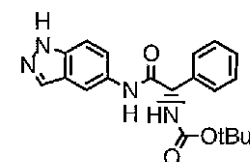
I-44



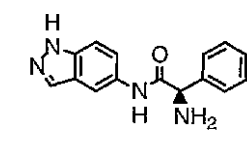
I-45



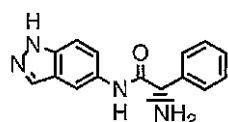
I-46



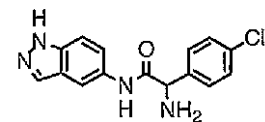
I-47



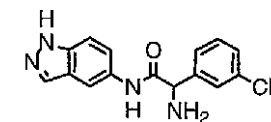
I-48



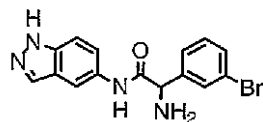
I-49



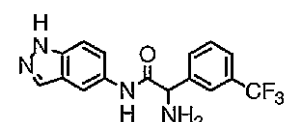
I-50



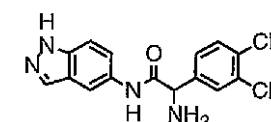
I-51



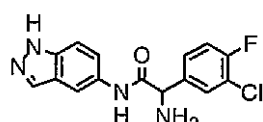
I-52



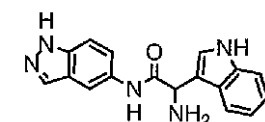
I-53



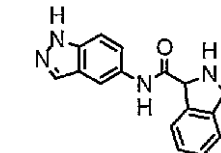
I-54



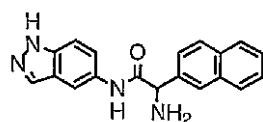
I-55



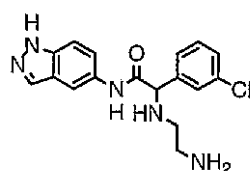
I-56



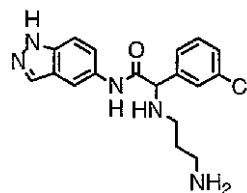
I-57



I-58



I-59

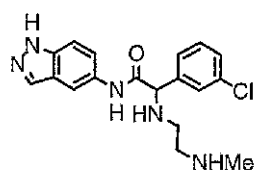


I-60

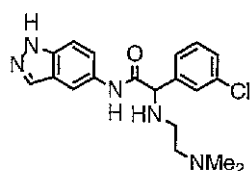
10

20

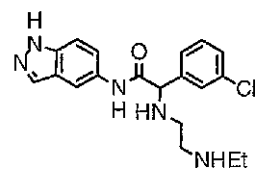
30



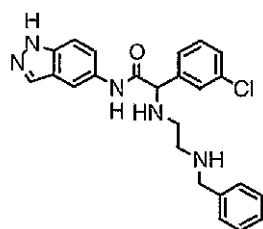
I-61



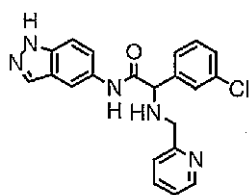
I-62



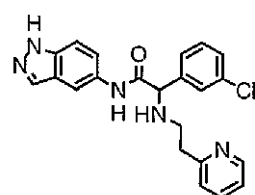
I-63



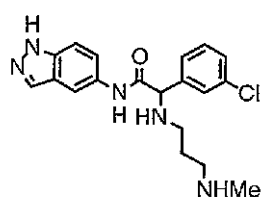
I-64



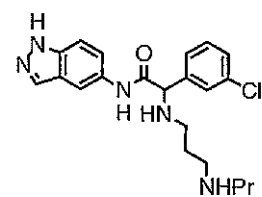
I-65



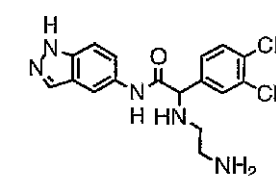
I-66



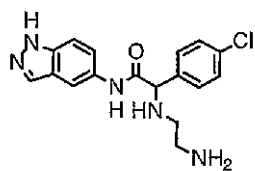
I-67



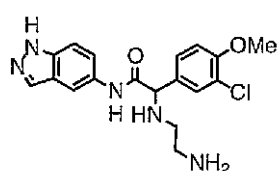
I-68



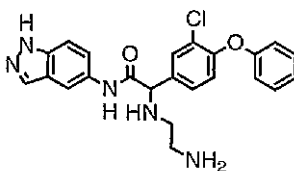
I-69



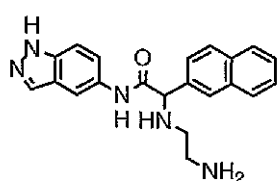
I-70



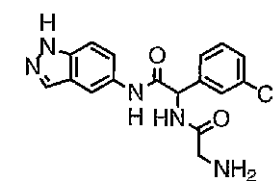
I-71



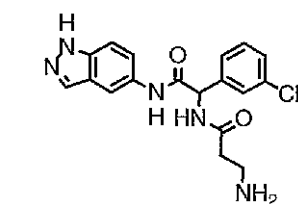
I-72



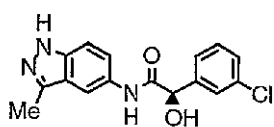
I-73



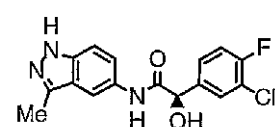
I-74



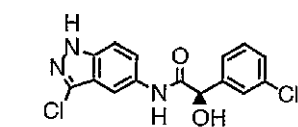
I-75



I-76



I-77

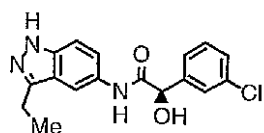


I-78

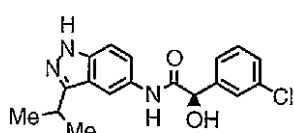
10

20

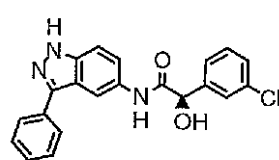
30



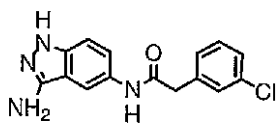
I-79



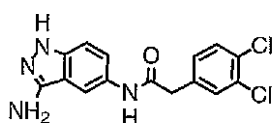
I-80



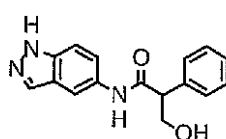
I-81



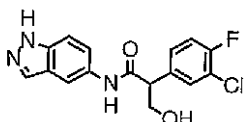
I-82



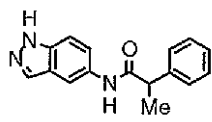
I-83



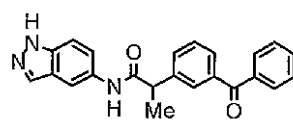
I-84



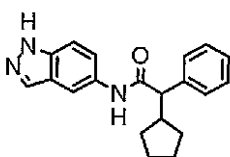
I-85



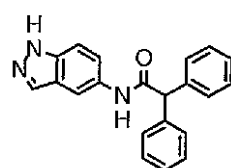
I-86



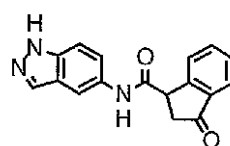
I-87



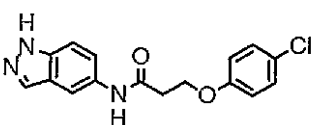
I-88



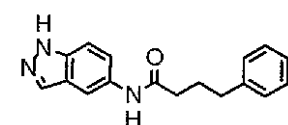
I-89



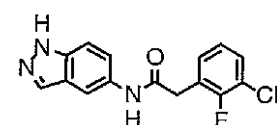
I-90



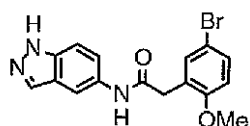
I-91



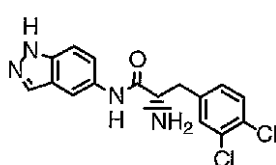
I-92



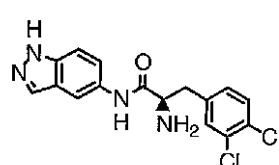
I-93



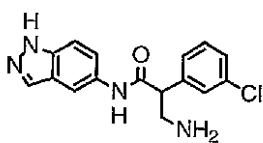
I-94



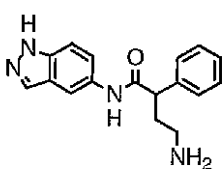
I-95



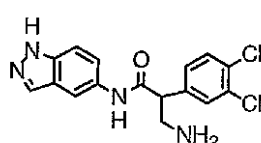
I-96



I-97



I-98



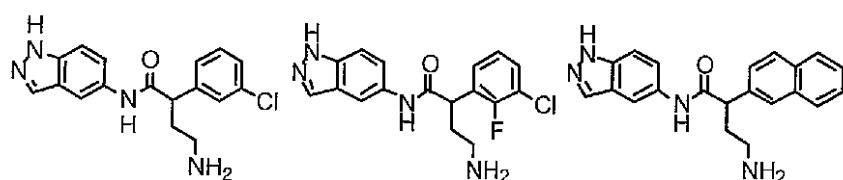
I-99

10

20

30

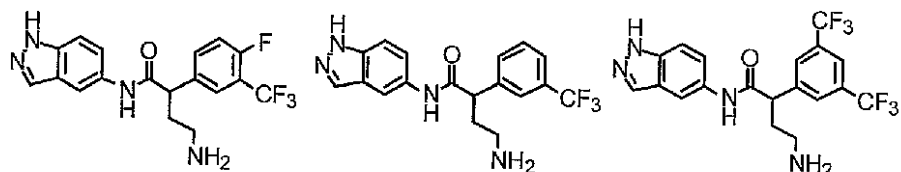
40



I-100

I-101

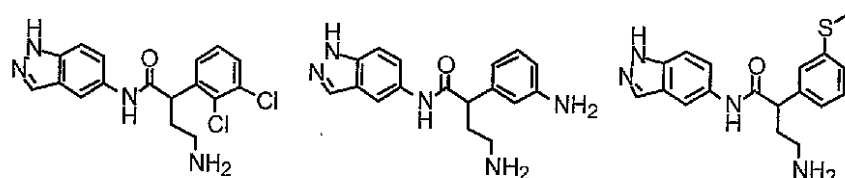
I-102



I-103

I-104

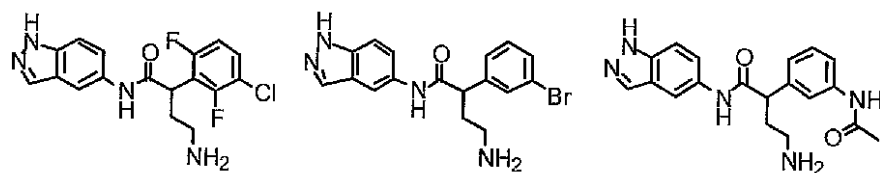
I-105



I-106

I-107

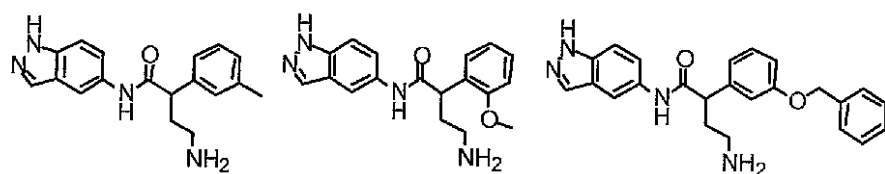
I-108



I-109

I-110

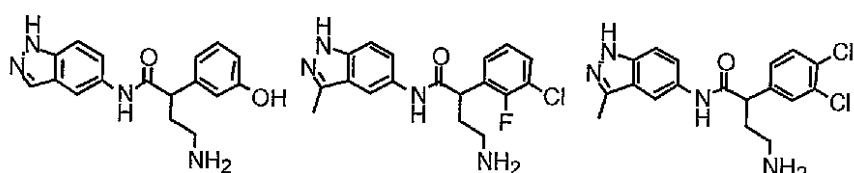
I-111



I-112

I-113

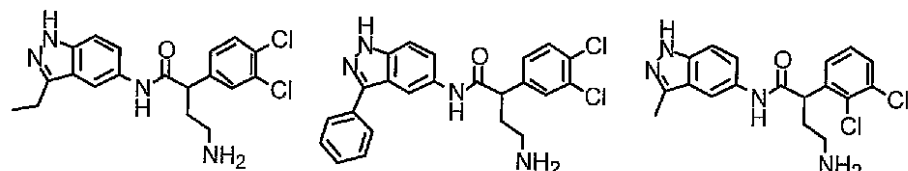
I-114



I-115

I-116

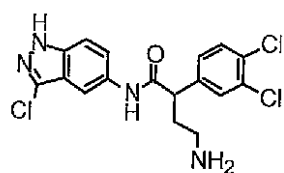
I-117



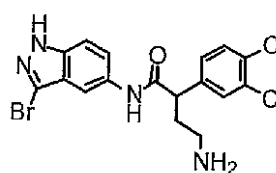
I-118

I-119

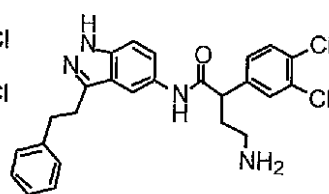
I-120



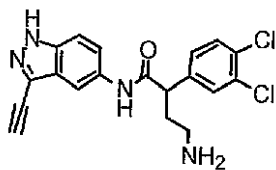
I-121



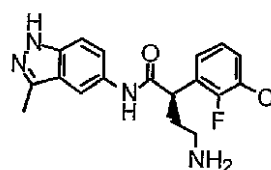
I-122



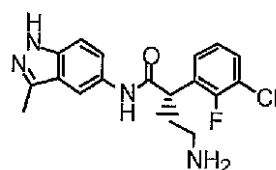
I-123



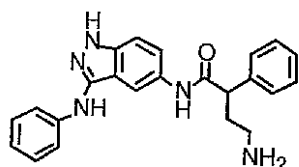
I-124



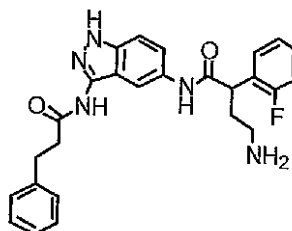
I-125



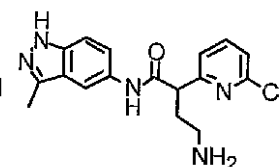
I-126



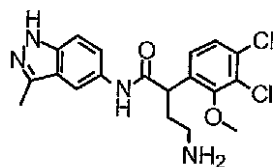
I-127



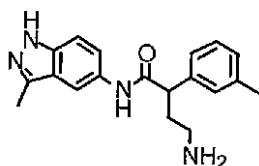
I-128



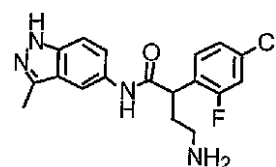
I-129



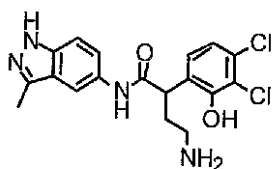
I-130



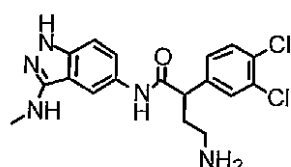
I-131



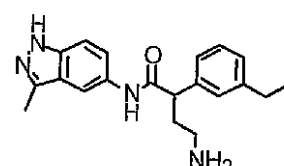
I-132



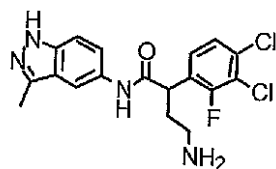
I-133



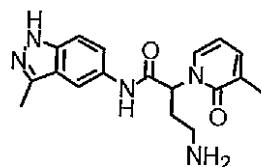
I-134



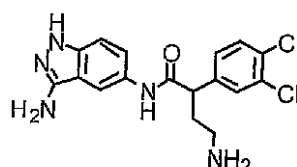
I-135



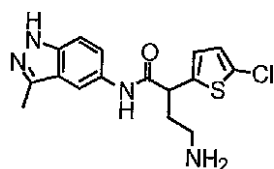
I-136



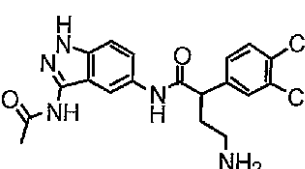
I-137



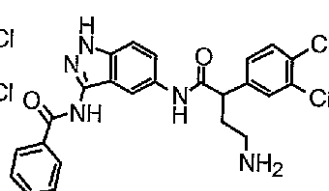
I-138



I-139



I-140



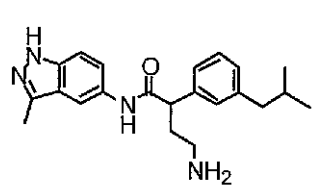
I-141

10

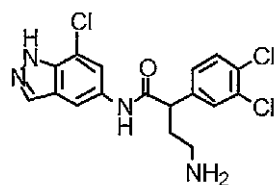
20

30

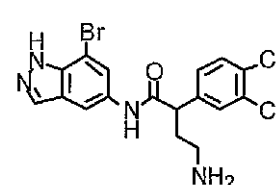
40



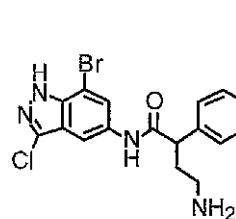
I-142



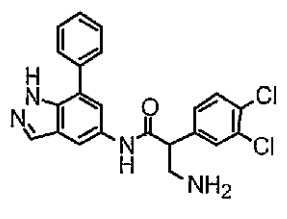
I-143



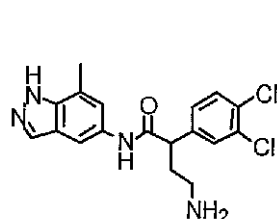
I-144



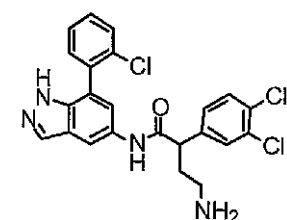
I-145



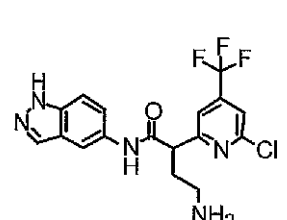
I-146



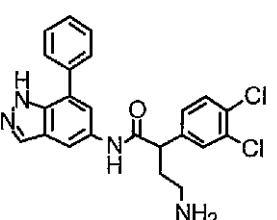
I-147



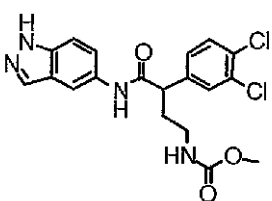
I-148



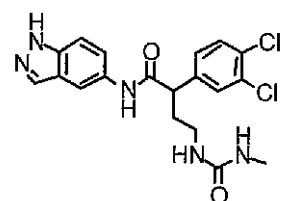
I-149



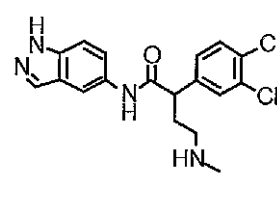
I-150



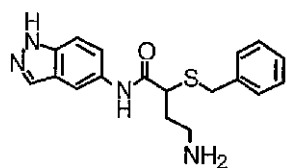
I-151



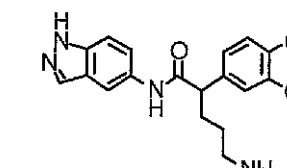
I-152



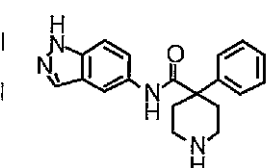
I-153



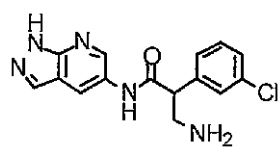
I-154



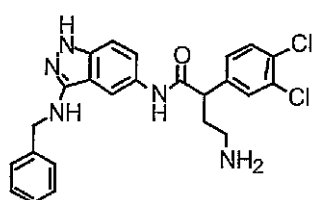
I-155



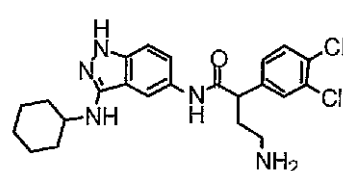
I-156



I-157



I-158



I-159

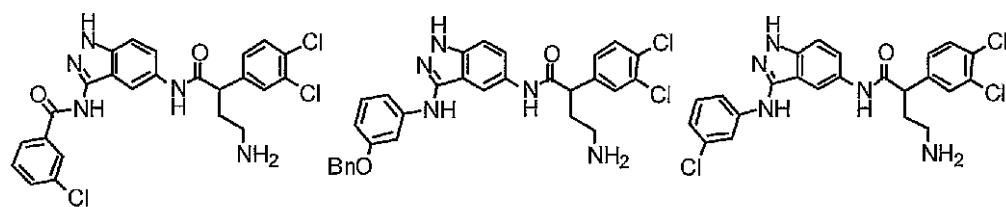
10

20

30

40

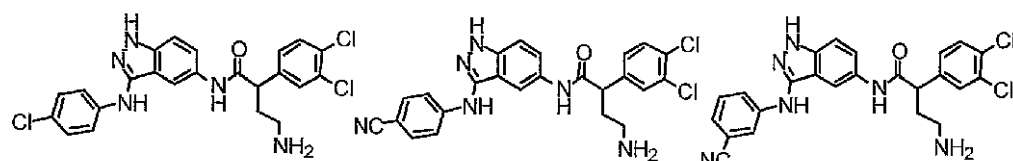




I-160

I-161

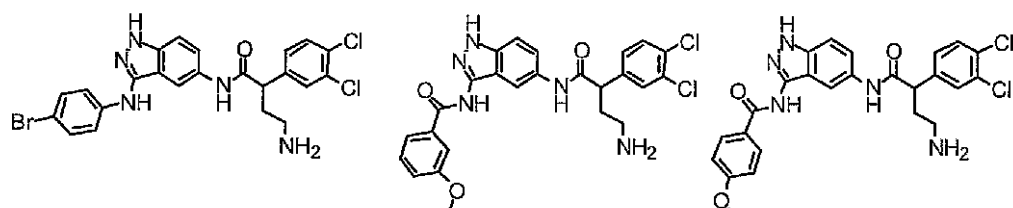
I-162



I-163

I-164

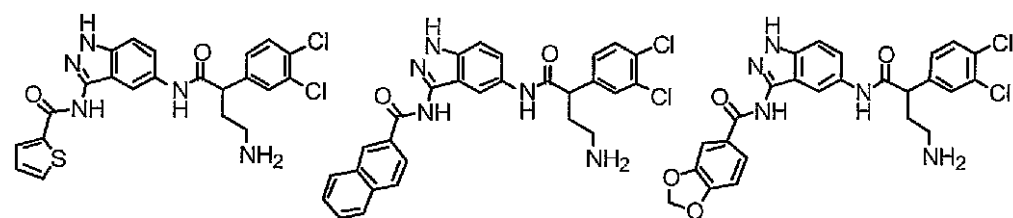
I-165



I-166

I-167

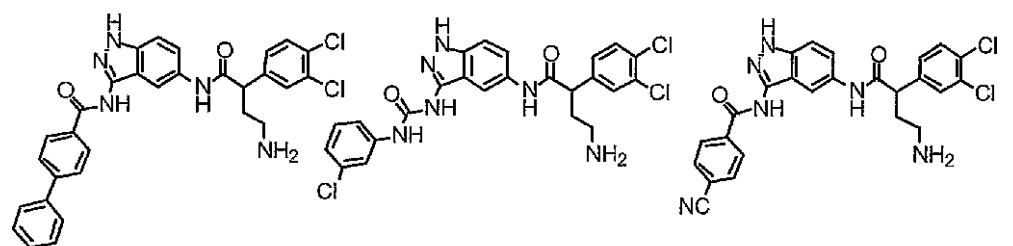
I-168



I-169

I-170

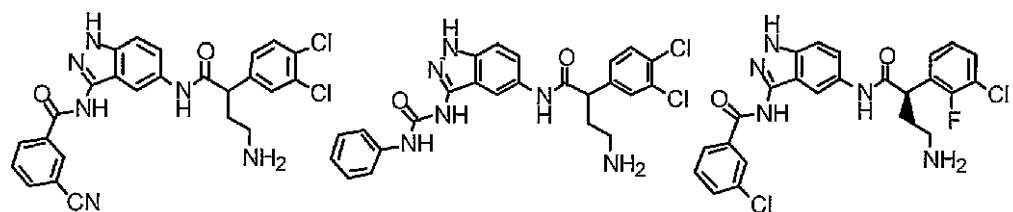
I-171



I-172

I-173

I-174



I-175

I-176

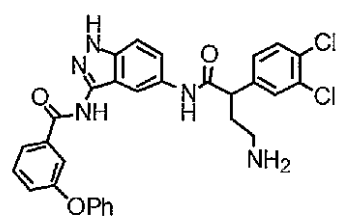
I-177

10

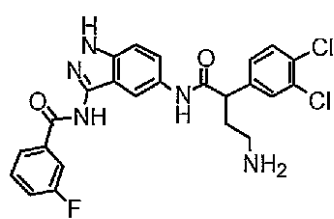
20

30

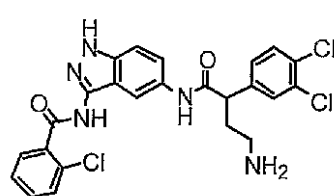
40



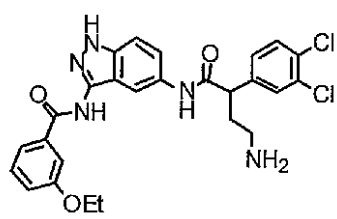
I-178



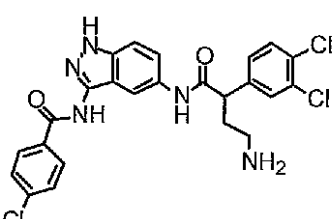
I-179



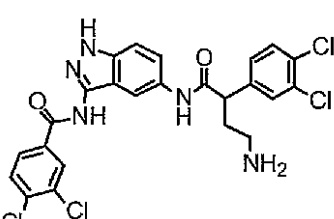
I-180



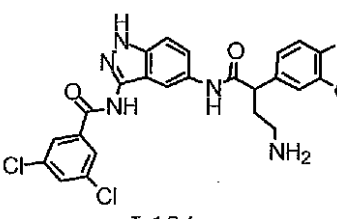
I-181



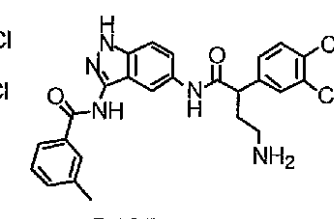
I-182



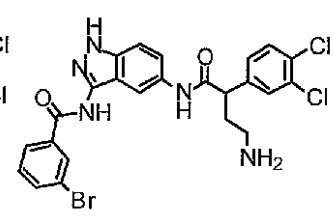
I-183



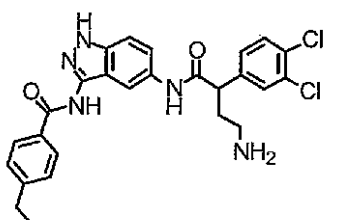
I-184



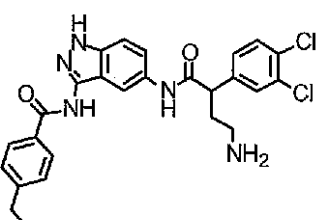
I-185



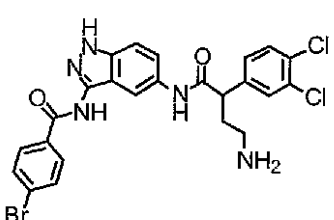
I-186



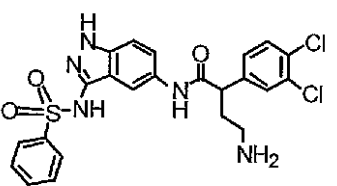
I-187



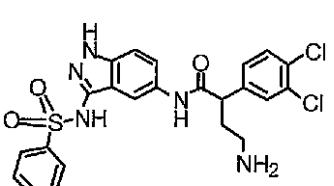
I-188



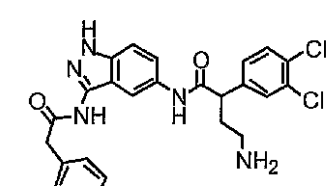
I-189



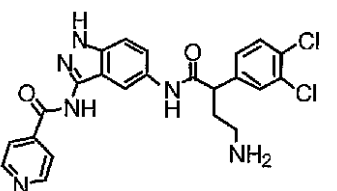
I-190



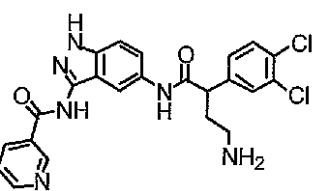
I-191



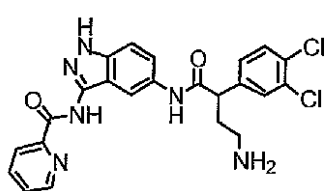
I-192



I-193



I-194



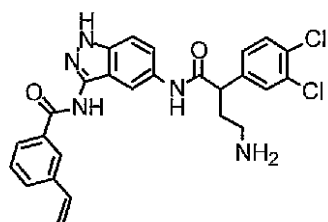
I-195

10

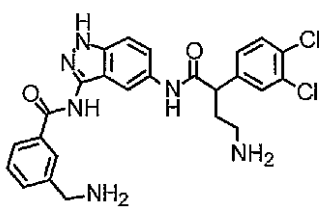
20

30

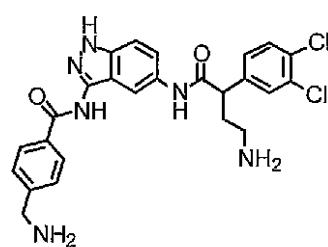
40



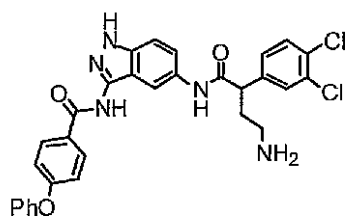
I-196



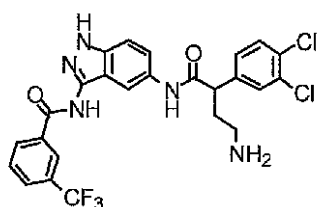
I-197



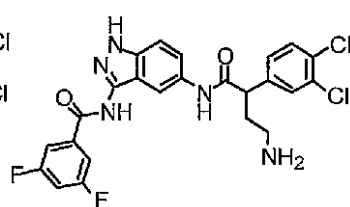
I-198



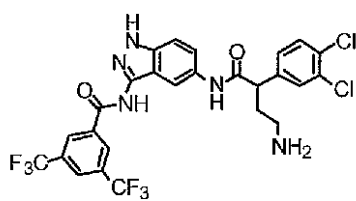
I-199



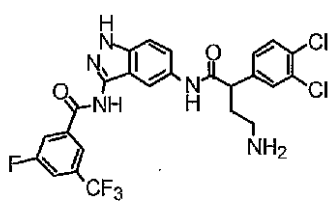
I-200



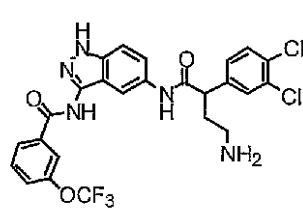
I-201



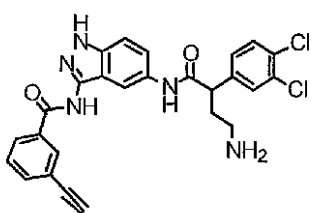
I-202



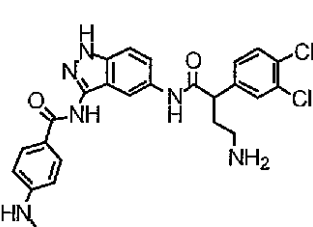
I-203



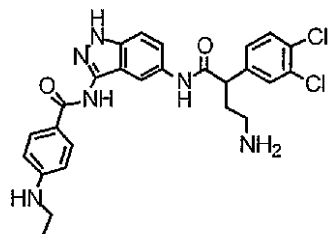
I-204



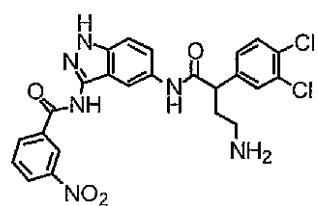
I-205



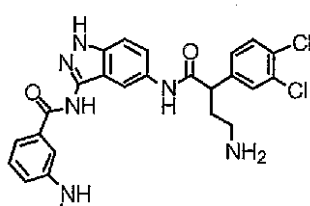
I-206



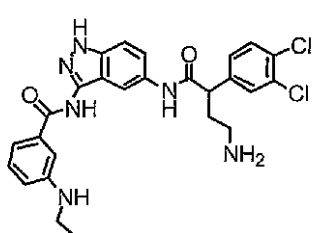
I-207



I-208



I-209

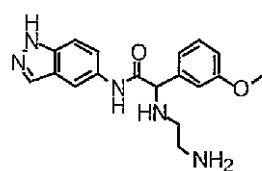


I-210

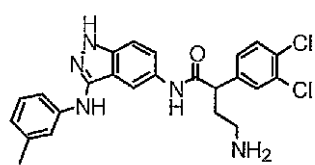
10

20

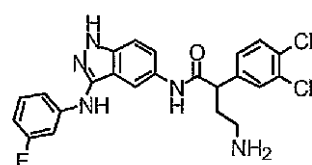
30



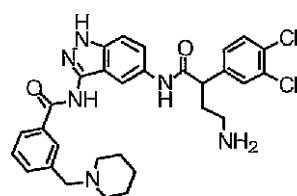
I-211



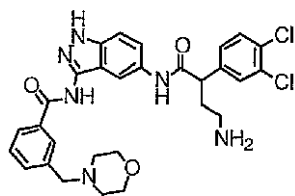
I-212



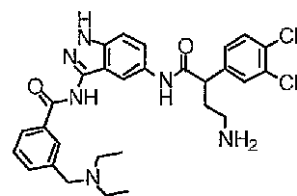
I-213



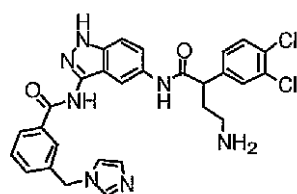
I-214



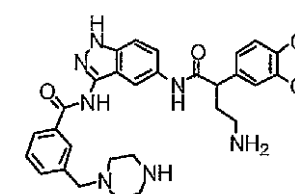
I-215



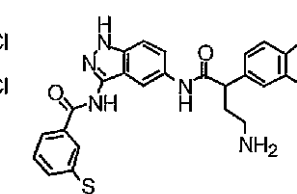
I-216



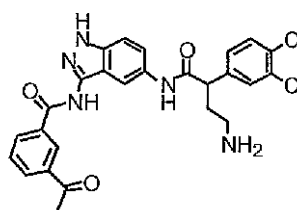
I-217



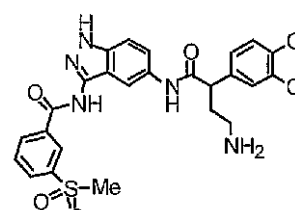
I-218



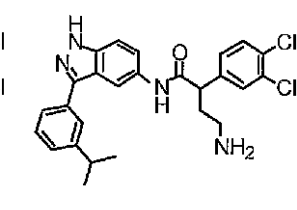
I-219



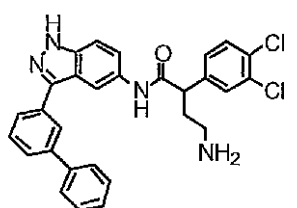
I-220



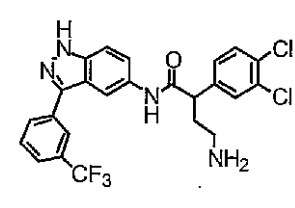
I-221



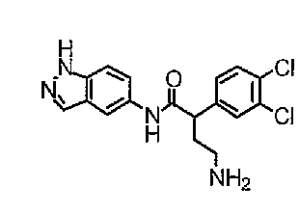
I-222



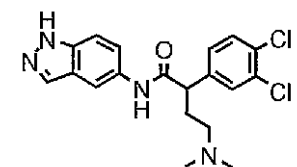
I-223



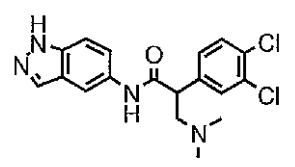
I-224



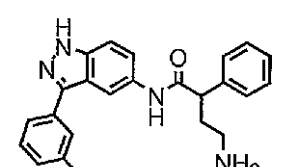
I-225



I-226



I-227



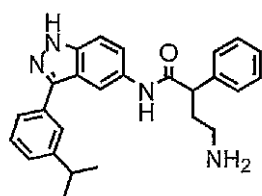
I-228

10

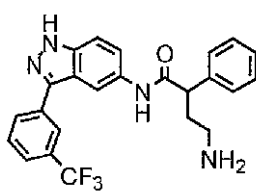
20

30

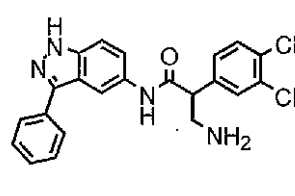
40



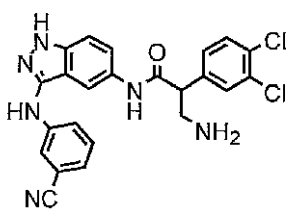
I-229



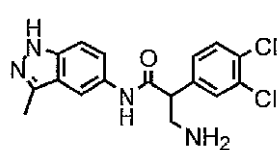
I-230



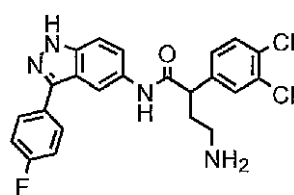
I-231



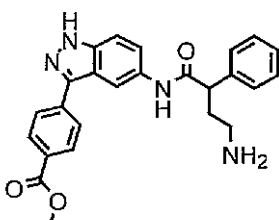
I-232



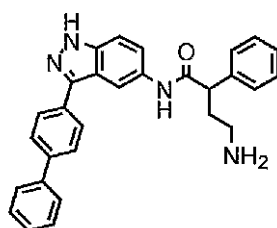
I-233



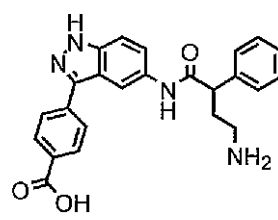
I-234



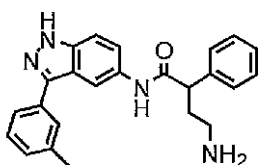
I-235



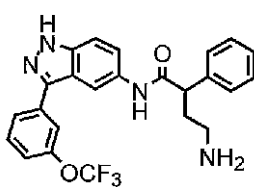
I-236



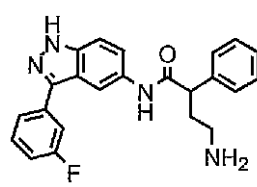
I-237



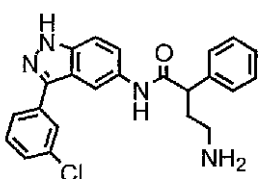
I-238



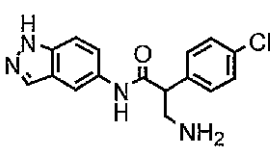
I-239



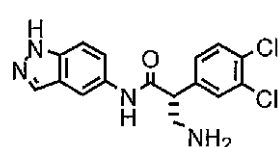
I-240



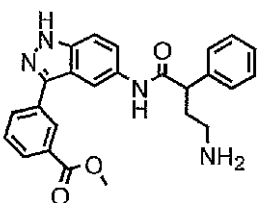
I-241



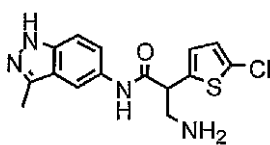
I-242



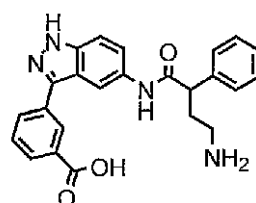
I-243



I-244



I-245

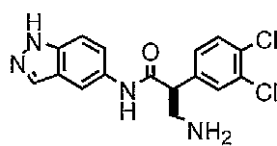


I-246

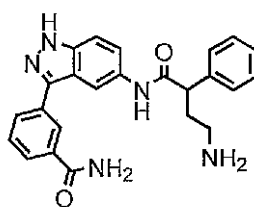
10

20

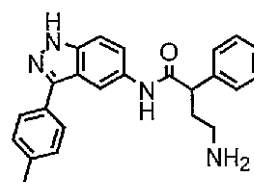
30



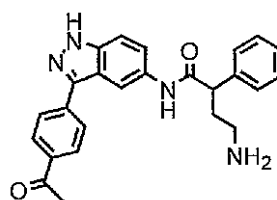
I-247



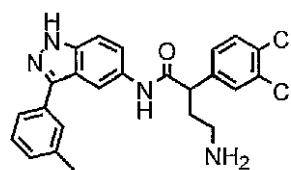
I-248



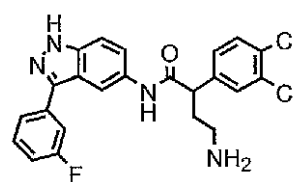
I-249



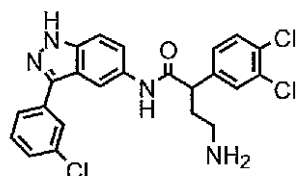
I-250



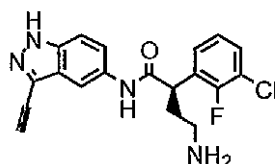
I-251



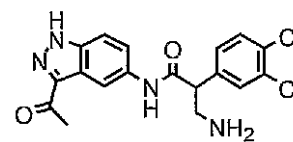
I-252



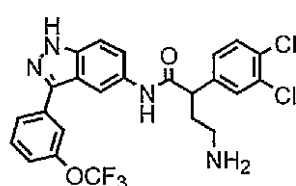
I-253



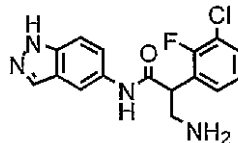
I-254



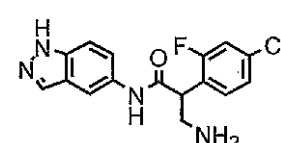
I-255



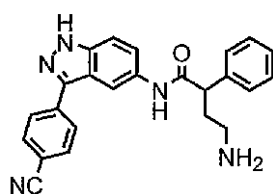
I-256



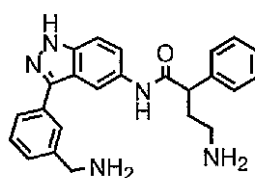
I-257



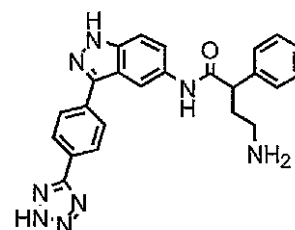
I-258



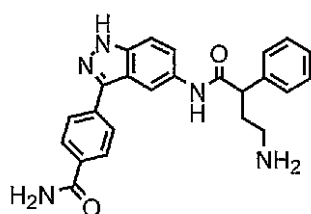
I-259



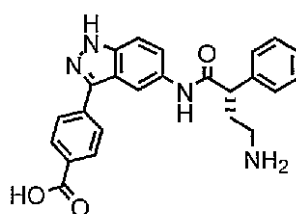
I-260



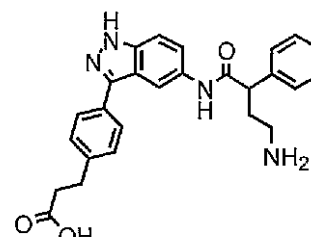
I-261



I-262



I-263



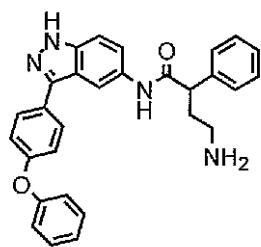
I-264

10

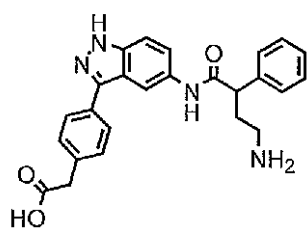
20

30

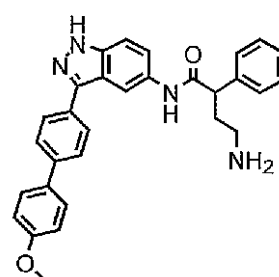
40



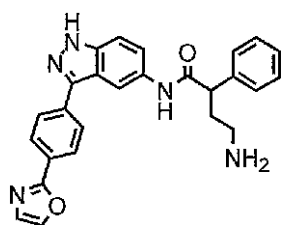
I-265



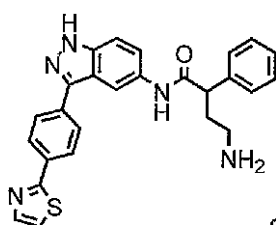
I-266



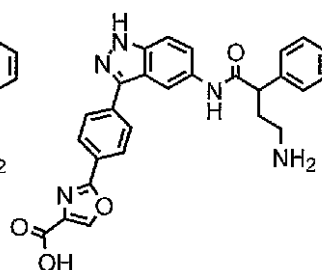
I-267



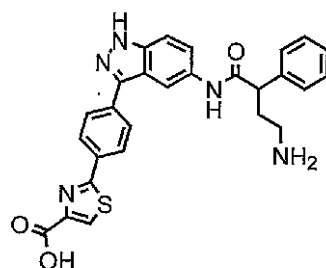
I-268



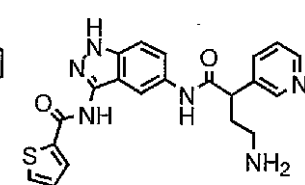
I-269



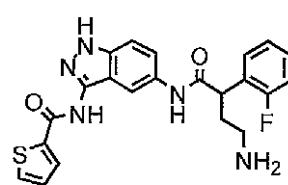
I-270



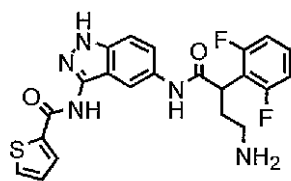
I-271



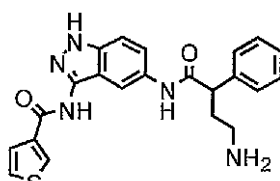
I-272



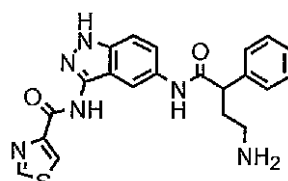
I-273



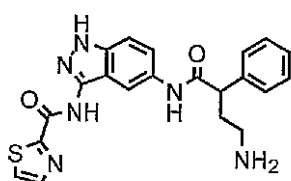
I-274



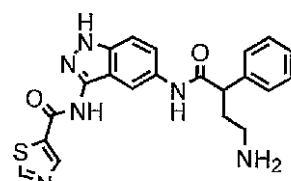
I-275



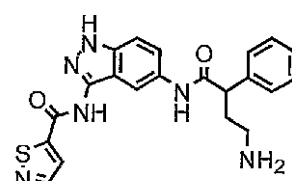
I-276



I-277



I-278

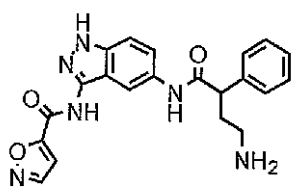


I-279

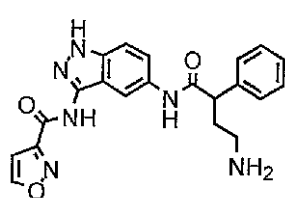
10

20

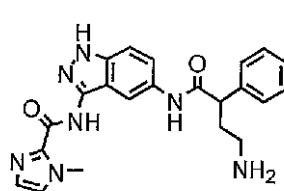
30



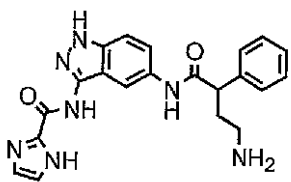
I-280



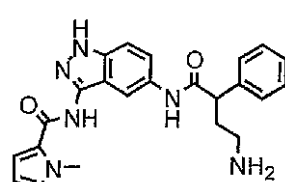
I-281



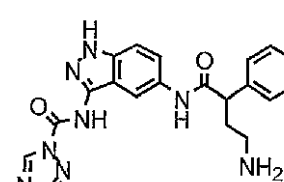
I-282



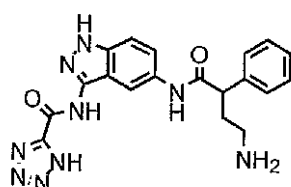
I-283



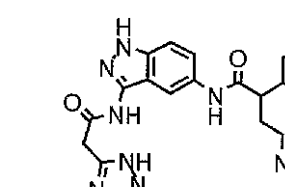
I-284



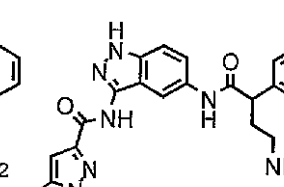
I-285



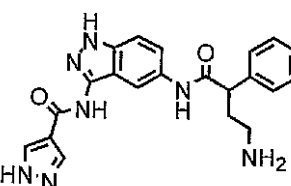
I-286



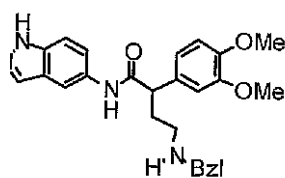
I-287



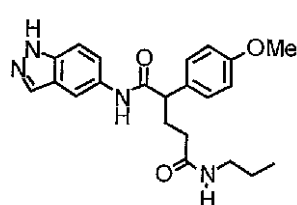
I-288



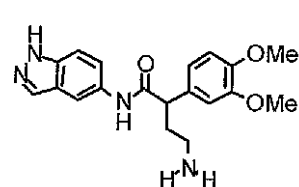
I-289



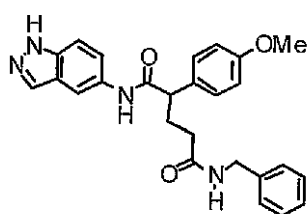
I-1000



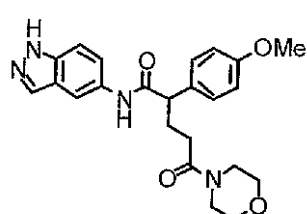
I-1001



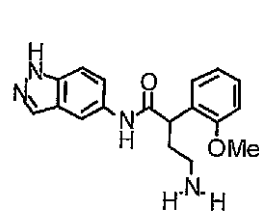
I-1002



I-1003



I-1004



I-1005

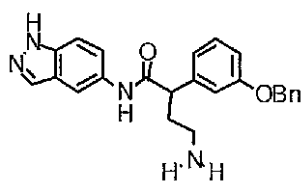
10

20

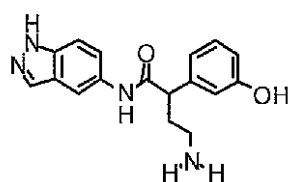
30

40

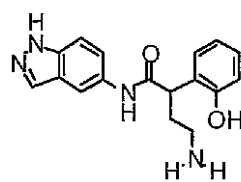




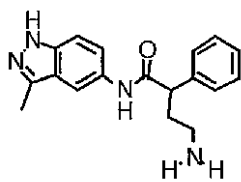
I-1006



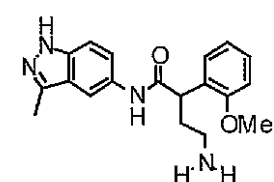
I-1007



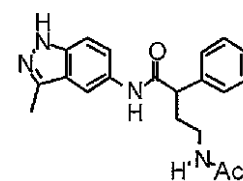
I-1008



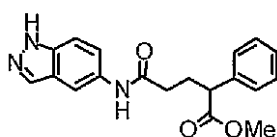
I-1009



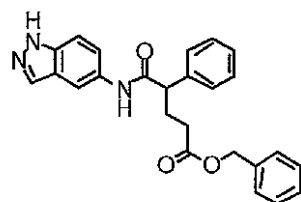
I-1010



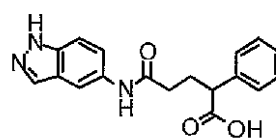
I-1011



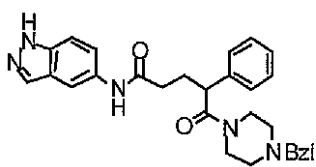
I-1012



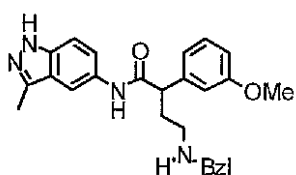
I-1013



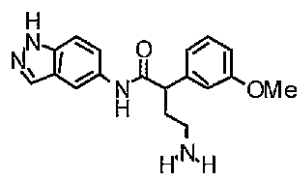
I-1014



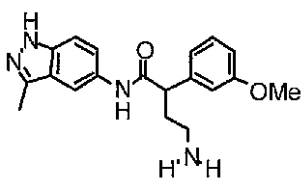
I-1015



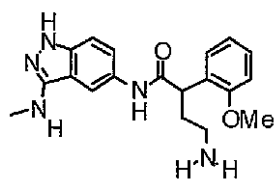
I-1016



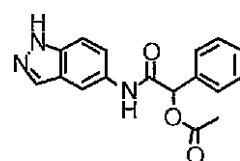
I-1017



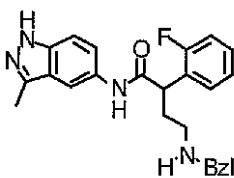
I-1018



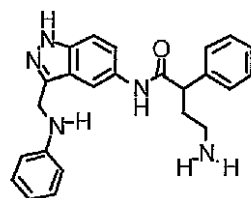
I-1019



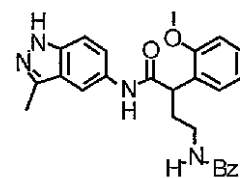
I-1020



I-1021



I-1022



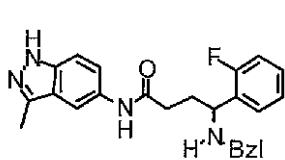
I-1023

10

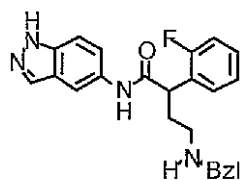
20

30

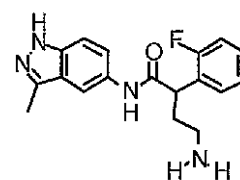
40



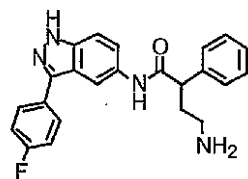
I-1024



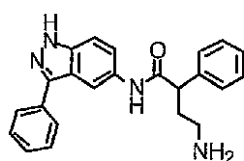
I-1025



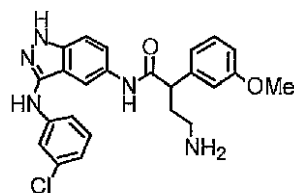
I-1026



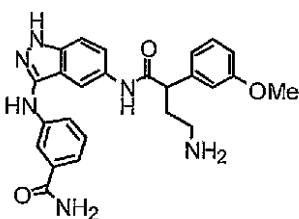
I-1027



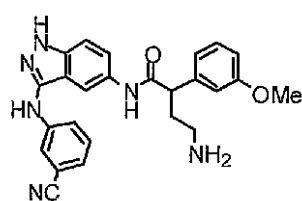
I-1028



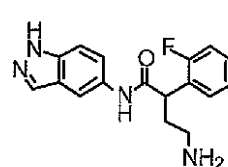
I-1029



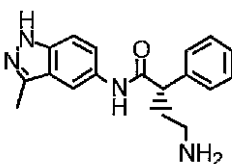
I-1030



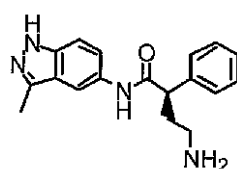
I-1031



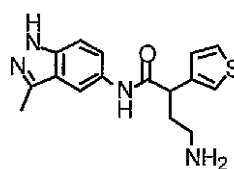
I-1032



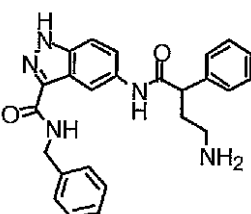
I-1033



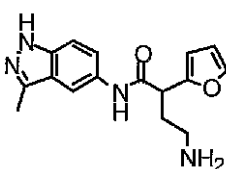
I-1034



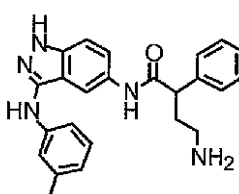
I-1035



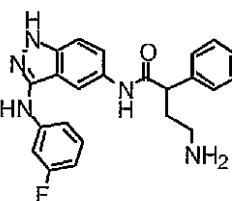
I-1036



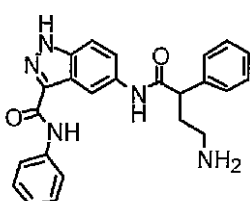
I-1037



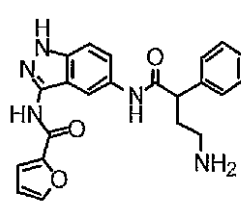
I-1038



I-1039



I-1040



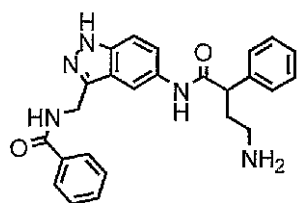
I-1041

10

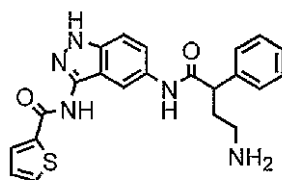
20

30

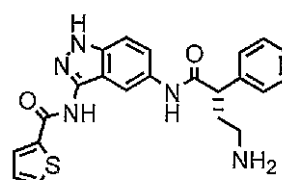
40



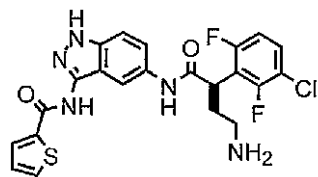
I-1042



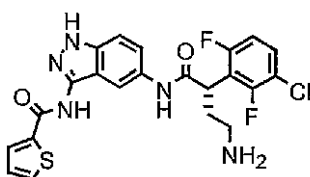
I-1043



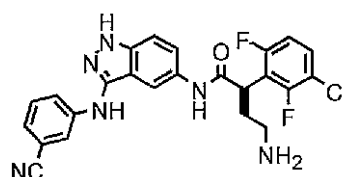
I-1044



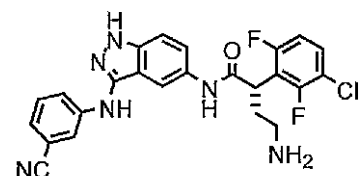
I-1045



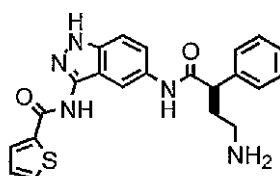
I-1046



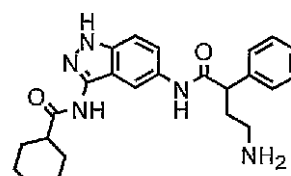
I-1047



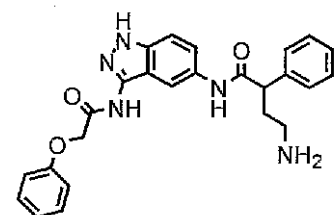
I-1048



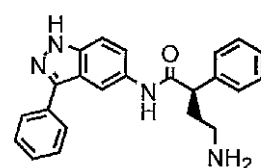
I-1049



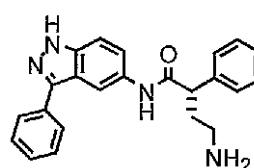
I-1050



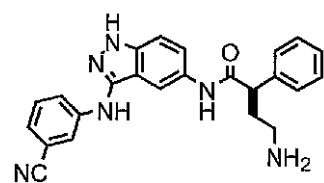
I-1051



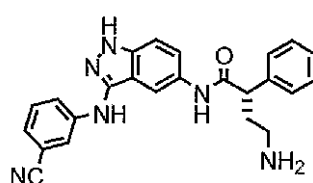
I-1052



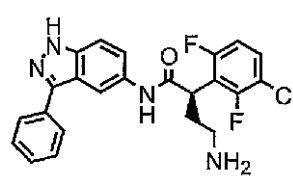
I-1053



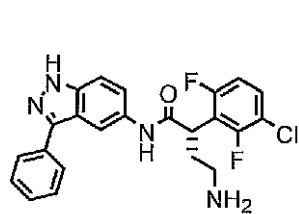
I-1054



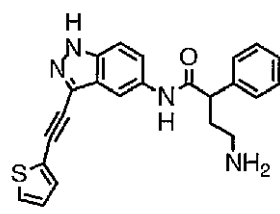
I-1055



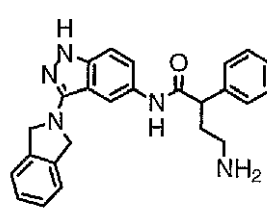
I-1056



I-1057



I-1058

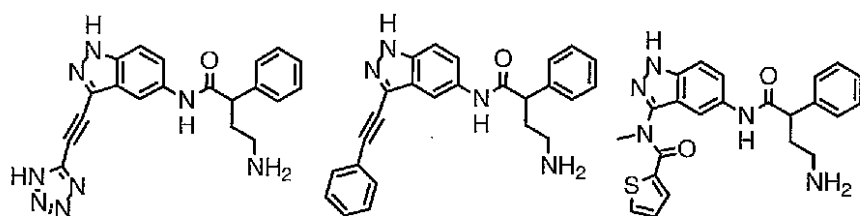


I-1059

10

20

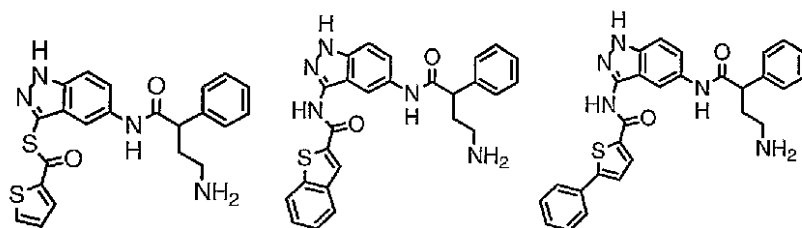
30



I-1060

I-1061

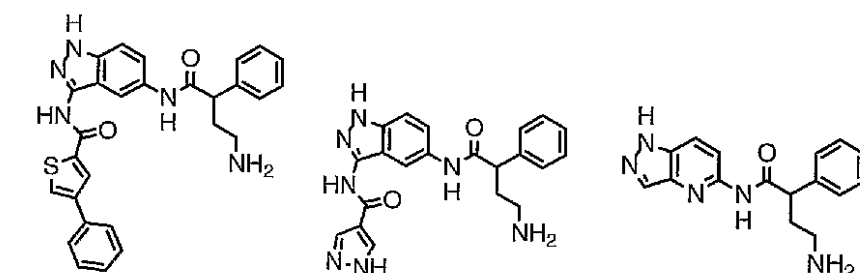
I-1062



I-1063

I-1064

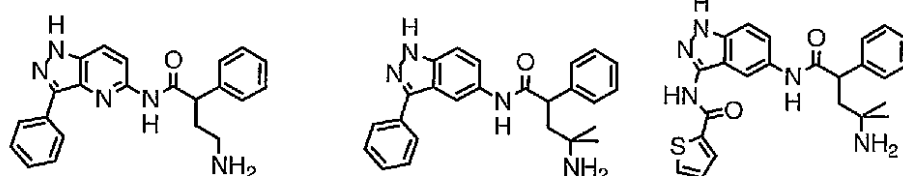
I-1065



I-1066

I-1067

I-1068



I-1069

I-1070

I-1071

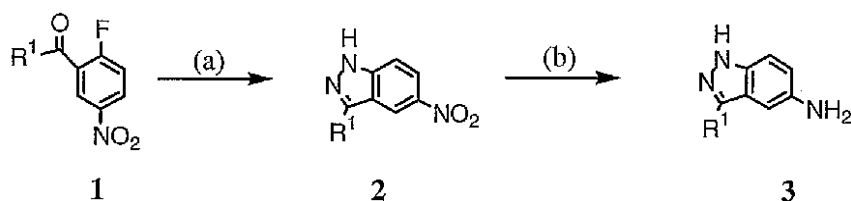
本発明の化合物は、本明細書中で記述した合成実施例により、また、当業者に公知の一般方法により、以下の図式 I ~ XVI I で図示したようにして、調製され得る。

【0105】

(図式 I)

【0106】

【化20】



1

2

3

試薬：(a)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ 、BuOH、還流；(b)  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 、BuOH、還流。

【0107】

上記図式 I は、アミノインダゾール化合物 3 (ここで、 $R^1$  は、水素以外のものである) を調製する一般方法を示す。 $R^1$  がアルキル基またはアリール基のとき、ニトロ-インダゾール化合物 2 は、Henke ら、J. Med. Chem., 1997, 40, 2706 で記述された方法と実質的に類似の方法により、調製され得る。工程 (b) においてニトロ基を化合物 3 に還元することは、Bellamy ら、Tetrahedron Lett. 50

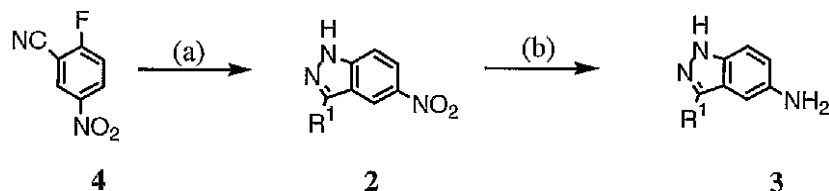
tt., 1984, 25, 839で記述された方法により、達成される。あるいは、化合物2のニトロ基の還元は、Boyerら、J. Chem. Res. Miniprint, 1990, 11, 2601で記述された方法と実質的に類似した方法により、Pd/Cの存在下にて、2を水素ガスで処理することにより、達成できる。化合物2のニトロ基の還元を達成する他の代替方法は、Leeら、Synthesis, 2001, 1, 81で記述された方法と実質的に類似した方法を使用した加水分解による。

【0108】

(図式II)

【0109】

【化21】



試薬：(a)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、BuOH、還流；(b)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、BuOH、還流。

【0110】

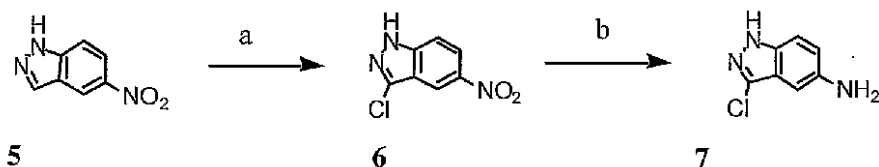
上記図式IIは、アミノインダゾール化合物3(ここで、 $\text{R}^1$ は、アミノ基またはアルキルアミノ基である)を調製する一般方法を示す。ニトロ-インダゾール化合物2は、Parnellら、J. Chem. Soc., 1959, 2363で記述された方法と実質的に類似の方法により、2-フルオロ-5-ニトロ-ベンズニトリル(1)から調製され得る。次いで、アミノ-インダゾール化合物3は、図式Iについて上で記述したようにして、化合物2から調製され得る。

【0111】

(図式III)

【0112】

【化22】



試薬：(a)  $\text{Cl}_2$ 、酢酸；(b)  $\text{H}_2$ 、Pd/C。

【0113】

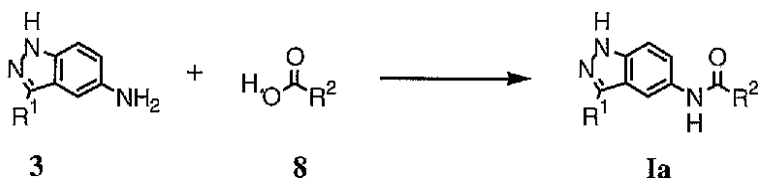
上記図式IIIは、式Iの化合物(ここで、 $\text{R}^1$ は、ハロゲンである)を調製する方法を示す。例えば、5-ニトロ-1H-インダゾール(5)は、v. Auwersら、Justus Liebig's Ann. Chem., 1927, 451, 295で記述された方法を使用して塩素化され得、3-クロロ-5-ニトロ-1H-インダゾール(6)が得られる。あるいは、ニトロインダゾール5をN-クロロスクシンイミドで処理して、3-クロロニトロインダゾール6を形成し得る。6を還元してアミノ化合物7を形成することは、Boyerら、J. Chem. Res. Miniprint, 1990, 11, 2601で記述された方法に従って、達成され得る。

【0114】

(図式IV)

【0115】

## 【化 2 3】



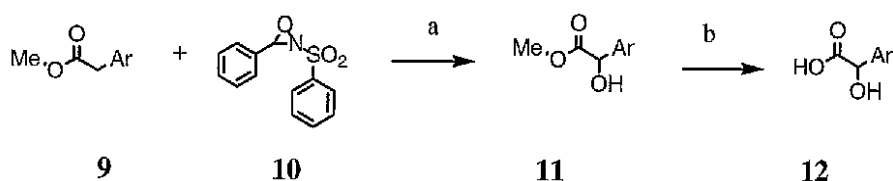
上記図式 I V は、式 I の化合物を調製する合成経路を概説する。出発物質であるアミノインダゾール 3 は、当該技術分野で公知の標準カップリング条件を使用してカルボン酸化合物 8 とカップリングされて、式 I の化合物を形成する。必要な場合、 $R^2$  の反応性官能基は、カップリング前に保護され得る。ある場合には、このカップリング反応の収率は、インダゾール環 NH を Boc 基で保護することにより、向上した。

## 【0 1 1 6】

(図式 V)

## 【0 1 1 7】

## 【化 2 4】



試薬：(a) KHMDS、THF、-78 ; (b) LiOH、MeOH、 $H_2O$ 。

## 【0 1 1 8】

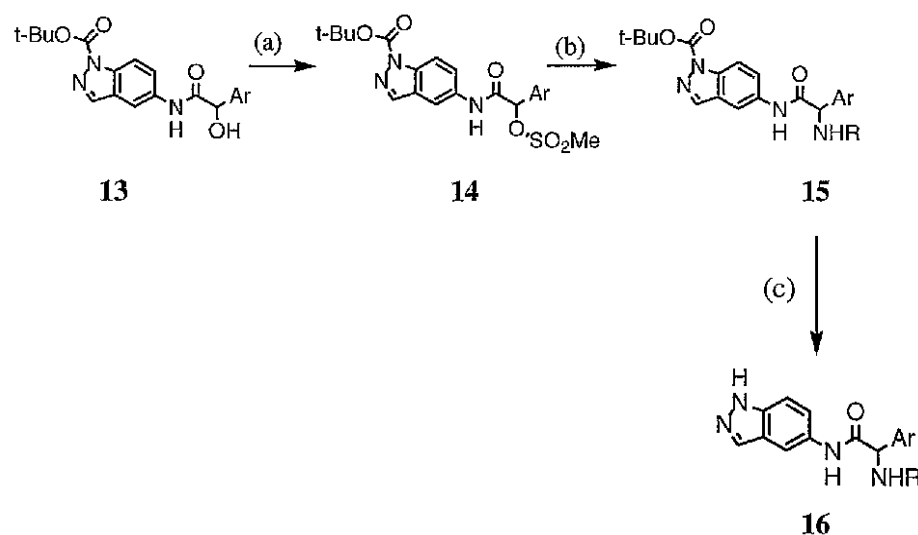
上記図式 V は、図式 I V で示した方法に従って式 I b の化合物（ここで、 $R^3$  は、OH である）を調製するのに使用した - ヒドロキシ酸 12 を調製する一般方法を示す。9 および 10 からの - ヒドロキシエステル化合物 11 の形成は、Hernandez ら、J. Org. Chem., 1995, 60, 2683 で記述された方法と実質的に類似の方法により、達成した。オキサジリジン試薬 10 は、Davies ら、J. Org. Chem., 1988, 53, 2087 により記述された手順に従って、調製できる。

## 【0 1 1 9】

(図式 V I)

## 【0 1 2 0】

## 【化 2 5】



試薬：(a) MsCl、ピリジン、THF ; (b) NHR、ピリジン、THF ; (c) TFA、 $CH_2Cl_2$ 。

## 【0 1 2 1】

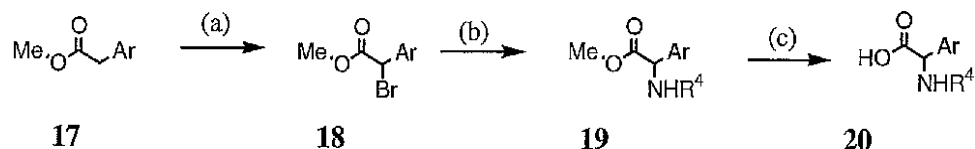
図式V I は、図式Vで上で記述したようにして、式I bの化合物（ここで、 $R^3$ は、水酸基である）から式I bの化合物（ここで、 $R^3$ は、種々のアミノ基である）を調製する一般方法を示す。化合物13を、THF中に、塩化メタンスルホニルおよびピリジンで処理して、メシル誘導体14が得られ得る。次いで、そのメシル基は、所望のアミノ基で置き換えられて、化合物15が得られ得る。そのBoc基を除去すると、化合物16が得られる。これらの工程の各々は、当業者に周知である。

【0122】

（図式V I I）

【0123】

【化26】



試薬：(a) NBS、 $h$ 、 $\text{CCl}_4$ ；(b) NHR、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、THF；(c) LiOH、THF、 $\text{H}_2\text{O}$ 。

【0124】

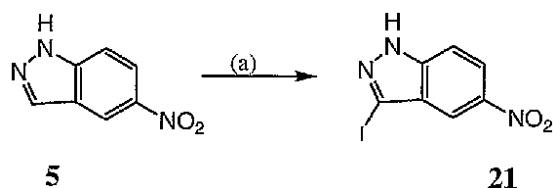
上記図式V I Iは、式I bの化合物（ここで、 $R^3$ は、アミノ基である）を調製するのに有用なカルボン酸中間体を調製する方法を示す。この方法は、式I bの化合物（ここで、 $R^3$ は、式 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{COT}_n\text{N}(\text{R}^4)_2$ または $\text{N}(\text{R})\text{T}_n\text{N}(\text{R}^4)_2$ の種々のアミノ基である）を調製するのに使用され得る。上記工程の各々は、当業者に周知である。次いで、カルボン酸化合物20は、図式I Vに従ってアミノ-インダゾールにカップリングされて、式I bの化合物が得られ得る。

【0125】

（図式V I I I）

【0126】

【化27】



試薬：(a)、 $\text{I}_2$ 、KOH、DMF、室温。

【0127】

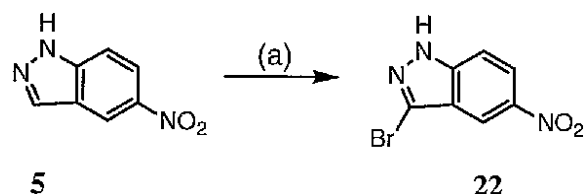
上記図式V I I Iは、公開されたPCT出願番号WO02/10137で記述された方法と実質的に類似の方法に従って、5-ニトロインダゾール（5）からの3-ヨード-5-ニトロインダゾール（21）の調製を示す。

【0128】

（図式I X）

【0129】

【化28】



試薬：(a)  $\text{Br}_2$ 、AcOH、還流。

【0130】

上記図式I Xは、Benchidimiら、J Het. Chem., 1979, 16, 1599で記述された方法と実質的に類似の方法により3-ブロモ-5-ニトロインダ

10

20

30

40

50

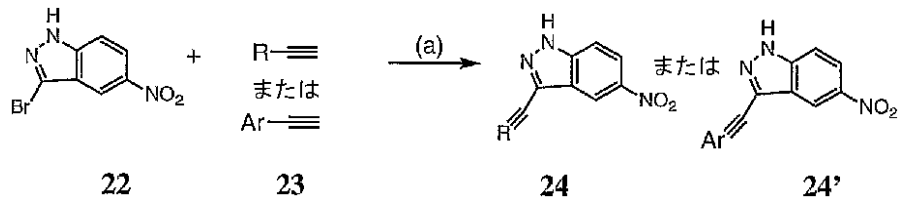
ゾールを調製する方法を示す。

【0131】

(図式IX)

【0132】

【化29】



10

試薬：(a)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $CuI$ 、 $Et_3N$ 、DMF、50。

【0133】

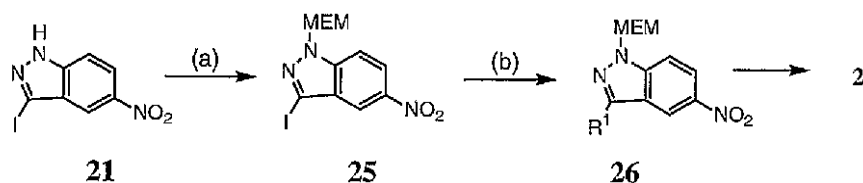
上記図式IXは、式Iの化合物(ここで、 $R^1$ は、アルキニル基である)を調製する一般方法を示す。プロモインダゾール(22)は、Sonogashiraカップリング方法により、プロピン(23)とカップリングされて、5-ニトロ-3-プロピ-1-イニル-1H-インダゾール(24)が得られる。当業者は、上記反応に種々のアルキンが受け入れられ、そして種々の式Iの化合物(ここで、 $R^1$ 基のT部分は、アルキニル基である)を調製するのに有用であることを認識する。

【0134】

(図式X)

【0135】

【化30】



試薬：(a) MEMCl、 $NaHMDS$ 、THF、室温；(b)  $RB(OH)_2$ 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、 $K_2PO_4$ 、DME、室温。

30

【0136】

上記図式Xは、ニトロインダゾール(2)を調製する代替方法を示す。ヨードインダゾール化合物21のNH-基は、保護され得る。そのMEM保護基の使用は、上で描写しているものの、当業者は、種々の保護基が上記反応に適切であることを認識する。他のアミノ保護基は、当該技術分野で周知であり、そしてProtecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, 1991(これは、John Wiley and Sonsにより出版された)で詳述されている。アミノ保護ヨードインダゾール(25)は、当該技術分野で周知のSuzukiカップリング方法を使用して、ボロン酸にカップリングされる。当業者は、このSuzukiカップリングにおいて、種々のボロン酸が使用され得、それにより、種々のインダゾール(26)(ここで、 $R^1$ は、アルキルまたはアリールである)が得られ得ることを認識する。

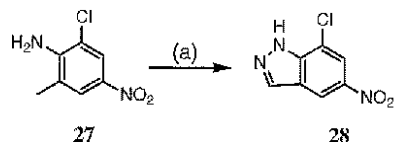
40

【0137】

(図式XI)

【0138】

【化31】



50



試薬：(a)  $\text{NaNO}_2$ 、 $\text{AcOH}$ 、還流。

【0139】

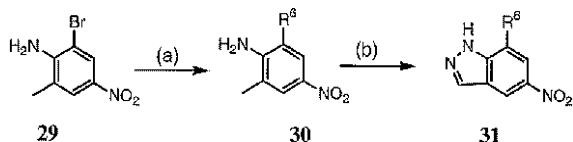
上記図式X I は、酢酸の存在下にて、2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミン (27) を硝酸ナトリウムで処理することにより、7 - クロロ - 5 - ニトロインダゾール (28) を調製する一般方法を示す。

【0140】

(図式X I I)

【0141】

【化32】



試薬：(a)  $\text{R}^6\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{DME}$ 、 $\text{aq. EtOH}$ ；(b)  $\text{NaNO}_2$ 、 $\text{AcOH}$ 、還流。

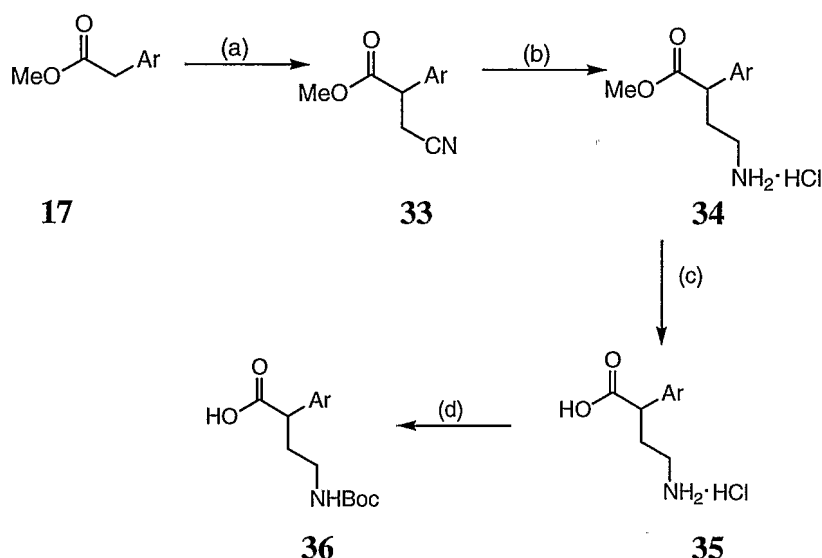
【0142】

上記図式X I I は、7 位で  $\text{R}^6$  置換基を有する式 I の化合物 (31) を調製する一般方法を示す。工程 (a) では、2 - ブロモ - 6 - メチル - 4 - ニトロ - フェニルアミン (29) は、Suzuki カップリング条件を使用して、ボロン酸とカップリングされて、中間体化合物 (30) が形成される。当業者は、上記反応には、種々のボロン酸が適当であり、そしてインダゾール環の 7 位で  $\text{R}^6$  置換基を有する式 I の種々の化合物 (31) を調製する際に有用であることを認識する。このインダゾール環は、工程 (b) にて、中間体 (30) を還流状態で硝酸ナトリウムおよび酢酸で処理することにより、形成される。

【0143】

【化33】

図式 XIV



試薬：(i)  $\text{LDA}$ 、-78 (ii)  $\text{ICH}_2\text{CN}$ 、-78 ~ 室温、 $\text{THF}$ ；(b)  $\text{H}_2$ 、 $\text{PtO}_2$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{MeOH}$ ；(c) 8M  $\text{HCl}$ 、還流；(d)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{aq. THF}$ 、室温。

【0144】

上記図式X I V は、式 I b の化合物 (ここで、 $\text{R}^3$  は、 $\text{T}_n\text{N}(\text{R}^4)_2$  である) を調製するのに有用な保護アミノ酸中間体 (36) を調製する一般方法を示す。シアノ化合物 (33) は、-78 でエステル (17) をリチウムジイソプロピルアミド ( $\text{LDA}$ ) で処理することに次いでヨードアセトニトリルを加えることにより、調製される。このニト

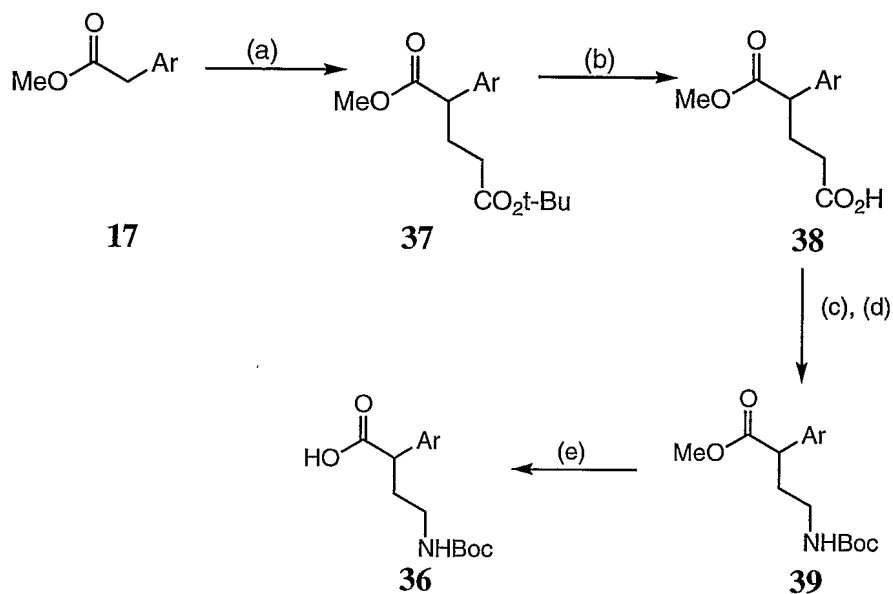
リルは、Pragerら、Aust. J. Chem., 1997, 50, 813で記述された方法と実質的に類似の方法により、白金触媒の存在下にて、水素を使用して、還元される。得られたアミン(34)は、加水分解されて、酸化合物35が形成される。次いで、そのアミノ基は、テトラヒドロフラン中にて、炭酸ナトリウム水溶液の存在下で、35をBOC-無水物で処理することにより、BOC基で保護される。他のアミノ保護基は、当該技術分野で周知であり、そしてProtecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 1991(これは、John Wiley and Sonsにより出版された)で詳述されている。

【0145】

10

【化34】

図式 XV



20

試薬：(a) アクリル酸 - tert - ブチル、 $\text{KO}^t\text{Bu}$ 、THF、-78 ~ 室温；  
(b) TFA、DCM；(c) DPPA、PhMe、室温；(d)  $^t\text{BuOH}$ 、 $\text{SnCl}_2$  (触媒)、80、(e)  $\text{LiOH}$ 、aq. THF。

30

【0146】

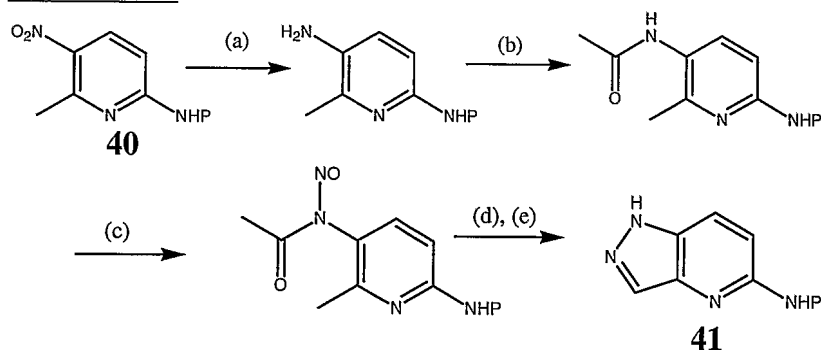
上記図式XVは、式Ibの化合物(ここで、 $\text{R}^3$ は、 $\text{T}_n(\text{R}^4)_2$ である)を調製するのに有用な保護アミノ酸中間体(36)を調製する代替方法を示す。アクリル酸 - tert - ブチルをエステル17のアニオンにマイケル付加すると、ジエステル37が得られる。化合物37のtert - ブチルエステルは、選択的に開裂されて、酸中間体38が得られる。次いで、モノエステル38は、ジフェニルホスホリルアジドおよびtert - ブタノールで連続的に処理されて、BOC - 保護アミノエステル39が得られる。エステルを加水分解すると、所望の保護アミノ酸中間体(36)が得られる。

40

【0147】

## 【化 3 5】

図式 XVI



10

試薬：(a)  $H_2$ 、Pd/C；(b)  $Ac_2O$ ；(c)  $NOCl$ ；(d) ベンゼン、還流；(e) KOH、エタノール、還流

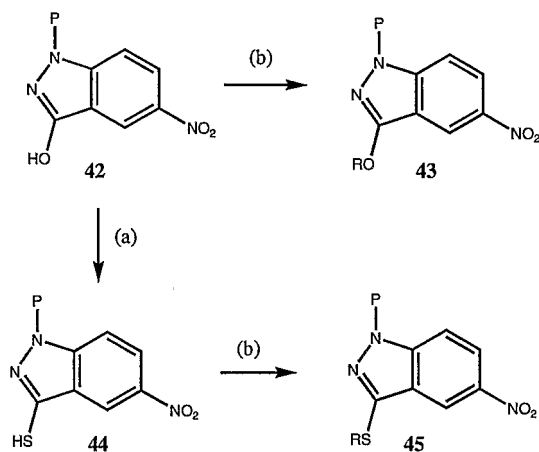
上記図式 XVI は、本発明の化合物（ここで、 $V^3$  は、N である）を調製する一般方法を示す。ピリドピラゾール 41 は、本発明の化合物（ここで、 $V^3$  は、N である）を調製するのに有用であり、Foster, H. E. ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1973, 2901 で記述された方法と実質的に類似の方法により、アミノ保護ピリジン化合物 40 から調製される。

## 【0148】

20

## 【化 3 6】

図式 XVII



30

試薬：(a)  $P_2S_5$ 、キシレン、還流；(b)  $NaNH_2$ 、 $RCI$

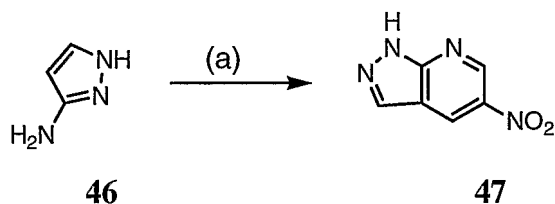
上記図式 XVII は、本発明の化合物（ここで、式 I の  $R^1$  基の T 部分のメチレン単位は、-O- または -S- のいずれかで置き換えられる）を調製するための一般方法を示す。インダゾール 42 の形成は、Pfannstiel, K. ら、Ber 1942, 75B、1096 および Vicente, J ら、Heterocycles, 1997, 45 (1), 129 で記述された手順と実質的に類似のした方法により、達成した。インダゾール 45 は、Kuroda, T らの JP 50130759 で概説された手順に従って、化合物 42 から合成した。

40

## 【0149】

## 【化 37】

図式 XVIII

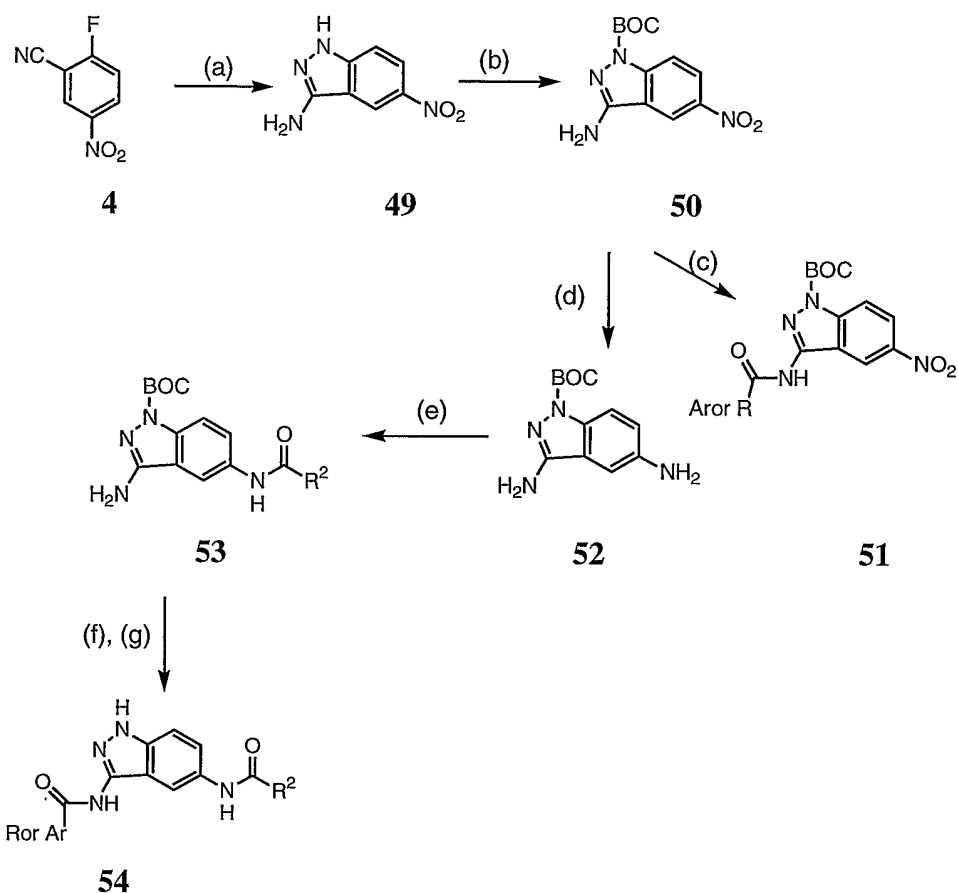


上記図式XVIIIは、Fanta, Org. Synth. Coll., 4, 844で記述された方法と実質的に類似の方法により、式Iの化合物(ここで、 $V^1$ は、窒素である)を調製するための一般図式を示す。

【0150】

## 【化 38】

図式 XIX



試薬: (a)  $N_2H \cdot H_2O$ 、BuOH、還流; (b)  $(Boc)_2O$ 、 $Et^iPr_2N$ 、DMAP(触媒)、THF、室温; (c)  $RC(O)Cl$ 、Py; (d)  $H_2$ 、Pd/C、MeOH、室温; (e)  $R_2CO_2H$ 、PyBrOP、DCM; (f)  $RC(O)Cl$ 、 $Et^iPr_2N$ 、DCM; (g) TFA、DCM。

【0151】

上記図式XVIIIは、本発明の化合物(ここで、 $R^1$ は、 $NH_2$ 、 $NHC(O)R$ または $NHC(O)Ar$ である)を調製するための合成経路を示す。ニトリル4は、ヒドラジンで処理されて、3-アミノインダゾール49が得られ得る。その環内窒素を選択的にBoc-保護することに続いて、その環外窒素をアシル化することにより、5-ニトロインダゾール51が得られる。このニトロ基は、水素化(図式III)により還元され得、得られたアミノ基は、図式IVのように、酸8でカップリングされる。あるいは、5-ニ

トロインダゾール 50 を水素化すると、3, 5 - ジアミノインダゾール 52 が得られる。酸 8 で選択的にアシル化すると、インダゾール 53 が生じ、これは、示したように精製されて、インダゾール 54 が得られる。使用した方法の全ては、当業者に公知である。

#### 【0152】

A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼの阻害剤として本発明で使用される化合物の活性は、当該技術分野で公知の方法に従って、インビトロ、インビボまたは細胞株にて、アッセイされ得る。インビトロアッセイには、活性化した A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K のリン酸化活性または A T P a s e 活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。別のインビトロアッセイは、その阻害剤が A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K に結合する性能を定量化する。阻害剤の結合は、その阻害剤を結合前に放射標識することにより、阻害剤 / A K T、阻害剤 / P K A、阻害剤 / P D K 1、阻害剤 / p 7 0 S 6 K または阻害剤 / R O C K 複合体を単離し、そして結合した放射標識の量を決定することにより、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、競合実験を実行することにより決定され得、この場合、化合物は、公知の放射性リガンドに結合した A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K とともにインキュベートされる。A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼの阻害剤として本発明で利用される化合物をアッセイする詳細な条件は、以下の実施例で示す。

10

#### 【0153】

他の実施態様によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体と、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルとを含有する組成物を提供する。本発明の組成物中での化合物の量は、生体試料または患者において、プロテインキナーゼ（特に、A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼ）を測定可能に阻害するのに有効な量である。好ましくは、本発明の組成物は、このような組成物が必要な患者に投与するために処方される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者に経口投与するために、処方される。

20

#### 【0154】

本明細書中で使用する「患者」との用語は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

#### 【0155】

「薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクル」との用語は、処方する化合物の薬理学的な活性を損なわない非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを意味する。本発明の組成物で使用され得る薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝剤物質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

#### 【0156】

本明細書中で使用する「測定可能に阻害する」との用語は、上記組成物および A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼを含有する試料と、上記組成物なしで A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K キナーゼを含有する等価試料との間の A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 K または R O C K 活性の測定可能な変化を意味する。

#### 【0157】

「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステル

50

または残留物を直接的または間接的のいずれかで提供できるものを意味する。本明細書中で使用する「それらの阻害活性代謝物または残留物」とは、その代謝物または残留物がまた、A K T、P K A、P D K 1、p 7 0 S 6 KまたはR O C Kファミリーキナーゼの阻害剤でもあることを意味する。

#### 【 0 1 5 8 】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、薬学的に受容可能な無機および有機の酸および塩基から誘導したものが挙げられる。適当な酸塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩 ( p a l m o a t e )、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートおよびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸 (例えば、シュウ酸) は、それ自体は薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製で、使用できる。

#### 【 0 1 5 9 】

適当な塩基から誘導した塩には、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよび  $N^+ (C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$  塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中で開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。このような四級化により、水溶性または油溶性または水分散性または油分散性の生成物を得ることができる。

#### 【 0 1 6 0 】

本発明の組成物は、経口的、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植したレザパを介して、投与できる。本明細書中で使用する「非経口的」との用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、病巣内および頭蓋内の注射方法または注入方法を含める。好ましくは、これらの組成物は、経口的、腹腔内または静脈内で投与される。本発明の組成物の無菌の注射可能な形状は、水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の方法に従って、処方できる。この無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に適当な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用できる受容可能な賦形剤および溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、従来、溶媒または懸濁媒体として、無菌の不揮発性油が使用されている。

#### 【 0 1 6 1 】

この目的には、いずれかの刺激の強くない不揮発性油が使用でき、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸 (例えば、オレイン酸) およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能なオイル (例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチレン化した型) と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤 (例えば、カルボキシメチルセルロース) または類似の分散剤 (これらは、乳濁液または懸濁液を含めた薬学的に受容可能な投薬形態を処方する際に、通例、使用される) を含有できる。他の通例使用される界面活性剤 (例えば、T w e e n s、S p a n s および他の乳化剤) またはバイオアベイラビリティ増強剤 (これらは、薬学的に受容可能な固体、液状または他の投薬形態を製造する際に、通例使用される) もまた、処方の目的のために、使用できる。

## 【0162】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、いずれかの経口的に適当な投薬形態（これには、カプセル、錠剤、および水性懸濁液および水性溶液が含まれるが、それらに限定されない）で、経口投与できる。経口用途のための錠剤の場合には、通常使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、典型的には、添加される。カプセル形状での経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用途に水性懸濁液が必要なとき、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましいなら、ある種の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤を添加してもよい。

## 【0163】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、直腸投与のための座剤の形状で投与され得る。これらは、この薬剤と、適当な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが、直腸温では液体であり、従って、直腸で融けて活性成分を放出する）と混合することにより、調製できる。このような物質には、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

## 【0164】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、治療の標的が局所的な適用により容易にアクセスされ得る領域または器官（目、皮膚または腸管下部の疾患を含めて）を含むとき、局所的に投与できる。これらの領域または器官のそれぞれに適当な局所製剤は、容易に調製される。

## 【0165】

腸管下部に対する局所適用は、直腸座剤処方物（上記）にて、または適当な浣腸処方物にて、行うことができる。局所的な経皮パッチもまた、使用され得る。

## 【0166】

局所的に適用するためには、この薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれ以上の担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適当な軟膏に、処方され得る。本発明の化合物の局所投与用の担体には、鉱油、白色鉱油、白色ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれ以上の薬学的に適当な担体に懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適当なローションまたはクリームに処方できる。適当な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0167】

眼科用途には、この薬学的に受容可能な組成物は、防腐剤（例えば、ベンジルアルコニウムクロライド）と共にまたはそれなしで、pHを調整した等張性滅菌生理食塩水の微細化懸濁液として、または、好ましくは、pHを調整した等張性滅菌生理食塩水の溶液として、処方できる。あるいは、眼科用途には、この薬学的に受容可能な組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）に処方され得る。

## 【0168】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、鼻エアロゾルまたは鼻吸入によってもまた投与され得る。そのような薬学的に受容可能な組成物は、製薬処方の技術分野で周知の技術に従って、調製され、生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フッ化炭化水素、および/または他の通常の可溶化剤または分散剤を使用して、調製され得る。

## 【0169】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与用に処方される。

## 【0170】

単一投与形態の組成物を製造するために担体物質と組み合わせられ得る本発明の化合物の

10

20

30

40

50

量は、治療する患者および特定の投与様式に依存して、変わる。好ましくは、これらの組成物は、これらの組成物を受ける患者に  $0.01 \sim 100 \text{ mg} / \text{体重 } 1 \text{ kg} / \text{日の間の投薬量の阻害剤が投与できるように、処方されるべきである。}$

【0171】

任意の特定の患者のための特定の投薬量および処置レジメンは、種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、処置する医師の判断、および処置される特定の疾患の重篤度を含む）に依存することが理解できるはずである。この組成物中の本発明の化合物の量はまた、その組成物中の特定の化合物に依存する。

【0172】

治療または予防する特定の状態または疾患に依存して、本発明の組成物中には、その状態を治療または予防するのに通常投与される追加治療薬もまた、存在し得る。本明細書中で使用する場合、特定の疾患または状態を治療または予防するのに通常投与される追加治療薬は、「治療する疾患または状態に相当である」として、知られている。

【0173】

例えば、増殖性疾患および癌を治療するために、化学療法薬または他の抗増殖薬が本発明の化合物と併用され得る。公知の化学療法薬の例には、Gleevec<sup>TM</sup>、アドリマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0174】

本発明の阻害剤がまた併用され得る薬剤の他の例には、アルツハイマー病の治療薬（例えば、Aricapt（登録商標）およびExelon（登録商標））；パーキンソン病の治療薬（例えば、L-DOPA / カルビドパ、エンタカボン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジルおよびアマンタジン）；多発性硬化症（MS）の治療薬（例えば、 $\beta$ -インターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）およびミトキサントロン）；喘息の治療薬（例えば、アルブテロールおよびSingulair（登録商標））；精神分裂病の治療薬（例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドール）；抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン）；免疫調節薬または免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネル遮断薬、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬）；心臓血管病の治療薬（例えば、 $\beta$ -遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬およびスタチン）；肝臓病の治療薬（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス薬）；血液疾患の治療薬（例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬および増殖因子）；および免疫不全疾患の治療薬（例えば、 $\gamma$ -グロブリン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0175】

本発明の組成物中に存在する追加治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含有する組成物で通常投与される量以下である。好ましくは、現在開示された組成物中の追加治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその治療薬を含有する組成物中で通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

【0176】

他の実施形態によれば、本発明は、生体試料において、AKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKキナーゼ活性を阻害する方法に関し、上記方法は、上記生体試料を、本発明の化合物または上記化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

10

20

30

40

50



好ましくは、この方法は、上記生体試料を、本明細書中上記のような本発明の好ましい化合物と接触させる工程を包含する。

【0177】

本明細書中で使用する「生体試料」との用語は、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得られる生検材料；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液またはそれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0178】

生体試料でのAKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的のために有用である。このような目的の例には、輸血、臓器移植、生体標本の保存および生物検定が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0179】

本発明の他の局面は、患者におけるAKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKが媒介する疾患を治療する方法に関し、上記方法は、それを必要としている患者に、本発明の化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。好ましい実施形態によれば、本発明は、式I'の化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を投与することに関する。さらに好ましい実施形態は、本明細書中上記のような式I'の好ましい化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を投与することに関する。

【0180】

他の局面によれば、本発明は、患者におけるAKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKが媒介する疾患を治療する方法に関し、上記方法は、それを必要としている患者に、式IIa、IIbまたはVの化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。他の実施形態によれば、上記方法は、それを必要としている患者に、本明細書中上記のような式IIa、IIbまたはVの好ましい化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

20

【0181】

他の局面によれば、本発明は、患者におけるAKT、PKA、PDK1、p70S6KまたはROCKが媒介する疾患を治療する方法に関し、上記方法は、それを必要としている患者に、式IIIまたはIVの化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。他の実施形態によれば、上記方法は、それを必要としている患者に、本明細書中上記のような式IIIまたはIVの好ましい化合物または上記化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

30

【0182】

他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるAKTが媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0183】

本明細書中で使用する「AKTが媒介する状態」または「疾患」とは、AKTが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「AKTが媒介する状態」または「疾患」との用語はまた、AKT阻害剤で治療することにより緩和される疾患または状態を意味する。AKTが媒介する疾患または状態には、増殖障害、癌、心臓血管病、慢性関節リウマチおよび神経変性障害が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、上記癌は、膵臓癌、前立腺癌または卵巣癌から選択される。

40

【0184】

他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるPKAが媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0185】

50

本明細書中で使用する「P K Aが媒介する状態」または「疾患」とは、P K Aが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「P K Aが媒介する状態」または「疾患」との用語はまた、P K A阻害剤で治療することにより緩和される疾患または状態を意味する。P K Aが媒介する疾患または状態には、増殖障害および癌が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるP D K 1が媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

【0186】

他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるP D K 1が媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

10

【0187】

本明細書中で使用する「P D K - 1が媒介する状態」または「疾患」とは、P D K - 1が一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「P D K - 1が媒介する状態」または「疾患」との用語はまた、P D K - 1阻害剤で治療することにより緩和される疾患または状態を意味する。P D K - 1が媒介する疾患または状態には、増殖障害および癌が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、上記癌は、膵臓癌、前立腺癌または卵巣癌から選択される。

【0188】

他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるp 7 0 S 6 Kが媒介する疾患または状態を治療するかその症状を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

20

【0189】

本明細書中で使用する「p 7 0 S 6 Kが媒介する状態」または「疾患」とは、p 7 0 S 6 Kが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「p 7 0 S 6 Kが媒介する状態」または「疾患」との用語はまた、p 7 0 S 6 K阻害剤で治療することにより緩和される疾患または状態を意味する。p 7 0 S 6 Kが媒介する疾患または状態には、増殖障害（例えば、癌）および結節硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

他の実施形態によれば、本発明は、患者におけるR O C Kが媒介する疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本発明の組成物を投与する工程を包含する。

30

【0191】

本明細書中で使用する「R O C Kが媒介する状態」または「疾患」とは、R O C Kが一定の役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。「R O C Kが媒介する状態」または「疾患」との用語はまた、R O C K阻害剤で治療することにより緩和される疾患または状態を意味する。このような状態には、高血圧症、狭心症、脳血管収縮、喘息、末梢循環障害、早産、癌、動脈硬化症、攣縮、網膜症、炎症障害、自己免疫障害、エイズおよび骨粗鬆症が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0192】

他の実施形態によれば、本発明は、増殖障害、心臓病、炎症障害、自己免疫障害、ウイルス病または骨障害から選択される疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法に関し、ここで、上記方法は、本発明の化合物の有効量を投与する工程を包含する。好ましくは、上記方法は、本発明の好ましい化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0193】

好ましい実施形態によれば、本発明は、癌、慢性関節リウマチ、喘息、H I V、狭心症、末梢循環障害、高血圧症、動脈硬化症または骨粗鬆症から選択される疾患または状態を治療するかその重篤度を軽減する方法を提供する。

【0194】

50

好ましくは、本発明は、癌を治療するかその重篤度を軽減する方法に関する。

【0195】

さらに好ましくは、本発明は、脳腫瘍（神経膠腫）、乳癌、結腸癌、頭部および頸部の癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、または甲状腺癌から選択される癌を治療するかその重篤度を軽減する方法に関する。

【0196】

最も好ましくは、本発明は、膵臓癌、前立腺癌または卵巣癌を治療するかその症状を軽減する方法に関する。

【0197】

代替実施形態では、追加治療剤を含有しない組成物を利用する本発明の方法は、前記患者に、追加治療剤を別々に投与する追加工程を包含する。これらの追加治療剤は、別々に投与されるとき、本発明の組成物の投与前、投与と連続して、または投与後、投与され得る。

10

【0198】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な組成物はまた、移植可能医療用具（例えば、補綴物、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテル）を被覆する組成物に組み込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（傷害後に血管壁が再び狭くなること）を克服するのに使用されている。しかしながら、ステントまたは他の移植可能装置を使用している患者は、血餅の形成または血小板の活性化というリスクがある。これらの好ましくない影響は、その装置を、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物で予め被覆することにより、防止または軽減され得る。適当な被覆および被覆した移植可能装置の一般的な作製は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号で記述されている。これらの被覆には、典型的には、生体適合性高分子材料（例えば、ヒドロゲル重合体、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニルおよびそれらの混合物）がある。これらの被覆は、必要に応じて、その組成物にて制御した放出特性を与えるために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの適当なトップコートにより、さらに覆われ得る。本発明の化合物で被覆される移植可能装置は、本発明の他の実施形態である。

20

【0199】

本明細書中に記載された発明がさらに十分に理解され得るために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示の目的だけのものであり、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではないことが理解できるはずである。

30

【実施例】

【0200】

（合成実施例）

本明細書中で使用する「 $R_t$ （分）」との用語は、その化合物に関連したHPLC保持時間（分）に関する。特に明記しない限り、報告された保持時間を得るのに使用されるHPLC方法は、以下の通りである：

カラム：X Terra C8カラム、4.6 × 150 mm

40

勾配：0 ~ 100% アセトニトリル + メタノール 60 : 40 (20 mM トリスリン酸)

流速：1.51 mL / 分

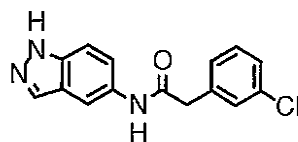
検出：225 nm。

【0201】

（実施例1）

【0202】

## 【化 3 9】



I-6

2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - アセトアミド ( I - 6 ) : 5 - アミノインダゾール ( 1 m m o l )、H O B t ( 1 m m o l ) および 3 - クロロフェニル酢酸 ( 1 . 1 m m o l ) の D M F ( 4 m L ) 溶液に、N - メチルモルホリン ( 1 . 1 m m o l ) を加えた。10 分間攪拌した後、E D C ・ H C l ( 1 . 1 m m o l ) を加え、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物を濃縮し、その残留物を、25 m L / 分で、10 分間にわたって、逆相分取 H P L C [ W a t e r s D e l t a - P a k C 1 8、15  $\mu$  M、100 A カラム、勾配 10 % ~ 100 % B ( 溶媒 A : 水中の 0 . 05 % T F A ; 溶媒 B : C H <sub>3</sub> C N ) で精製して、化合物 I - 6 ( 79 m g、42 % ) を得た。

## 【 0 2 0 3 】

## 【化 4 0】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.68

(2H, s), 7.12-7.73 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.97 (1H, bs); MS (ES<sup>+</sup>): m/e= (M+H) 286.

## ( 実施例 2 )

本発明者らは、実施例 1 で記述した方法と実質的に類似した方法により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特徴付けデータは、以下の表 2 で要約するが、これには、H P L C データ、L C / M S ( 実測 ) データおよび <sup>1</sup> H N M R データが挙げられる。

## 【 0 2 0 4 】

<sup>1</sup> H N M R データは、以下の表 2 で要約し、ここで、<sup>1</sup> H N M R データは、特に明記しない限り、重水素化 D M S O 中にて、400 M H z で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

## 【 0 2 0 5 】

( 表 2 . 式 I の選択した化合物の特徴付けデータ )

## 【 0 2 0 6 】

## 【化 4 1】

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
1	-	-	6.65	2.61-2.67 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.27-7.29 (4H, m), 7.37 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.89 (1H, s), 12.95 (1H, brs).

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
2		320	7.90	3.8 (2H, s), 7.3-7.7 (6H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.3 (1H, s), 13.0 (1H, s)
3		295	6.90	3.4 (3H, s), 3.5 (2H, m), 6.7 (2H, d), 7.2 (2H, d), 7.4 (2H, q), 8.1 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s).
4		286	7.17	3.85 (2H, s), 7.29-7.49 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.20 (1H, s), 13.00 (1H, brs).
5		286	7.48	3.66 (2H, s), 7.36-7.49 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.18 (1H, s), 13.00 (1H, brs).
7		268	6.25	3.61 (2H, s), 6.75-6.81 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.15 (1H, m), 7.44-7.45 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.54 (1H, s), 10.06 (1H, s), 13.00 (1H, brs).
8		268	5.75	4.54 (2H, s), 6.63 (1H, d), 6.76 (2H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.12 (1H, s), 13.00 (1H, brs).
9		268	5.51	3.51 (2H, s), 6.68 (2H, d), 7.14 (2H, d), 7.42-7.45 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.06 (1H, s), 12.96 (1H, brs).
10		302	7.67	4.16 (2H, s), 7.46-7.57 (6H, m), 7.85 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.17 (1H, d), 10.33 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
11		302	7.76	3.83 (2H, s), 7.46-7.54 (5H, m), 7.85-9.0 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
12		352	8.39	3.7 (2H, s), 7.3-7.6 (4H, m), 7.7 (2H, d), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.3 (1H, s), 13.0 (1H, s).
13		344	8.10	3.7 (2H, s), 6.8 (1H, d), 6.9 (2H, d), 7.0-7.5 (8H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s).
14		358	8.14	3.7 (2H, s), 5.1 (2H, s), 6.9 (1H, dt), 7.0 (1H, d), 7.2-7.5 (9H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s).
15		344	8.21	3.6 (2H, s), 7.0 (4H, d), 7.1 (1H, t), 7.3-7.5 (6H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.2 (1H, s), 13.0 (1H, s).
16		321	7.99	3.69 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.55-7.62 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.98 (1H, s)
17		288	7.20	3.67 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
18		288	7.23	3.71 (1H, s), 7.07-7.13 (3H, m), 7.40 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.19 (1H, s), 12.98 (1H, brs).

10

20

30

40

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
19		304	7.57	3.68 (2H, s), 7.36-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, d), 7.56 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
20		304	7.41	3.7 (2H, s), 7.3 (1H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.2 (1H, s), 13.1 (1H, s)
21		296	6.67	3.6 (2H, s), 6.0 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.2 (1H, s), 13.0 (1H, bs)
22		356, 354	8.13	3.5 (2H, s), 7.3-7.5 (2H, q), 7.7 (2H, dd), 7.8 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.4 (1H, s), 13.0 (1H, s).
23		253	5.40	3.71 (2H, s), 7.36-7.49 (3H, m), 7.75 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.23 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
24		291	6.88	3.74 (2H, s), 6.98 (1H, t), 7.07 (1H, t), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.44-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.91 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).
25		308	7.90	3.94 (2H, s), 7.38-7.47 (4H, m), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s), 10.29 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
26		258	6.67	3.66 (2H, s), 7.11 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.42-7.50 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
27		258	7.90	3.87 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
28		244	7.49	1.16-1.23 (2H, m), 1.51-1.61 (4H, m), 1.74-1.76 (2H, m), 2.23-2.31 (3H, m), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.83 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
29		258	8.00	0.96-1.02 (2H, m), 1.12-1.24 (3H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 2.18 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.83 (1H, s), 12.95 (1H, brs).
30		272	8.47	1.18-1.26 (2H, m), 1.39-1.72 (12H, m), 2.01 (1H, m), 2.22 (2H, d), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
31		268	6.02	5.11 (1H, m), 6.41 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.45-7.58 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.93 (1H, s), 12.97 (1H, brs).

10

20

30

40

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
32		268	6.02	5.11(1H, m), 6.41 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.45-7.58 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.93 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
33		310	6.93	2.17 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.38-7.49 (5H, m), 7.57 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.33 (1H, s), 12.99 (1H, brs).
34		286	6.29	5.12 (1H, m), 6.47 (1H, m), 7.19 (2H, t), 7.45 (1H, d), 7.54-7.58 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.95 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
35		302	6.95	5.14 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.54-7.56 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.56 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
36		336	7.46	5.24 (1H, m), 6.67 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.72-7.75 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
37		347	7.07	5.11 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.44-7.57 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.96 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
38		298	5.97	3.73 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, m), 8.00 *1H, s), 8.15 (1H, s), 9.88 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
39		302	6.33	5.48 (1H, m), 6.64 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.05 (1H, s), 12.99 (1H, brs).
40		302	6.91	5.15 (1H,d), 6.59 (1H,d), 7.35-7.56 (6H,m), 7.94 (1H,s), 8.00 (1H,s), 9.86 (1H,s), 12.98 (1H,s)
41		314	4.99	3.73 (3H, s), 4.95 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.88 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.83 (1H, s), 12.97 (1H, brs).
42		304	6.72	5.15 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.13 (1H, S), 9.97 (1H, S), 12.98 (1H, S).
43		304	6.78	5.18 (1H, m), 6.71 (1H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.99 (1H, s), 12.99 (1H, brs).
44		307	5.85	5.35 (1H, d), 6.07 (1H, d), 7.01-7.08 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.01 (1H, d), 12.96 (1H, s).

10

20

30

40

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
45		318	7.15	5.30 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.44-7.59 (4H, m), 7.69 (1H, d), 7.89-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.97 (1H, s).
46		367	8.14	1.40 (9H,s), 5.37 (1H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.46-7.52 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
47		367	8.14	1.40 (9H,s), 5.37 (1H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.46-7.52 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.25 (1H, s), 12.98 (1H, brs).
48		267	5.80	5.07 (1H, brs), 7.37 (1H, d), 7.44-7.53 (4H, m), 7.60 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.73 (3H, brs), 10.58 (1H, s), 13.06 (1H, brs). TFA salt
49		267	5.80	5.07 (1H, brs), 7.37 (1H, d), 7.44-7.53 (4H, m), 7.60 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.73 (3H, brs), 10.58 (1H, s), 13.06 (1H, brs). TFA salt
50		301	6.71	5.1 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.45-7.65 (5H, m), 8.10 (2H, d), 8.8 (3H, bs), 10.6 (1H, bs), 13.1 (1H, bs) TFA salt
51		301	6.69	5.13 (1H,s), 7.36 (1H,d), 7.51-7.55 (4H,m), 7.56 (1H,s), 7.72 (1H,s), 8.06-8.13 (1H,m), 8.78 (3H, brs), 10.62 (1H,s), 13.08 (1H,s) TFA salt
52		347	6.78	3.61 (2H, br s), 4.60 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.41 (4H, br m), 7.60 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.16(1H, s), 10.11 (1H, br s), 12.95 (1H, s). TFA salt
53		335	7.19	3.10 (2H, br s), 4.68 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.59 (2H, br m), 7.75 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.16(1H, s), 10.18 (1H, br s), 12.99 (1H, s). TFA salt
54		335	7.39	5.16 (1H,s), 7.36 (1H,d), 7.51-7.58 (2H,m), 7.81 (1H,d), 7.88 (1H,s), 8.06 (2H,m), 8.78 (3H, brs), 10.60 (1H,s), 13.08 (1H,brs) TFA salt
55		319	6.93	5.19 (1H,s), 7.37 (1H,d), 7.51-7.61 (3H,m), 7.85 (1H, m), 8.06-8.10 (2H,m), 8.83 (3H, brs), 10.60 (1H,s), 13.15 (1H, brs) TFA salt
56		M-H 304	5.54	-
57		279	6.70	.7 (2H, AB quartet), 5.6 (1H, s), 7.4-7.7 (6H, m), 8.10 (2H, s), 9.5 (1H, bs), 10.2 (1H, bs), 11.05 (1H, s), 13.1 (0.5H,bs) TFA salt
58		317	6.93	5.30 (1H, d), 7.40-7.45 (1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.89-7.93 (2H, m), 7.99 (2H, s), 8.05-8.1 (2H, m), 8.95 (2H, s), 10.75 (1H, s), 13.0 (1H, br s). TFA salt
76		316	7.22	2.42 (3H, s), 5.14 (1H, m), 6.57 (1H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.95 (1H, s), 12.55 (1H, brs).

10

20

30

40



化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
77		333	7.17	2.45 (3H, s), 5.15 (1H, brs), 7.37 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.61 (2H, m) 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.76 (3H, brs), 10.58 (1H, s), 12.66 (1H, s) TFA salt
78		336	7.80	5.16 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.67 (1H, m), 8.14 (1H, s), 10.14 (1H, s), 13.23 (1H, s)
79		330	7.55	1.28 (3H, t), 2.85 (2H, q), 5.14 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.35-7.42 (3H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.95 (1H, s), 12.55 (1H, s).
80		344	7.91	1.33 (6H, d), 3.25 (1H, sep), 5.14 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.37-7.42 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.54-7.59 (2H, m), 8.17 (1H, s), 9.95 (1H, s), 12.51 (1H, s).
81		378	8.30	5.15 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.36-7.42 (3H, m), 7.52-7.54 (4H, m), 7.60 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.91 (2H, d), 8.52 (1H, s), 10.09 (1H, s), 13.19 (1H, s).
82		301	6.87	3.65 (2H, s), 5.25 (2H, brs), 7.16 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.32-7.37 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.94 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.29 (1H, brs).
83		336	7.54	3.66 (2H, s), 5.24 (2H, brs), 7.15 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.94 (1H, s), 10.06 (1H, s) < 11.29 (1H, brs).
84		282	6.15	3.56-3.58 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.07-4.09 (1H, m), 4.96 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.95 (1H, brs).
85		336, 334	7.13	3.6 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.00 (1H, m), 5.01 (1H, bs), 7.35-7.4 (3H, m), 7.47 (1H, d), 7.6 (1H, d), 8.0 (1H, s), 8.15 (1H, s), 10.18 (1H, s)
86		266	7.23	1.4 (3H, d), 3.8 (1H, q), 7.2-7.5 (7H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s)
87		370	8.07	1.5 (3H, d), 3.9 (1H, q), 7.3-7.7 (10H, m), 7.8 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.2 (1H, s), 13.0 (1H, s).
88		320	8.68	0.8-1.9 (9H, m), 2.6 (1H, m), 7.2-7.5 (7H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s)

10

20

30

化合物番号	I-	M+1 (実測)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
89		328	8.29	5.1 (1H, s), 7.2-7.5 (12H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.4 (1H, s), 13.1 (1H, s)
90		292	6.09	2.9 (2H, d), 4.45 (1H, t), 7.4-7.5 (3H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, d), 10.6 (1H, s), 13.0 (1H, s).
91		317	7.7	2.7 (2H, t), 4.3 (2H, t), 7.0 (2H, d), 7.3-7.5 (4H, m), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s).
92		280	7.5	1.87 (2H, q), 2.3 (2H, t), 2.6 (2H, t), 7.1-7.3 (5H, m), 7.4-7.5 (2H, q), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s), 9.9 (1H, s), 13.0 (1H, s).
93		304	7.45	3.7 (2H, s), 7.2 (1H, t), 7.3-7.6 (4H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s), 10.3 (1H, s), 13.0 (1H, s).
94		362, 360	7.68	3.6 (2H, s), 3.8 (3H, s), 7.0 (1H, t), 7.4-7.5 (4H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s), 10.1 (1H, s), 13.0 (1H, s).
95		351, 349	7.46	3.07 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.15 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8.0Hz), 7.34 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53 (2H, m), 7.60 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=7.45Hz), 8.30 (3H, br s), 10.46 (1H, s), 13.09 (1H, s) TFA salt
96		351, 349	7.46	3.08 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.16 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8.4Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (2H, m), 7.69 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=6.6Hz), 8.25 (3H, br s), 10.46 (1H, s), 13.09 (1H, s). TFA salt

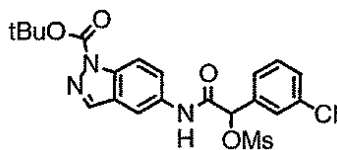
10

20

(実施例3)

【0207】

【化42】



30

5 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - メタンスルホニルオキシ - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル : S . J . Brickner の WO 9 0 0 2 7 4 4 により概説された手順に従って、5 - アミノ - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステルを調製した。次いで、実施例 1 で記述した手順に従って、5 - アミノ - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステルを 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ酢酸とカップリングして、5 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステルを得た。5 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル ( 7 . 4 7 mmol ) の乾燥 THF ( 2 0 mL ) 溶液に、0 で、ピリジン ( 3 7 . 3 3 mmol 、 5 当量 ) を加え、続いて、滴下様式で、塩化メタンスルホニル ( 2 2 . 4 0 mmol 、 3 当量 ) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を真空中で濃縮し、得られたオイルを EtOAc とブラインとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し ( 3 回 ) 、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、表題化合物 ( 3 . 5 8 g 、 定量収率 ) を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

40

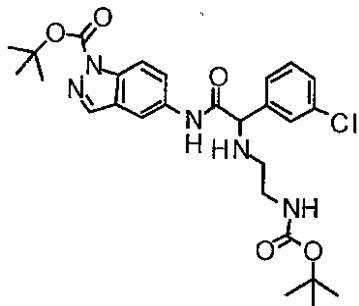
50

【 0 2 0 8 】

( 実 施 例 4 )

【 0 2 0 9 】

【 化 4 3 】



10

5 - [ 2 - ( 2 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - *tert* - ブチルエステル : 5 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - メタンスルホニルオキシ - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - *tert* - ブチルエステル ( 1 . 4 9 mmol ) の乾燥 THF ( 4 mL ) 溶液に、ピリジン ( 4 . 4 8 mmol 、 3 当量 ) を加え、続いて、( 2 - アミノ - エチル ) - カルバミン酸 - *tert* - ブチルエステル ( 3 当量、約 0 . 5 mL / mmol ) の乾燥 THF 溶液を加えた。得られた溶液を、60 で、一晚還流した。次いで、その反応混合物を真空中で濃縮し、得られたオイルを EtOAc とブラインとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し ( 3 回 )、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( これは、EtOAc : ヘキサン ( 60 : 40 ) で溶出する ) で精製して、収率 85 % で、表題化合物を得た。

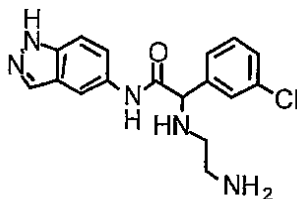
20

【 0 2 1 0 】

( 実 施 例 5 )

【 0 2 1 1 】

【 化 4 4 】



30

I-59

2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - アセトアミド ( I - 59 ) : 5 - [ 2 - ( 2 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アセチルアミノ ] - インダゾール - 1 - カルボン酸 - *tert* - ブチルエステル ( 1 . 2 6 mmol ) に、トリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) を加え、その反応混合物を、1 . 5 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、その残留物を、25 mL / 分で、10 分間にわたって、逆相分取 HPLC [ Waters Delta - Pak C18、15  $\mu$ M、100 Å カラム、勾配 10 % ~ 100 % B ( 溶媒 A : 水中の 0 . 0 5 % TFA ; 溶媒 B : CH<sub>3</sub>CN ) ] で精製して、表題化合物 ( 172 mg、82 % ) を得た。

40

【 0 2 1 2 】

## 【化 4 5】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.5-5.5(9H, br m),  
6.9-7.3(1H, m), 7.4-8.2(8H, m), 9.2-10.8(1H, br m), 13.0(1H, br s); MS (ES+):  $m/e$ =  
344.4(100%), 346.4(40%)

## ( 実施例 6 )

本発明者は、実施例 1、3、4 および 5 で記述した方法と実質的に類似した方法により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性付けデータは、以下の表 3 で要約するが、これは、HPLC、LC/MS (観察) および  $^1\text{H}$  NMR データを含む。

10

## 【 0 2 1 3 】

$^1\text{H}$  NMR データは、以下の表 3 で要約し、ここで、 $^1\text{H}$  NMR データは、特に明記しない限り、重水素化 DMSO 中にて、400 MHz で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

## 【 0 2 1 4 】

( 表 3 . 式 I の選択した化合物の特性付けデータ )

## 【 0 2 1 5 】

## 【化 4 6】

化合物番号	M+1 (観察)	$R_t$ (分)	$^1\text{H}$ NMR
60	-	6.0	2.0(2H, m), 2.8-3.2(4H, m), 5.2(1H, br s), 7.4(1H, m), 7.6(4H, m), 7.8(4H, m), 8.1(1H, m), 9.6-9.8(2H, br s), 10.8(1H, br s), 12.9-13.3(1H, br s) TFA 塩
61	358	5.8	2.6-2.7(3H, s), 2.9-3.4(4H, m), 5.1(1H, br s), 7.4(1H, m), 7.5-7.6(4H, m), 7.7(1H, s), 8.1(2H, m), 10.5-10.7(1H, br s), 12.7-13.3(1H, br s) TFA 塩
62	372.5	6.1	2.8-3.4(10H, m), 4.7-4.9(1H, br s), 7.3-7.7(6H, m), 8.0-8.2(2H, m), 10.2-10.5(1H, br s), 12.7-13.3(1H, br s) TFA 塩

20

30

化合物番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
63	372	6.0	1.2(3H, m), 2.8-3.3(6H, m), 5.0(1H, br s), 7.4(1H, m), 7.6(4H, m), 7.7(1H, s), 8.0-8.1(2H, m), 10.5-10.8(1H, br s), 12.8-13.3(1H, br s) TFA 塩
64	434	7.5	2.8-3.4(4H, m), 4.2-4.3(2H, s), 4.7-5.1(1H, br s), 7.3-7.6(10H, m), 7.7(1H, s), 8.1(2H, m), 10.4-10.6(1H, br s), 12.9-13.1(1H, br s) TFA 塩
65	392	7.6	4.2-4.4(2H, m), 5.2(1H, s), 7.3(1H, m), 7.4-7.6(6H, m), 7.7(1H, m), 7.9(1H, m), 8.0-8.1(2H, m), 8.7(1H, m), 9.6-10.5(1H, br s), 10.6(1H, s), 12.9-13.2(1H, br s) TFA 塩
66	406	7.7	3.2(3H, br s), 3.4(1H, br s), 5.2(1H, s), 7.5(3H, m), 7.6(4H, m), 7.8(2H, m), 8.1(2H, m), 8.6(1H, s), 9.6-9.9(1H, br s), 10.7(1H, s), 12.8-13.2(1H, br s) TFA 塩
67	372	6.0	3.2(3H, br s), 3.4(1H, br s), 5.2(1H, s), 7.5(3H, m), 7.6(4H, m), 7.8(2H, m), 8.1(2H, m), 8.6(1H, s), 9.6-9.9(1H, br s), 10.7(1H, s), 12.8-13.2(1H, br s) TFA 塩
68	400	6.6	0.9-1.0(3H, m), 1.5-1.6(2H, m), 2.0(2H, m), 2.7-3.1(6H, m), 5.2(1H, br s), 7.4(1H, m), 7.6(5H, m), 7.7-7.8(1H, m), 8.1(2H, m), 8.4-8.6(2H, br s), 9.7-9.9(1H, br s), 12.9-13.1(1H, br s) TFA 塩

10

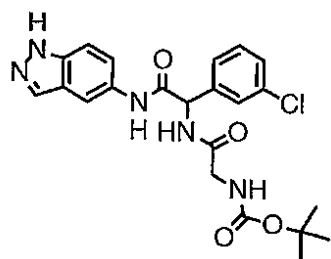
20

(実施例 7)

【0216】

【化47】

30



( { [ ( 3 - クロロ - フェニル ) - ( 1 H - インダゾール - 5 - イルカルバモイル ) - メチル ] - カルバモイル } - メチル ) - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル : 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - アセトアミド ( 0 . 1 7 m m o l ) および tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酢酸 ( 0 . 1 7 m m o l ) の T H F ( 2 m L ) 溶液に、H O B t ( 0 . 1 8 m m o l ) を加えた。その反応混合物を 0 °C まで冷却し、そして E D C ( 0 . 1 8 m m o l ) を加え、この反応混合物を一晩攪拌したままにした。次いで、この反応混合物を真空中で濃縮し、その残留物を E t O A c とブラインとの間で分配した。その有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、E t O A c : ヘキサン ( 8 0 : 2 0 ) で溶出する) で精製して、収率 5 5 % で、表題化合物を得た。

40

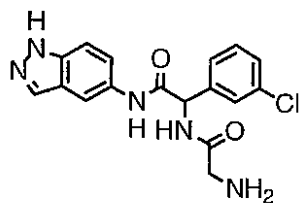
【0217】

50

(実施例 8)

【0218】

【化48】



I-74

10

2 - (2 - アミノ - アセチルアミノ) - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - N - (1H - インダゾール - 5 - イル) - アセトアミド (I - 74) : ( { [ (3 - クロロ - フェニル) - (1H - インダゾール - 5 - イルカルバモイル) - メチル ] - カルバモイル } - メチル) - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (0.09 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液に、0 で、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) を加え、その反応混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (9 mg、24%) を得た。

【0219】

【化49】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.8(2H, m), 5.8(1H, m), 7.4-7.7(5H, m), 7.9-8.2(4H, m), 9.3-9.4(1H, m), 10.6(1H, s), 13.0(1H, br s); MS (ES $^+$ ): m/e= 358.3(40%), 134.3(100%).

20

(実施例 9)

本発明者は、実施例 7 および 8 で記述した方法と実質的に類似した方法により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性付けデータは、以下の表 4 で要約するが、これは、HPLC、LC/MS (観察) および  $^1\text{H}$  NMR データを含む。

【0220】

$^1\text{H}$  NMR データは、以下の表 4 で要約し、ここで、 $^1\text{H}$  NMR データは、特に明記しない限り、重水素化 DMSO 中にて、400 MHz で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

30

【0221】

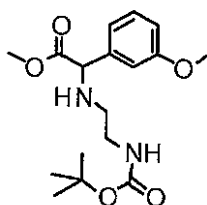
(表 4 . 式 1 の選択した化合物の特性付けデータ)

【0222】

## 【化50】

化合物番号 I-	M+1 (観察)	R <sub>f</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
75	344, 346	7.22	2.3-2.4(2H, m), 2.8(2H, m), 3.7(1H, s), 7.3-7.6(6H, m), 8.0-8.2(2H, m), 8.8-9.0(1H, br s), 10.4(1H, m), 12.8- 13.0(1H, br s)

## 実施例 10



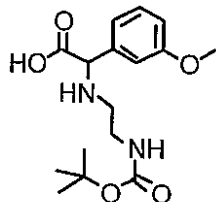
(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチルアミノ)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル：(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(19.6 mmol)のCCl<sub>4</sub>溶液に、N-プロモスクシンイミド(19.6 mmol)を加え、その反応混合物を2時間照射した。次いで、この反応混合物を真空中で濃縮して、中間体であるプロモ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステルを得た。プロモ-(3-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステルのTHF(30 mL)の溶液に、窒素雰囲気下にて、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸-tert-ブチルエステル(20.6 mmol)のTHF(20 mL)溶液を加え、続いて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(39.2 mmol、2当量)を加えた。この反応混合物を、室温で、2時間攪拌した。この反応混合物を水(50 mL)とEtOAc(2×50 mL)との間で分配し、合わせた有機物を乾燥し(硫酸ナトリウム)、そして真空中で濃縮して、オイルを得た。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、溶離液として、EtOAc：ペトロール(1：1)で使用する)で精製して、収率53%で、表題化合物をオイルとして得た。

## 【0223】

(実施例11)

## 【0224】

## 【化51】



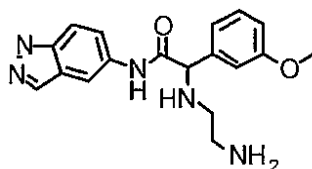
(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチルアミノ)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸：(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチルアミノ)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(10.4 mmol)のTHF：H<sub>2</sub>O(3：1、40 mL)溶液に、LiOH(10.9 mmol)を加え、そしてこの反応混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、H<sub>2</sub>Oで希釈し、そして2M HCl溶液で中和し、得られた沈殿物を濾過により集めて、収率46%で、表題化合物を得た。

## 【0225】

(実施例12)

## 【0226】

【化 5 2】

**I-1017**

2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - N - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アセトアミド ( I - 1 0 1 7 ) : 実施例 1 で記述した方法に従って、5 - アミノインダゾールを ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチルアミノ ) - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 酢酸とカップリングした。次いで、実施例 8 で記述した方法に従って、その BOC 保護基を除去して、化合物 I - 1 0 1 7 を得た。

【 0 2 2 7 】

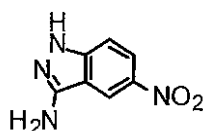
【化 5 3】

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.02-3.14 (4H, m), 3.80

(3H,s), 4-5 (1H, vbr s), 5.11 (1H, brs), 7.05 (1H,d), 7.20 (2H,m), 7.40 (2H,m), 7.52

(1H,d), 7.5-8 (2H, brs), 8.05 (1H,s), 8.07 (1H,s), 8.2-10.1 (1H, brs), 10.68 (1H,brs), 13.15

(1H,brs); MS (ES+): m/e= 340.

実施例 13

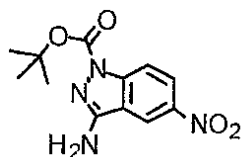
5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン : 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリル ( 3 0 g 、 1 8 1 m m o l ) の EtOH ( 5 0 0 m L ) 熱 ( 5 0 ) 溶液に、ヒドラジノー水和物 ( 1 7 . 5 m L 、 3 6 2 m m o l ) を加えた。その混合物を、還流状態で、4 時間加熱し、次いで、室温まで冷却すると、その生成物が溶液から沈殿した。その濾液を濃縮し、その残留物を EtOAc と塩化アンモニウム溶液との間で分配した。その有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して、さらなる生成物を得た。合わせた生成物 ( 3 2 . 2 g 、 定量 ) を、さらに精製することなく、次の工程に持っていった。

【 0 2 2 8 】

( 実施例 1 4 )

【 0 2 2 9 】

【化 5 4】



3 - アミノ - 5 - ニトロインダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル : 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン ( 3 2 . 2 g 、 1 8 1 m m o l ) 、 重炭酸 - tert - ブチル ( 3 9 . 4 g 、 1 8 1 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 5 m L 、 1 8 1 m m o l ) の THF ( 1 L ) 溶液に、室温で、窒素下にて、ジメチルアミノピリジン ( 4 g 、 3 6 m m o l ) を加えた。3 0 分間攪拌した後、その反応混合物を濃縮



し、その残留物を EtOAc と飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配した。層を分離し、その有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、橙色固形物を得た。酢酸エチルから再結晶すると、黄色固形物 (25 g、50%) として、表題生成物が得られた。

【0230】

【化55】

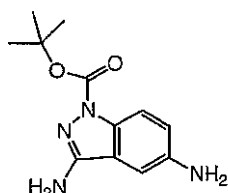
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO) 1.60 (9H, s), 6.75 (2H, brs), 8.10 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.96 (1H, s); MS (ES-

m/e=277.

10

### 実施例 15



3, 5-ジアミノ-インダゾール-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル: 3-アミノ-5-ニトロインダゾール-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (3 g、10.8 mmol) を MeOH (50 mL) に溶解し、その溶液を脱気した (真空/窒素パージを交互に3回)。木炭担持パラジウム 10% w/w (300 mg) を加え、窒素雰囲気下で水素で置き換えた。3時間後、その混合物をセライト (登録商標) のパッドで濾過し、その濾液を濃縮して、非常に粘稠なオイル (2.17 g、81%) として、表題化合物を得た。

【0231】

【化56】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO) 1.55 (9H, s), 5.07 (2H, brs), 6.04 (2H, brs), 6.79-6.82 (2H, m), 7.62 (1H, brs). MS

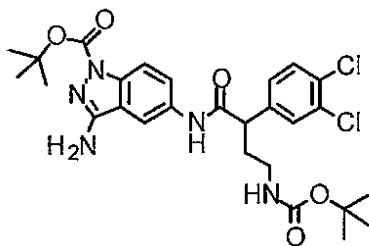
(ES+) m/e=249.

30

(実施例 16)

【0232】

【化57】



3-アミノ-5-[4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ブチルアミノ]-インダゾール-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル: 3, 5-ジアミノインダゾール-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (2.17 g、8.75 mmol)、PyBroP (4.1 g、8.75 mmol) および 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-酪酸 (3 g、8.75 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、0 で、ジソプロピルエチルアミン (3.0 mL、17.5 mmol) を加えた。得られた混合物を、

40

50

4 時間にわたって、室温まで温め、次いで、濃縮し、その残留物を EtOAc と塩化アンモニウム（飽和水溶液）との間で分配した。その有機相を分離し、そして重炭酸ナトリウム（飽和水溶液）で洗浄し、次いで、乾燥し（硫酸ナトリウム）、そして褐色発泡体まで濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、20%石油エーテル - EtOAc）で精製すると、淡褐色固形物（2.92 g、58%）として、表題化合物が得られた；

【0233】

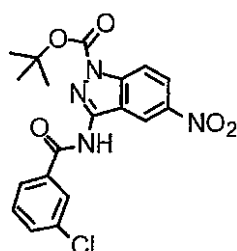
【化58】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO) 1.36

(9H, s), 1.56 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.89 (2H, m), 6.29 (2H, brs), 6.87 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.61-7.65 (2H, m), 7.90 (1H, m), 8.19 (1H, s), 10.30 (1H, s); MS (ES+) m/e=578.

10

### Example 17



20

3 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) - 5 - ニトロインダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル：3 - アミノ - 5 - ニトロインダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル（600 mg、2 mmol）を、窒素下にて、乾燥ピリジン（15 mL）に溶解した。その溶液を氷浴で冷却し、そして塩化3 - クロロベンゾイル（0.3 mL、2 mmol）を加えた。6 時間後、その混合物を EtOAc で希釈し、1 M 塩酸溶液（×3）およびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして固形物まで濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、7：3のペトロール - EtOAc）で精製すると、固形物（300 mg、39%）として、表題化合物が得られた；

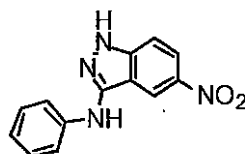
30

【0234】

【化59】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.77 (9H, s), 7.52 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.07 (1H, m), 8.32 (1H, d), 8.45 (1H, d), 9.22 (1H, brs), 9.32 (1H, s); MS (ES+) m/e=417.

### 実施例 18



40

(5 - ニトロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - フェニルアミン：2 - フルオロ - 5 - ニトロ - N - フェニルベンズアミド（100 mg、0.38 mmol）を EtOH（10 mL）に懸濁し、その混合物を 50℃ まで加熱した。得られた溶液に、ヒドラジン - 水混合物（0.1 mL、1.9 mmol）を加えた。その混合物を、還流状態で、30 分間加熱し、その時点で、LC - MS により、アリールヒドラジン（ES+ m/e = 273）に

50

完全に変換したことが明らかとなった。その混合物を室温まで冷却し、濃縮し、その残留物を EtOAc と飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配した。層を分離し、その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして黄色発泡体まで濃縮した。その残留物をオキシ塩化リン (5 mL) に溶解し、その混合物を、90 で、30 分間加熱し、次いで、室温まで冷却して、一晚攪拌した。この混合物を濃縮し、その残留物を EtOAc と飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、赤色固形物 (80 mg、83%) として、表題化合物を得た；

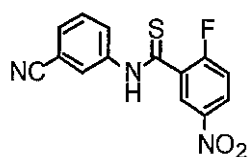
【0235】

【化60】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 6.88 (1H, t), 7.31 (2H, t), 7.51 (1H, d), 7.74 (2H, t), 8.17 (1H, dd), 9.24 (1H, s), 9.42 (1H, s), 12.74 (1H, s); MS (ES+) m/e=255.

10

### 実施例 19



20

N - ( 3 - シアノ - フェニル ) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - チオベンズアミド : N - ( 3 - シアノ - フェニル ) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンズアミド ( 10 . 0 g ; 0 . 035 mol ) のトルエン ( 100 mL ) 溶液に、ローソン試薬 ( 7 . 84 g ; 0 . 019 mol ) を加え、その溶液を 16 時間還流した。その反応混合物を真空中で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( これは、30 % 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出する ) で精製して、黄色固形物 ( 8 . 56 g ; 81 % ) として、表題化合物を得た。

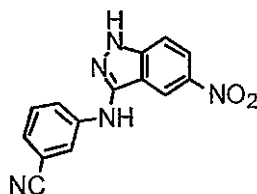
【0236】

【化61】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.60-7.75 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.40-8.50 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.50-8.55 (1H, m), 12.45 (1H, br). 質量スペクトル (ES-) m/e= 300.22.

30

### 実施例 20



40

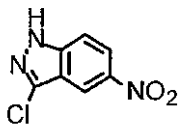
3 - ( 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミノ ) - ベンゾニトリル : N - ( 3 - シアノ - フェニル ) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - チオベンズアミド ( 8 . 56 g ; 0 . 028 mol ) の n - ブタノール ( 300 mL ) 溶液に、ヒドラジン水和物 ( 2 . 54 mL ; 0 . 053 mol ) を加え、その溶液を 3 時間還流した。その反応混合物を真空中で濃縮し、そして熱エタノールで粉碎して、赤色固形物 ( 4 . 93 g ; 62 % ) として、表題化合物を得た。

【0237】

50

【化 6 2】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.30 (1H, d), 7.45-7.60 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.25 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.85 (1H, s).  
質量スペクトル (ES-)  $m/e=278.28$ .

実施例 21

10

3 - クロロ - 5 - ニトロインダゾール : 5 - ニトロインダゾール ( 5 g、30.7 mmol ) を氷 AcOH ( 150 mL ) に懸濁し、その混合物を 50℃ まで加熱した。N - クロロスクシンイミド ( 4.9 g、36.8 mmol ) を加え、その混合物を、還流状態 ( 溶液形状 ) で、1 時間加熱した。その反応混合物を濃縮し、そして EtOAc とブラインとの間で分配した。その有機相を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、黄色固形物を得た。EtOH から再結晶すると、淡黄色固形物 ( 2.63 g、43% ) として、表題化合物が得られた ;

【 0 2 3 8 】

20

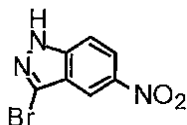
【化 6 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.73 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.51 (1H, d), 13.97 (1H, brs); MS (ES-)  $m/e=196$ .

( 実施例 2 2 )

【 0 2 3 9 】

【化 6 4】



30

3 - ブロモ - 5 - ニトロインダゾール : 5 - ニトロインダゾール ( 10 g、61.3 mmol ) を酢酸 ( 170 mL ) に溶解し、その混合物を 80℃ まで加熱した。臭素 ( 3.1 mL、60.7 mmol ) をゆっくりと加え、この混合物を還流状態まで加熱した。2 時間後、その反応混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿物を濾過により除いた。その濾液を濃縮し、その残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、分離し、その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥することにより、追加生成物を単離した。濃縮すると、固形物が得られ、これを、有機沈殿物と合わせて、黄色固形物 ( 11.4 g、77% ) として、表題化合物を得た。

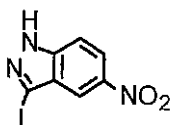
【 0 2 4 0 】

40

【化 6 5】

 $^1\text{H NMR } \delta 7.74$ 

(1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 14.06 (1H, brs); MS (ES-) m/e=240.

実施例 23

10

3 - ヨード - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール : 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール ( 10 . 0 g、62 . 3 mmol ) の DMF ( 120 mL ) 溶液に、水酸化カリウム ( 12 . 9 g、230 . 4 mmol ) を加え、続いて、ヨウ素 ( 31 . 1 g、122 . 6 mmol ) を、5 分間にわたって、少しずつ加えた。得られた混合物を、室温で、14 時間攪拌し、次いで、10 % メタ亜硫酸水素ナトリウム ( 100 mL ) に注ぎ、そして酢酸エチル ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥し (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、そして真空中で濃縮して、淡橙色固形物 ( 17 . 5 g ) として、表題化合物を得た。

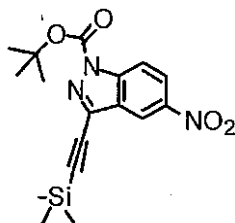
【 0 2 4 1 】

20

【化 6 6】

 $^1\text{H NMR (400MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta 7.77$  (1H,

d), 8.26 (1H, d), 8.34 (1H, s), 14.15 (1H, s). MS (ES+) m/e = 290.

実施例 24

30

5 - ニトロ - 3 - ( トリメチルシリルエチニル ) - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル : 3 - ブロモ - 5 - ニトロ - インダゾール - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル ( 2 g、5 . 8 mmol ) を、窒素下にて、無水 DMF ( 30 mL ) に溶解し、そしてトリエチルアミン ( 1 . 6 mL、1 . 6 mmol ) を加えた。ヨウ化銅 ( 20 mg、0 . 12 mmol )、トリメチルシリルアセチレン ( 2 . 5 mL、17 . 4 mmol )、パラジウムビストリフェニルホスフィンジクロライド ( 84 mg、0 . 12 mmol ) および 1 . 6 mL の追加トリエチルアミンを加え、その混合物を、50 で、一晚加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。その残留物を EtOAc に取り、そしてセライト ( 登録商標 ) のプラグで濾過した。その濾液を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、黒色発泡体まで濃縮した。クロマトグラフィー ( シリカ、1 : 1 のペトルール - EtOAc ) で精製すると、黒色固形物 ( 940 mg、45 % ) として、表題化合物が得られた ; MS ( ES+ ) m / e = 360。

40

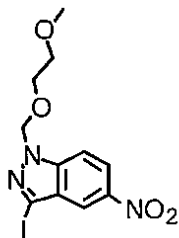
【 0 2 4 2 】

( 実施例 25 )

【 0 2 4 3 】

50

## 【化 6 7】



3 - ヨード - 1 - ( 2 - メトキシエトキシメチル ) - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール : 3 - ヨード - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール ( 10 . 0 g 、 34 . 6 m m o l ) の T H F ( 50 m L ) 溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド( T H F 中で 1 M 、 48 . 4 m m o l 、 48 . 4 m l ) を加え、その溶液を、室温で、20 分間攪拌した。塩化 2 - メトキシエトキシメチル ( 4 . 9 g 、 39 . 1 m m o l 、 4 . 5 m l ) を加え、この溶液を、室温で、15 時間攪拌した。その反応を塩化アンモニウム ( 30 m l 、 飽和水溶液 ) でクエンチし、そして酢酸エチル ( 3 × 50 m l ) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、そして真空中で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 1 : 1 の E t O A c : ヘキサン ) で精製して、橙色固形物 ( 6 . 0 g ) として、表題化合物を得た。

【 0 2 4 4 】

【化 6 8】

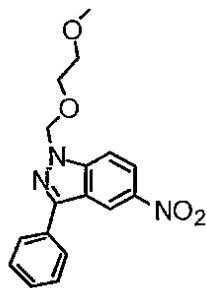
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35 (3H, s), 3.50 – 3.52 (2H, m), 3.68

– 3.70 (2H, m), 5.86 (1H, s), 7.69 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.53 (1H, s). MS (ES+) m/e = 378.

( 実施例 2 6 )

【 0 2 4 5 】

【化 6 9】

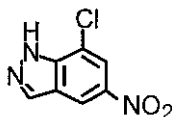


3 - ヨード - 1 - ( 2 - メトキシエトキシメチル ) - 5 - ニトロ - 3 - フェニル - 1 H - インダゾール : 3 - ヨード - 1 - ( 2 - メトキシエトキシメチル ) - 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール ( 0 . 50 g 、 1 . 32 m m o l ) 、フェニルボロン酸 ( 0 . 22 g 、 1 . 80 m m o l ) 、リン酸カリウム ( 1 . 26 g 、 5 . 94 m m o l ) および 1 , 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム ( I I ) ( これは、ジクロロメタン ( 0 . 15 g 、 0 . 18 m m o l ) と錯化した ) の混合物に、無水ジメトキシエタン ( 8 . 0 m l ) を加え、次いで、85 ° で、18 時間加熱した。塩化アンモニウム溶液 ( 30 m l 、 飽和水溶液 ) を加え、そして酢酸エチル ( 3 × 30 m l ) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、そして真空中で濃縮した。その残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中の 3 % M e O H ) で精製して、黄色固形物 ( 0 . 35 g 、 81 % ) として、表題化合物を得た。

【 0 2 4 6 】

【化 7 0】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.37 (3H, s), 3.51 – 3.53 (2H, m), 3.73 – 3.75 (2H, m), 5.93 (1H, s), 7.50 – 7.54 (1H, m), 7.57 – 7.61 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.98 (2H, dd), 8.37 (1H, dd), 9.00 (1H, s).

実施例 27

10

7 - クロロ - 5 - ニトロ - 1H - インダゾール : 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ニトロアニリン ( 5 . 49 g、29 . 4 mmol ) の酢酸 ( 150 mL ) 溶液に、亜硝酸ナトリウム ( 2 . 03 g、29 . 4 mmol ) (これは、水 ( 5 mL ) に予め溶解した) を加えた。得られた褐色スラリーを、室温で、一晚攪拌し、次いで、60 で、さらに4時間攪拌した。溶媒のバルクを真空蒸発で除去し、得られた黒色残留物を EtOAc ( 100 mL ) に再溶解し、そしてブライン ( 2 x 70 mL ) で洗浄した。その有機層を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、そして濃縮して、出発物質と生成物 91 mg との混合物 ( 1 . 49 g ) を得た。その粗混合物を次の工程に持っていった。

20

【 0 2 4 7 】

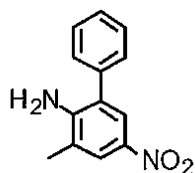
【化 7 1】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.25(1H, s), 8.50(1H, s), 8.85(1H, s), 14.30(1H, br s). MS (ES+): m/e=198 (マイナス Boc).

( 実施例 2 8 )

【 0 2 4 8 】

【化 7 2】



30

3 - メチル - 5 - ニトロ - ビフェニル - 2 - イルアミン : DME ( 2 . 4 mL ) (これは、1 . 0 : 1 . 3 の EtOH /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 . 4 mL ) を含有する) 中の 2 - ブロモ - 6 - メチル - 4 - ニトロアニリン ( 100 mg、0 . 43 mmol )、フェニルボロン酸 ( 81 mg、0 . 66 mmol )、2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (水溶液) ( 660  $\mu\text{L}$  )、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 4 mg、0 . 0033 mmol ) の混合物をマイクロ波チューブに入れ、そして5分間脱気した。次いで、このチューブに蓋を付け、そして110 で、20分間にわたって、マイクロ波 ( CEM Discover ) を照射した。その粗反応混合物をジクロロメタン ( 10 mL ) で希釈し、そして飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 ( 3 x 20 mL ) で洗浄した。その有機層を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗固形物を得、次いで、これを、フラッシュクロマトグラフィー ( 100 % ジクロロメタン ) でさらに精製して、淡黄色固形物として、所望の純粋生成物 ( 91 mg ) を得た。

40

【 0 2 4 9 】

【化 7 3】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25(3H, s), 4.42(2H, br s), 7.39(3H, m), 7.50(2H, m), 7.97(1H, s), 8.12(1H, s). MS (ES+):  $m/e=229$ , (ES-):  $m/e=227$ .

実施例 29

10

5 - ニトロ - 7 - フェニル - 1 H - インダゾール : 3 - メチル - 5 - ニトロ - ビフェニル - 2 - イルアミン ( 91 mg、0.39 mmol ) の予め加熱した氷酢酸 ( 4 mL ) 溶液に、滴下様式で、0.44 M 硝酸ナトリウム溶液 ( 1 mL ) を加えた。得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。この粗生成物を真空中で濃縮し、その残留物を EtOAc ( 20 mL ) に再溶解し、そして飽和  $\text{NaHCO}_3$  (  $2 \times 20$  mL ) およびブライン (  $1 \times 20$  mL ) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、そして真空中で濃縮して、黄色粉末として、所望生成物 ( 67 mg ) を得た。

【 0 2 5 0 】

20

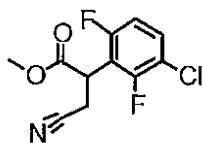
【化 7 4】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50(1H, m), 7.58(2H, m), 7.69(2H, m), 8.33(2H, m), 8.75(1H, s), 10.55(br s). MS (ES+):  $m/e=240$ , (ES-):  $m/e=238$ .

( 実施例 3 0 )

【 0 2 5 1 】

【化 7 5】



30

2 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 3 - シアノプロピオン酸メチルエステル : ジイソプロピルアミン ( 1.4 mL、10.3 mmol ) の THF ( 15 mL ) 溶液に、窒素下にて、0 で、ブチルリチウム ( 2.5 M ヘキサン溶液 4.1 mL、10.3 mmol ) を加えた。15 分後、その反応混合物を - 78 まで冷却し、そして 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル酢酸メチルエステル ( 2.15 g、9.8 mmol ) の THF ( 15 mL ) 溶液を加えた。30 分後、この反応混合物に、ヨードアセトニトリル ( 3.5 mL、49 mmol ) を急速に加えた。この反応混合物を 0 まで温め、そして塩化アンモニウム溶液 ( 10 mL、飽和水溶液 ) を加えた。この反応混合物を濃縮し、その残留物を EtOAc とブラインとの間で分配した。水相を EtOAc で抽出し、そして合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮して、黒色オイルを得た。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、25% EtOAc - ペトルール ~ EtOAc ) で精製して、淡黄色オイル ( 1.51 g、59% ) として、表題化合物を得た ;

40

【 0 2 5 2 】



## 【化 7 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  3.06 (1H, dd), 3.19 (1H, dd), 3.67 (3H, s), 4.64 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 7.70 (1H, m).

## 実施例 31



10

4 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 酪酸メチルエステル塩酸塩 : 2 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 3 - シアノプロピオン酸メチルエステル ( 7 8 4 m g 、 3 . 0 m m o l ) および濃塩酸 ( 0 . 6 3 m L 、 7 . 5 5 m m o l ) の Me O H ( 5 m L ) 溶液に、窒素下にて、二酸化白金 ( 6 9 m g 、 0 . 3 m m o l ) を加えた。その反応混合物を脱気 ( 5 回の真空サイクル ) し、その窒素雰囲気下を水素 ( 5 回の真空サイクル ) で置き換えた。その混合物を 3 . 5 時間攪拌し、次いで、セラライト ( 登録商標 ) のパッドで濾過し、Me O H で洗浄した。その濾液を濃縮し、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

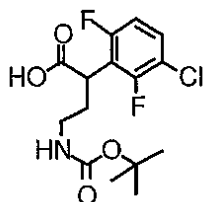
20

## 【 0 2 5 3 】

( 実施例 3 2 )

## 【 0 2 5 4 】

## 【化 7 7】



30

4 - tert - ブチルカルボニルアミノ - 2 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 酪酸 : 4 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 酪酸メチルエステル塩酸塩 ( 6 8 5 m g 、 2 . 2 8 m m o l ) を 8 M 塩酸溶液 ( 1 0 m L ) に溶解し、その混合物を、還流状態で、一晩加熱した。その混合物を室温まで冷却し、次いで、濃縮した。その残留物を、炭酸水素ナトリウム ( 1 . 2 g 、 1 1 . 4 m m o l ) 水 ( 1 5 m L ) 溶液に溶解し、そして T H F ( 1 5 m L ) を加えた。この混合物を 0 まで冷却し、そして二炭酸ジ - tert - ブチル ( 6 4 8 m g 、 2 . 9 7 m m o l ) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして 5 . 5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。水で希釈した後、この混合物をエーテルで抽出し、次いで、その水相を 2 M H C l を使用して、p H 4 . 5 まで酸性化した。酸性化した水相を Et O A c ( × 3 ) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し ( 硫酸マグネシウム ) 、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー ( シリカ、5 % Me O H - D C M ) で精製して、ワックス ( 5 1 2 m g 、 2 段階で 6 5 % ) として、表題化合物を得た ; M S ( E S - ) m / e = 3 4 8 。

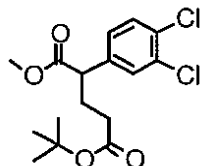
40

## 【 0 2 5 5 】

( 実施例 3 3 )

## 【 0 2 5 6 】

## 【化 7 8】



2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - ペンタジオン酸 5 - *tert* - ブチルエステル 1 - メチルエステル : 3 , 4 - ジクロロフェニル酢酸メチル ( 15 g、68 mmol ) の THF ( 100 mL ) 溶液に、0 で、窒素下にて、カリウム - *tert* - ブトキシド ( 767 mg、6.85 mmol ) を加えた。15 分後、得られた黄色溶液を - 78 まで冷却し、そして 10 分間にわたって、アクリル酸 - *tert* - ブチル ( 11.0 mL、75 mmol ) を加えた。その反応混合物を室温まで到達させ、そして一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、そして EtOAc と飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配した。その水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、そして黄色オイルまで濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 % エーテルペトロール ) で精製すると、淡黄色オイル ( 15.5 g、65 % ) として、表題化合物が得られた。

10

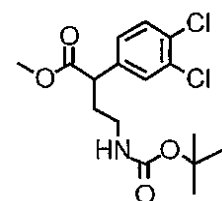
## 【 0 2 5 7】

( 実施例 3 4 )

## 【 0 2 5 8】

20

## 【化 7 9】



4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 酪酸メチルエステル : 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - ペンタジオン酸 5 - *tert* - ブチルエステル 1 - メチルエステル ( 13 g、45 mmol ) を、0 で、窒素下にて、トルエン ( 130 mL ) に溶解した。ジフェニルホスホリルアジド ( 10.6 mL、49 mmol ) およびトリエチルアミン ( 6.8 mL、49 mmol ) を加え、その混合物を、3 時間にわたって、室温まで温めた。さらに 2 時間後、この反応混合物を濃縮し、その残留物を EtOAc に取った。その有機相を 1 w / w % クエン酸溶液およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥した。30 で濃縮すると、黄色オイルとして、アシルアジドが得られ、これを、室温で、*tert* - ブタノール ( 130 mL ) に直ちに溶解した。四塩化スズ ( 0.31 mL、2.68 mmol ) を加え、その混合物を、80 で、45 分間加熱し、その間、窒素ガスが発生した。室温まで冷却すると、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 30 mL ) を加え、その反応混合物を濃縮した。その残留物を EtOAc ( × 3 ) で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして黄色オイルまで濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、20 % EtOAc - ペトロール ) で精製すると、無色オイル ( 12.8 g、79 % ) として、表題化合物が得られた ; MS ( ES - ) m / e = 360。

30

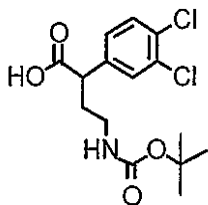
40

## 【 0 2 5 9】

( 実施例 3 5 )

## 【 0 2 6 0】

## 【化 8 0】



4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 酪酸  
 : 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 酪酸  
 メチルエステル ( 1 2 . 3 g 、 3 4 m m o l ) の T H F ( 8 0 m L ) / 水 ( 2 0 m L ) 溶  
 液に、0 で、水酸化リチウム ( 1 . 6 3 g 、 6 8 m m o l ) を加えた。その反応混合物  
 を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、その残留物を水で希釈  
 した。E t O A c で抽出した後、その水相を、2 M 塩酸水溶液を加えることにより、p H  
 5 まで酸性化した。この水相を E t O A c で抽出し、それらの抽出物を硫酸マグネシウム  
 で乾燥した。濃縮すると、淡褐色発泡体 ( 1 1 . 5 4 g 、 9 8 % ) として、表題化合物が  
 得られた；

【 0 2 6 1】

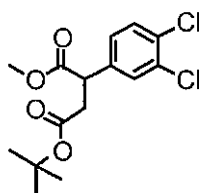
【化 8 1】

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1.35 (9H, s), 1.74-1.81

(1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.61 (1H, t), 6.86 (1H, m), 7.28 (1H, dd), 7.54

(1H, dd), 7.59 (1H, d), 12.60 (1H, brs); MS (ES-) m/e=346.

## 実施例 36



( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - コハク酸 4 - t e r t - ブチルエステル 1 - メチル  
 エステル : ジイソプロピルアミン ( 1 4 . 4 5 m l 、 0 . 1 0 3 m o l ) のテトラヒド  
 ロフラン ( 3 0 0 m l ) 溶液に、0 で、滴下様式にて、ヘキサン ( 3 7 . 5 m L 、 0 .  
 0 9 4 m o l ) 中の 2 . 5 M  $^n$  ブチルリチウムを加えた。この溶液を、0 で、2 0 分間  
 攪拌した。次いで、その混合物を - 7 0 まで冷却し、そしてカニューレを経由して、( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 酢酸メチルエステル ( 2 0 . 5 4 g 、 0 . 0 9 4 m o l )  
 ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 m l ) 溶液を滴下した。この反応混合物を、- 7 0 で、  
 3 0 分間攪拌した。この時間の後、滴下様式で、プロモ酢酸 - t e r t - ブチル ( 4 5 .  
 4 2 m l 、 0 . 2 8 1 m o l ) を加えた。冷却浴を取り除き、この反応混合物を室温まで  
 温めた。この反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 1 0 0 m l ) 飽和溶液でクエンチした。真空中で  
 T H F を部分的に除去し、その混合物を E t O A c ( 3  $\times$  2 0 0 m l ) で抽出した。合わ  
 せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  ) 、そして真空中で濃縮した。  
 その粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( これは、溶離液として、ペトロ  
 ロール : エーテル ( 9 : 1 ) を使用する ) で精製して、収率 9 2 % で、表題化合物を得た。

【 0 2 6 2】

【化 8 2】

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.34

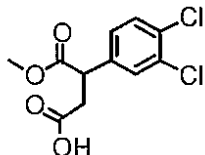
(9H, s), 2.65 (1H, dd), 2.98 (1H, dd), 3.60 (3H, s), 4.08 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m); MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 333.2$  (5%); MS ( $\text{ES}^-$ ):  $m/e = 331.2$  (100%), 333.2 (65%), 335.2 (10%).

( 実施例 3 7 )

【 0 2 6 3 】

10

【化 8 3】



2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - コハク酸 1 - メチルエステル : 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - コハク酸 4 - *tert* - ブチルエステル 1 - メチルエステル ( 23 . 64 g、0 . 071 mol ) およびジクロロメタン ( 100 ml ) の混合物に、トリフルオロ酢酸 ( 100 ml ) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。その粗混合物を、真空下にて、数時間保持した後、次の工程にて、さらに精製することなく使用した。

20

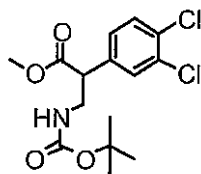
【 0 2 6 4 】

【化 8 4】

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.66 (1H, dd), 3.01

(1H, dd), 3.59 (3H, s), 4.08 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m); MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 277.1$  (100%), 279.1 (65%), 281.0 (10%); MS ( $\text{ES}^-$ ):  $m/e = 275.1$  (50%), 277.1 (30%), 279.1 (5%).

30

実施例 38

3 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - プロピオン酸メチルエステル : 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - コハク酸 1 - メチルエステル ( 0 . 071 mol ) のトルエン ( 200 ml ) 溶液に、0 で、ジフェニルホスホリルアジド ( 16 . 82 ml、0 . 078 mol ) およびトリエチルアミン ( 14 . 83 ml、0 . 106 mol ) を連続的に加えた。その混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を 1 % クエン酸 ( 100 ml ) で希釈し、そして EtOAc ( 3 × 150 ml ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、そして真空中で濃縮した。得られたオイルを *tert* - ブタノール ( 200 ml ) に溶解した。塩化スズ ( IV ) ( 0 . 5 ml、0 . 004 mol ) を加え、その混合物を、1 時間にわたって、80 °C まで加熱した (  $\text{N}_2$  が発生 )。この反応混合物を室温まで冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液でクエンチした。真空中で *tert* - ブタノールを除去し、その混合物を EtOAc ( 3 × 150 ml ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗

40

50

浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして真空中で濃縮した。その粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ペトルール : EtOAc (9 : 1) を使用する) で精製して、収率 70% で、表題化合物 (17.35 g) を得た。

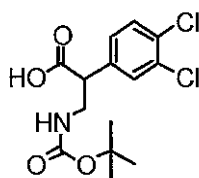
【0265】

【化85】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (9H, s), 3.25-3.40 (1H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.90 (1H, t), 6.95 (1H, t), 7.26 (1H, m); 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, d); MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 348.2 (7%); MS (ES<sup>-</sup>) : m/e = 457.2 (100%), 459.2 (70%), 461.2 (15%).

10

### 実施例 39



3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオン酸 : テトラヒドロフラン-水 (各 200 ml) 中の 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル (17.11 g, 0.049 mol) に、水酸化リチウム (1.18 g, 0.049 mol) を加えた。その反応混合物を、室温で、6 時間攪拌した。真空中で THF を除去し、その pH を、2 M 塩酸で、pH 4 まで調節した。その水相を EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして真空中で濃縮した。収率 89% (14.67 g) で、発泡体として、表題化合物を得た。

【0266】

【化86】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (9H, s), 3.22-3.35 (1H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.76 (1H, t), 6.84 (1H, t), 7.24 (1H, m); 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, d), 12.85 (1H, s); MS (ES<sup>+</sup>) : m/e = 334.2 (8%); MS (ES<sup>-</sup>) : m/e = 332.2 (100%), 334.1 (65%), 336.1 (10%).

30

(実施例 40)

本発明者らは、実施例 1 ~ 39 で記述した方法と実質的に類似した方法により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性付けデータは、以下の表 5 で要約し、これは、HPLC、LC/MS (観察) および <sup>1</sup>H NMR データを含む。

【0267】

<sup>1</sup>H NMR データは、以下の表 5 で要約し、ここで、<sup>1</sup>H NMR データは、特に明記しない限り、重水素化 DMSO 中にて、400 MHz で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

【0268】

(表 5 . 式 I の選択した化合物の特性付けデータ)

【0269】

40

## 【化 8 7】

化合物番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub> (分)	<sup>1</sup> H NMR
69	376	6.56	2.9-3.3(4H, m), 4.8(1H, br s), 7.45-7.50(1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-7.75(1H, d), 7.80(1H, s), 7.90-7.95(3H, m), 8.08(1H, s), 8.1(1H, s), 10.6-10.7(1H, br s), 13.0-13.2(1H, br s) TFA 塩
70	344	5.88	3.1-3.3(4H, m), 5.2(1H, br s), 7.3-7.4(2H, m), 7.6-7.7(2H, s), 7.7-7.9 (2H, br s), 8.15-8.2 (2H, d), 9.7-10.0(1H, br s), 10.6-10.7(1H, br s), 13.1-13.3(1H, br s) TFA 塩
71	374	5.68	2.99 (1H, brs), 3.11 (3H, brs), 3.88 (3H,s), 5.09 (1H, brs), 7.29 (1H,d), 7.38 (1H,d), 7.53 (2H,m), 7.69, (1H,s), 7.85 (3H, brs), 8.06 (1H,s), 8.09 (1H,s), 9.75 (1H, v brs), 10.69 (1H, brs), 13.08 (1H, brs) TFA 塩
72	436	7.31	3.1-3.3(4H, m), 5.2(1H, br s), 7.0-7.1(2H, m), 7.15-7.30(2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 7.80(1H, s), 8.0-8.1(3H, m), 8.08(1H, s), 8.1(1H, s), 8.17(1H, s), 10.6-10.7(1H, br s), 13.0-13.2(1H, br s) TFA 塩
73	360	6.28	3.1-3.3(4H, m), 5.3(1H, br s), 7.3-7.7(8H, m), 8.0-8.1(3H, m), 8.08(1H, s), 8.1(2H, m), 8.17(1H, s), 9.6-9.8(2H, br s), 10.7-10.8(1H, br s), 13.0-13.2(1H, br s) TFA 塩

10

20

## ( 実施例 4 1 )

30

本発明者らは、実施例 1 ~ 3 9 で記述した方法と実質的に類似した方法により、また、一般合成図式 I ~ X V により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性付けデータは、以下の表 6 で要約し、これには、H P L C、L C / M S ( 観察 )、I R および <sup>1</sup> H N M R データが挙げられる。

## 【 0 2 7 0 】

<sup>1</sup> H N M R データは、以下の表 6 で要約し、ここで、<sup>1</sup> H N M R データは、特に明記しない限り、重水素化 D M S O 中にて、4 0 0 M H z で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

## 【 0 2 7 1 】

( 表 6 . 式 I の選択した化合物の特性付けデータ )

40

## 【 0 2 7 2 】

## 【化 8 8】

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
97	317	6.0	1.2-2.0(2H, br s), 2.8-2.9(1H, m), 3.2-3.3(1H, m), 3.7-3.8(1H, m), 7.2-7.6(6H, m), 8.0-8.2(2H, m), 10.0-10.3(1H, br s), 12.8-13.1(1H, br s)	1648.3
98	296	5.2	1.3(1H, m), 1.8-1.9(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.6-2.9(1H, m), 3.7-3.9(1H, m), 7.2-7.5(7H, m), 7.9-8.0(1H, s), 8.0-8.1(1H, s), 10.0-10.1(1H, m), 12.9-13.1(1H, br s)	1655.1
99		6.8	1.7-2.4(2H, br s), 2.8(1H, m), 3.3(1H, m), 3.7-3.8(1H, m), 7.3-7.5(3H, m), 7.6-7.7(2H, m), 8.0(1H, s), 8.2(1H, s), 10.1-10.3(1H, br s), 12.8-13.1(1H, br s)	1646.6
100	331	5.9	1.7-1.8(1H, m), 2.0-2.3(1H, m), 2.5-2.6(2H, m), 3.9(1H, m), 7.2-7.6(6H, m), 8.0(1H, s), 8.1(1H, s), 10.0-10.3(1H, br m), 12.6-13.2(1H, br s)	1646.1
101	347	5.84	1.94-2.00 (1H,m), 2.28-2.32 (1H,m), 2.76-2.85 (2H, m), 4.12 (1H,t), 7.27 (1H,t), 7.36-7.53 (3H,m), 7.55 (1H,t), 7.74 (3H, brs), 8.02 (1Hs), 8.11 (1H,s), 10.19 (1H,s), 13.05 (1H, brs)	3291, 1671, 1509, 1458, 1200, 1136, 837, 799, 722
102	345	6.4	1.6-2.2(2H, br m), 1.8-2.0(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.6(2H, m), 4.0-4.1(1H, m), 7.3-8.2(1H, m), 10.1-10.2(1H, br s), 12.6-13.2(1H, br s)	1651
103	382	6.7	1.8-2.0(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-2.5(2H, m), 4.0(1H, m), 7.4-7.6(3H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.0-8.2(2H, m), 10.1-10.3(1H, br s), 12.6-13.4(1H, br s)	1655
104	364	6.4	1.7-1.9(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-3.6(2H, m), 4.0(1H, m), 7.4-7.8(6H, m), 7.9-8.1(2H, m), 10.1-10.3(1H, br s), 12.8-13.2(1H, br s)	1655
105	429	7.52	2.01-2.14 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 2.60-3.73 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 4.08 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.05-8.15 (4H, m), 10.38 (1H, s), 13.03 (1H, br s)	3279, 3045, 1681, 1647, 1550, 1447, 1380, 1306, 1277, 1181, 1141, 1125, 947, 898, 872, 845.
106	363	6.2	1.7-1.9(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.6-2.7(2H, m), 3.0-3.2(1H, m), 4.2-4.4(1H, m), 7.3-7.6(5H, m), 7.9-8.2(2H, m), 10.0-10.4(1H, br m), 12.8-13.2(1H, br s)	1648
107	308	4.24	1.80-1.95 (1H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.57 (1H, t), 5.11 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.54 (1H, d), 6.59 (1H, s), 6.80-7.20 (3H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.13 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.98 (1H, br s)	670, 1599, 1558, 1539, 1504, 1201, 1135, 847, 837, 801.
108	339	5.89	1.87-2.05 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.72 (1H, t), 6.95-7.50 (7H, m), 7.71 (3H, br s), 8.01 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.00 (1H, s), 10.13 (1H, s), 13.00 (1H, br s) TFA塩	3263, 3056, 2918, 1669, 1590, 1509, 1475, 1436, 1377, 1197, 1136, 949, 879, 841.

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
109	363	5.61	1.82-1.95 (1H, m), 2.30-2.80 (3H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.55-7.68 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 9.98 (1H, br s), 12.99 (1H, br s)	3258, 2942, 1672, 1597, 1557, 1507, 1473, 1443, 1313, 1276, 1201, 1134, 1010, 946, 877, 834, 804.
110	375	6.01	1.95-2.10 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 7.14 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.30-7.43 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.12 (1H, s), 12.29 (1H, br).	1672.2, 1508.3, 1201.4, 1136.1
111	352	4.43	1.40-2.90 (9H, m), 3.70 (1H, t), 7.00-8.10 (8H, m), 9.90-10.15 (2H, m), 12.90-13.00 (1H, m)	3254, 2958, 2931, 2863, 1727, 1670, 1648, 1605, 1557, 1506, 1489, 1442, 1377, 1273, 1228, 1200, 1178, 1131, 1070, 997, 946, 881, 830
112	309	5.68	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.91-2.01 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.62-2.78 (2H, m), 3.75 (1H, t, J 7.2 Hz), 7.08-7.10 (1H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, br), 12.97 (1H, br)	1673.4, 1507.4, 1201.6, 1137.97
113	325	5.33	1.78-1.90 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 4.95 (2H, br hump), 6.85 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.36-7.50 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.95 (1H, s), 13.00 (1H, br s)	1673, 1598, 1563, 1507, 1464, 1291, 1245, 1202, 1132, 1025, 946, 874, 838, 801, 754, 738
114	401	6.96	1.77-1.87 (H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.25 (2H, br hump), 5.09 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.20-7.50 (8H, m), 7.98 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s)	1660, 1596, 1563, 1507, 1484, 1451, 1316, 1262, 1202, 1026, 946, 879, 838, 801, 762, 737, 721, 678
115	311	4.47	1.85-1.96 (1H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.60-2.82 (2H, 2xm), 3.62-3.70 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.79-6.85 (2H, m), 7.10 (1H, t), 7.24 (2H, br s), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.48 (1H, br s), 10.07 (1H, s), 13.04 (1H, br s)	1673, 1631, 1591, 1510, 1462, 1201, 1137, 949, 874, 839, 800, 723
116	361	5.90	1.95-2.00 (1H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.77-2.85 (2H, m), 4.11 (1H, t), 7.27 (1H, t), 7.33-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, t), 7.72 (3H, brs), 8.06 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.60 (1H, brs). TFA塩	3037, 1741, 1712, 1474, 1364, 1283, 1155, 1107, 912

10

20

30

40



化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
117	377	6.99	1.99-2.04 (1H,m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.42 (3H,s), 2.67-2.70 (1H,m), 2.76-2.80 (1H,m), 3.78 (1H,t), 7.31-7.40 (3H,m), 7.62-7.71 (5H,m), 8.04 (1H,s), 10.19 (1H,s), 12.6 (1H, brs). TFA 塩	3039, 1670, 1199, 1134, 1032, 839, 789, 722
118	391	7.35	1.28 (3H, t), 1.99-2.02 (1H, m), 2.26-2.29 (1H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 2.85 (2H, q), 3.78 (1H,t), 7.33-7.41 (3H, m), 7.66-7.71 (5H, m), 8.06 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.6 (1H, brs). TFA 塩	2981, 1670, 1510, 1200, 1135, 1033, 799, 723
119	439	8.07	1.99-2.02 (1H, m), 2.28-2.31 (1H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 3.81 (1H, t), 7.41 (2H, m), 7.49-7.56 (4H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.73 (3H, brs), 7.89 (2H, d), 8.45 (1H, s), 10.31 (1H, s), 13.2 (1H, brs). TFA 塩	2922, 1670, 1497, 1201, 1134, 1033, 799, 722
120	379	6.4	1.7-1.9(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.5(3H, s), 2.6-2.7(2H, m), 3.0(1H, m), 4.2-4.4(1H, m), 7.3-7.4(3H, m), 7.5-7.6(2H, m), 8.1(1H, s), 10.1-10.5(1H, br m), 12.4-12.8(1H, br s)	1649.6 cm <sup>-1</sup>
121	397	7.35	1.74-1.80 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 3.92 (1H, t), 7.39-7.52 (3H, m), 7.58-8.12 (2H, m), 8.13 (1H, s), 10.39 (1H, brs).	3271, 1648, 1472, 1431, 1303, 1029, 789
122	441	7.49	1.77-1.80 (1H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 3.96 (1H, t), 7.40-7.52 (4H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.06 (1H, s), 10.42 (1H, brs).	2921, 1661, 1498, 1471, 1033, 805
123	476	8.22	1.75-1.77 (1H,m), 2.08-2.49 (1H, m), 3.01-3.04 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.91 (1H, t), 7.15-7.25 (1H, m), 7.26-7.727 (4H, m), 7.38-7.41 (3H, m), 7.63 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.07 (1H, s), 10.22 (1H, brs), 12.7 (1H, brs).	3277, 1646, 1560, 1507, 1059, 1032
124	387	7.09	1.81-1.90 (1H, m), 2.16-2.33 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.96 (1H, t), 4.50 (1H, s), 7.40-7.45 (2H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.21 (1H, s), 10.45 (1H, brs).	3278, 1660, 1559, 1495, 1471, 1033, 1133, 808
125	363	6.1	1.3-1.7(2H, br s), 1.7-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.4(3H, s), 2.5-2.6(2H, m), 4.2(1H, m), 7.2(1H, m), 7.4(2H, m), 7.5-7.6(2H, m), 8.1(1H, s), 10.1-10.3(1H, br s), 12.4-12.7(1H, br s)	-
126	363	6.1	1.3-1.7(2H, br s), 1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.4-2.5(3H, s), 2.5-2.7(2H, m), 4.2(1H, m), 7.2-7.7(5H, m), 8.1(1H, s), 10.1-10.4(1H, br s), 12.4-12.7(1H, br s)	1646.2
127	454	7.81	1.76-1.99 (1H, m), 2.14-2.16 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 6.78 (1H, t), 7.27 (4H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.61-7.67 (4H, m), 8.32 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.14 (1H, brs), 11.93 (1H, brs).	3290, 1658, 1602, 1553, 1497, 1473, 1317, 1030, 807, 749

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
128	510	7.50	.74-1.77 (1H, m), 2.07-2.3 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 3.17 (3H, m), 3.90 (1H, t), 4.11 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.29-7.41 (6H, m), 7.47 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.97 (1H, m), 10.18 (1H, brs), 10.28 (1H, s), 13.2 (1H, brs).	3256, 1660, 1555, 1497, 1471, 1317, 1023, 698
129	344	5.36	1.88 - 1.97 (1H, m), 2.12 - 2.21 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.54 - 2.59 (2H, m), 4.02 (1H, dd), 7.37 - 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.08 (1H, s), 10.23 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)	3247, 2925, 1665, 1578, 1557, 1516, 1440, 1306, 1158, 1127, 984, 810, 769
130	407	6.99	1.81 - 1.90 (1H, m), 2.15 - 2.24 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.88 (3H, s), 4.17 (1H, dd), 7.39 (2H, s), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.03 (1H, s), 10.11 (1H, brs), 12.53 (1H, brs)	3257, 2904, 1650, 1552, 1506, 1465, 1393, 1312, 1204, 1189, 1132, 1015, 861, 799
131	323	5.90	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.88-1.98 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 3.75 (1H, t, J 7.2 Hz), 7.08-7.10 (1H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.37 (2H, s), 8.06 (1H, s), 10.08 (1H, br), 12.53 (1H, br).	670.7, 1511.7, 1136.6
132	359	6.22	1.85 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 4.15(1H, m), 4.2-4.6 (2H, br s), 7.30 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.10 (1H, s), 10.25 (1H, s)	1665, 1487, 1308, 898, 666
133	393	6.60	1.91 - 1.99 (1H, m), 2.16 - 2.23 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.84 - 2.87 (1H, m), 4.09 (1H, dd), 6.41 (1H, brs), 6.92 (1H, d), 7.32 - 7.37 (2H, m), 8.08 (1H, s), 12.46 (1H, brs)	3380, 3288, 1675, 1568, 1516, 1475, 1440, 1399, 1322, 1291, 1184, 1137, 922, 805, 764
134	392	6.46	1.95-2.06 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 2.82 (3H, d), 3.78 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.62 (2H, br s), 7.64-7.68 (2H, m), 7.93 (1H, s), 10.03 (1H, s), 11.31 (1H, s)	3265, 3015, 2970, 2933, 1736, 1671, 1561, 1518, 1470, 1365, 1304, 1229, 1202, 1133, 1031, 953, 874, 836.
135	337	6.45	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.19 (3H, t, J 7.6 Hz), 1.91-2.03 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.62 (2H, q, J 7.6 Hz), 2.68-2.83 (2H, m), 3.73 (1H, t, J 7.9 Hz), 7.13-7.40 (6H, m), 7.69 (3H, br), 8.05 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.53 (1H, br). TFA塩	1673.1, 1201.4, 1137.4
136	387	7.0	1.7-1.9(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-2.5(3H, s), 2.6-2.7(2H, m), 4.2(1H, m), 7.4(2H, m), 7.5-7.6(2H, m), 8.0-8.1(1H, s), 10.1-10.4(1H, br s), 12.4-12.7(1H, br s)	652.7, 1727.2
137	340	4.84	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.19 (3H, s), 2.26 - 2.35 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.54 - 2.62 (1H, m), 2.91- 3.03 (2H, m), 5.73 (1H, t), 6.44 (1H, t), 7.39 - 7.47 (3H, m), 7.64 (1H, d), 8.01 (1H, s)	3237, 3053, 1660, 1644, 1542, 1501, 1434, 1373, 1317, 1204, 1127, 835, 794, 764, 718
138	378	6.15	1.8-1.95(1H, m), 2.15-2.3(1H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.8-3.85(1H, m), 5.25(2H, s), 5.55(2H, br s), 7.15(1H, d), 7.25(1H, d), 7.4(1H, d), 7.6-7.7(2H, m), 7.9(1H, s), 10.1(1H, br s), 12.4-12.7(1H, br s)	1659, 1535, 1201

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
139	349	6.19	1.8-1.95(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-2.5(3H, s), 2.6-2.7(2H, m), 4.1(1H, m), 6.85(1H, m), 6.95(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 8.0-8.05(1H, s), 10.1-10.2(1H, br s), 12.4-12.7(1H, br s)	3237, 1655, 1511, 1183
140	420	6.16	1.8-1.95(1H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-2.5(3H, s), 2.5-2.7(2H, m), 4.0-4.1(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.45-7.5(1H, m), 7.6-7.75(2H, m), 7.95-8.0(1H, s), 10.1-10.15(1H, br s), 10.35-10.4(1H, brs), 12.5-12.8(1H, br s)	3200, 1661, 1558, 799
141	482	7.24	1.7-1.85(1H, m), 2.1-2.25(1H, m), 2.5-2.7(2H, m), 3.9-4.0(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.45-7.7(5H, m), 7.95-8.0(1H, s), 8.0-8.1(2H, m), 10.1-10.2(1H, br s), 10.7-10.85(1H, brs), 12.5-12.8(1H, br s)	3250, 1637, 1536, 1313, 799
142	365	7.34	(CDCl <sub>3</sub> ) 0.86-0.88 (6H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.43-2.46 (2H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.30 (2H, br), 3.74 (1H, t, J 7.4 Hz), 7.06-7.37 (6H, m), 8.03 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.53 (1H, br).	1673.3, 1201.6, 1183.8, 1137.6
143	398	7.29	1.92-2.04 (1H, m), 2.16-2.32 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.73 (1H, t, J=7.4Hz), 7.34 (1H, m), 7.52-7.76 (6H, br m), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.26 (1H, s), 13.60 (1H, brs).	1670, 1512, 1201, 1135
144	443	7.23	1.75-1.83(1H, m), 2.07-2.20(1H, m), 2.40-2.58(2H, m), 3.92(1H, m), 7.37(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, s), 7.73(1H, s), 8.00 (1H, s), 8.12(1H, s), 10.20-10.59(1H, br m), 13.19-13.59(1H, br s).	1654, 1582, 1545, 1506, 1472, 1031
145	477	7.93	1.80(1H, m), 2.18 (1H, m), 2.50-2.68 (2H, br m), 3.80(1H, m), 7.35(1H, m), 7.59(3H, m), 7.80(1H, s), 8.01(1H, s).	1670, 1585, 1549, 1502, 1472
146	427	8.05	3.04(1H, dd, J=6.2, 12.7Hz), 3.31(1H, m), 3.91(1H, m), 6.12(2H, br s), 7.35-7.48(2H, m), 7.51(3H, m), 7.66(4H, m), 8.10(2H, d, J=12.7), 10.31 (1H, s), 13.12(1H, br s).	1672, 1600, 1562, 1202, 1135
147	377	6.81	1.85-2.10 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.80 (2H, m), 3.77 (1H, t), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.60-7.73 (4H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, s), 10.10 (1H, s), 13.09 (1H, s)	3255, 2922, 1704, 1677, 1651, 1553, 1513, 1473, 1322, 1195, 1135, 1085, 1032, 942, 866, 841
148	473	7.91	1.95-2.05 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 3.79 (1H, t), 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.43-7.75 (8H, m), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, m), 10.26 (1H, s), 12.93 (1H, s)	3073, 2943, 1671, 1561, 1508, 1472, 1419, 1326, 1202, 1135, 1058, 1033, 945, 874, 835.
149	398	6.34	2.15 - 2.24 (1H, m), 2.35 - 2.44 (1H, m), 2.78 - 2.86 (2H, m), 4.12 (1H, t), 7.39 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.72 (3H, brs), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, d), 8.09 (1H, s), 10.27 (1H, s), 13.03 (1H, brs)TFA塩	3268, 3099, 2950, 1670, 1563, 1506, 1404, 1327, 1178, 1143, 943, 881, 840, 799, 71

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
150	440	7.74	1.85(1H, m), 2.18 (1H, m), 2.52-2.70 (2H, m), 3.88(1H, m), 7.40(2H, m), 7.43(3H, m), 7.64(4H, m), 8.09(2H, s.), 10.31 (1H, br s), 13.10(1H, br s).	1667, 1600, 1558, 1492
151	421	8.11	1.79-1.89 (1H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 5.85 (1H, br), 7.20-7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.36 (1H, br), 11.87 (1H, br).	3291.5, 1691.3, 1652.8, 1551.8, 1509.1, 1272.7
152	420	7.55	1.50-1.55 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.35 (3H, d, J 4.6 Hz), 2.74-2.79 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, br), 5.35-5.45 (1H, br), 6.90-7.15 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.36 (1H, br), 12.13 (1H, br).	1737.4, 1647.81, 1580.0, 1365.6
153	378	6.59	1.91(1H, m), 2.21 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.70 (2H, br m), 3.88(1H, m), 6.59-7.10 (1H, br s), 7.38(2H, m), 7.43(1H, m), 7.62(2H, m), 7.99(1H, s), 8.09(1H, s), 10.31 (1H, br s), 12.98(1H, br s).	1666, 1597, 1561, 1506, 1469
154	341	5.80	1.94-2.00 (1H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.76-2.95 (2H, m), 3.58 (1H, t), 3.85 (2H, d), 7.20-7.40 (4H, m), 7.38 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.75 (3H, brs), 8.02 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.19 (1H, s), 13.05 (1H, brs).	1666, 1198, 1135, 830, 799, 718
155	381	6.8	1.1-1.4(2H, m), 1.6-1.8(1H, m), 2.0-2.1(1H, m), 2.4-3.6(2H, m), 3.7-3.8(1H, m), 7.3-7.7(5H, m), 7.9-8.2(2H, m), 10.1-10.2(1H, m), 12.8-13.2(1H, br s)	-
156	321	5.17	1.80-1.95 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.35-7.50 (5H, m), 7.95-8.02 (2H, m), 9.25 (1H, br s), 12.99 (1H, br s)	1649, 1597, 1503, 1446, 1239, 944
157	316	5.71	3.17 (1H, m), 3.43-3.61 (1H, m), 4.08(1H, m), 7.37-7.41(4H, br m), 7.89(3H, br s), 8.12(1H, s), 8.49(1H, s), 8.56(1H, s), 10.58(1H, s), 11.60(1H, br s).	1672, 1511, 1201, 1135
158	468	7.89	1.75-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.83 (1H, t), 4.43 (2H, d), 6.48 (1H, t), 7.10-7.23 (3H, m), 7.29 (2H, t), 7.37-7.47 (3H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 8.06 (1H, s), 10.02 (1H, s), 11.29 (1H, s)	3277, 3097, 2938, 2884, 1647, 1553, 1509, 1474, 1436, 1399, 1356, 1311, 1236, 1203, 1183, 1134, 1073, 1030, 991, 958, 873, 833, 811.
159	460	8.19	1.15-1.30 (6H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.83 (1H, t), 5.62 (1H, d), 7.10-7.20 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.60-7.66 (2H, m), 8.03 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.20 (1H, s)	3288, 2928, 2853, 1662, 1557, 1470, 1449, 1317, 1201, 1182, 1132, 1031, 840, 805
160	516	7.78	1.75-1.9(1H, m), 2.1-2.25(1H, m), 2.5-2.65(2H, m), 3.85-3.9(1H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.45-7.75(5H, m), 7.95-8.0(1H, s), 8.0-8.05(1H, m), 8.10(1H, s), 10.3(1H, br s), 10.8-10.95(1H, brs), 12.7-12.8(1H, br s)	1662, 1546, 741

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
161	561	8.90	1.78(1H, m), 2.11 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.93(1H, br m), 3.88 (1H, m), 5.07(2H, s), 6.44(1H, m), 7.11 (2H, br m), 7.27(3H, br m), 7.40(6H, br m), 7.60 (2H, m), 8.30(1H, s), 8.82(1H, s), 10.09(1H, s), 11.94 (1H, br s)	1603, 1558, 1533, 1474
162	490	8.57	1.78(1H, m), 2.12 (1H, m), 2.50 (2H, m), 3.90 (1H, m), 6.81(1H, m), 7.20 (2H, br m), 7.30(1H, m), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.67(1H, m), 7.87(1H, s), 8.34(1H, s), 9.11(1H, s), 10.13(1H, br s), 12.04 (1H, br s)	1598, 1541, 1480
163	490	8.58	1.85-1.95(1H, m), 2.15-2.3(1H, m), 2.5-2.7(2H, m), 3.87-3.95(1H, m), 5.7-6.2 (2H, br s), 7.20-7.35(4H, m), 7.4-7.45(1H, m), 7.6-7.75(4H, s), 8.35(1H, s), 9.05(1H, s), 10.3(1H, br s), 12.7-12.8(1H, br s)	1660, 1548, 1491
164	479	7.82	2.00-2.08 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 3.80 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.32-7.41 (3H, m), 7.65-7.73 (6H, m), 8.33 (1H, s), 9.56 (1H, s), 10.22 (1H, br), 12.32 (1H, br)	2220.9, 1670.9, 1606.7, 1541.7, 1201.2, 1183.8, 1135.5
165	479	8.03	1.78-1.90 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 3.89 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.20-7.45 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.36 (1H, s), 10.19 (1H, br), 12.14 (1H, br).	2229.9, 1668.8, 1602.4, 1559.8, 1476.3, 1201.5, 1134.4
166	534	8.60	1.83-1.92 (1H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.53-2.67 (2H, m), 3.86 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60-7.67 (4H, m), 8.32 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.17 (1H, br), 12.03 (1H, br)	2220.9, 1669.3, 1548.0, 1488.5
167	512	7.40	1.93 - 2.03 (1H, m), 2.21 - 2.30 (1H, m), 2.63 - 2.79 (2H, m), 3.77 (H, t), 3.85 (3H, s), 7.19 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.54 (1H, dd), 7.63 - 7.70 (7H, m), 7.94 (1H, d), 10.22 (1H, s), 10.77 (1H, s), 12.79 (1H, s) TFA塩	3247, 3063, 1685, 1537, 1470, 1434, 1317, 1291, 1189, 1143, 1040, 846, 799, 718
168	512	7.30	1.93 - 2.02 (1H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.61 - 2.79 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.85 (3H, s), 7.07 - 7.10 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.63- 7.70 (5H, m), 7.92 (1H, d), 8.06 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.61 (1H, s), 12.75 (1H, s). TFA塩	3196, 3058, 1670, 1639, 1598, 1542, 1511, 1470, 1321, 1260, 1204, 1184, 1132, 1040, 830, 794
169	488	7.13	1.94 - 2.03 (1H, m), 2.21 - 2.31 (1H, m), 2.61 - 2.80 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.64 - 7.70 (5H, m), 8.80 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 10.23 (1H, s), 10.87 (1H, s), 12.81 (1H, s) TFA塩	3222, 3088, 1670, 1562, 1475, 1419, 1332, 1286, 1194, 1132, 1030, 840, 794, 712
170	532	8.10	1.87-2.00 (1H, m), 2.15-2.38 (1H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 3.79 (1H, t), 6.56 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.54-7.70 (6H, m), 8.00-8.16 (5H, m), 8.72 (1H, s), 10.24 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.80 (1H, s)	3257, 3226, 1658, 1541, 1472, 1322, 1294, 1233, 1202, 1133, 1031, 958, 867, 830.
171	526	7.31	1.93-2.02 (1H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 3.77 (1H, t), 6.15 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.35-7.44 (2H, m), 7.51-7.70 (6H, m), 7.91 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.60 (1H, s), 12.76 (1H, s)	3265, 1655, 1605, 1541, 1503, 1473, 1439, 1400, 1359, 1324, 1294, 1259, 1133, 1037, 931, 875, 812.

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
172	558	8.46	1.94-2.04 (1H, m), 2.18-2.32 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 3.78 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.42-7.47 (2H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 7.62-7.71 (5H, m), 7.79 (2H, d), 7.87 (2H, d), 7.97 (1H, d), 8.17 (2H, d), 10.23 (1H, s), 10.83 (1H, s), 12.80 (1H, s) TFA 塩	1736, 1673, 1637, 1544, 1374, 1365, 1228, 1216, 1205, 1137.
173	531	8.38	1.78-1.80 (1H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.77 (0.5H, t), 3.93 (0.5H, t), 7.05 (1H, m), 7.31-7.41 (5H, m), 7.48 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 10.2 (0.5H, brs), 10.25 (0.5H, brs), 12.6 (1H, brs)	3257, 1672, 1593, 1529, 1477, 1312, 774
174	507	7.22	1.94-2.02 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 3.78 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.36-7.67 (5H, m), 7.97-8.22 (5H, m), 10.23 (1H, br), 11.08 (1H, br), 12.86 (1H, br).	2232.8, 1667.8, 1546.7, 1201.5, 1134.8
175	507	7.22	1.91-1.99 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 3.81 (1H, t, J 7.6 Hz), 7.36-7.81 (6H, m), 7.98-8.49 (4H, m), 8.32 (1H, s), 10.26 (1H, br), 11.03 (1H, br), 12.84 (1H, br).	2232.0, 1667.9, 1547.6, 1202.0, 1134.5
176	497	7.83	1.75-1.78 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.92 (1H, t), 7.00 (1H, t), 7.29-7.41 (4H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 8.17 (1H, s), 9.29 (1H, brs), 9.57 (1H, brs), 10.22 (1H, brs), 12.45 (1H, brs).	3263, 1638, 1560, 1497, 1312, 1031, 692
177	500	7.38	1.75-1.90 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.35-7.7 (6H, m), 7.6-7.75 (4H, br s), 7.95-8.15 (3H, m), 10.2 (1H, br), 10.9 (1H, br), 12.8 (1H, br).	1663, 1541, 1458
178	574	8.54	1.70-1.90 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.72-3.92 (1H, m), 7.10 (2H, d), 7.19 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.35-7.46 (4H, m), 7.50-7.70 (5H, m), 7.86 (1H, d), 7.92 (1H, s), 10.24 (1H, s), 10.78 (1H, s), 12.76 (1H, s)	3491, 3291, 3069, 2954, 2871, 1674, 1647, 1549, 1488, 1474, 1439, 1325, 1296, 1279, 1232, 1198, 1133, 1032, 954, 892, 879.
179	500	7.47	1.78 (1H, m), 2.05 (1H, m), 3.90 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.30Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9Hz) 7.46 (2H, m), 7.60 (3H, m), 7.83 (1H, m), 7.90 (3H, m), 10.20 (1H, br s), 10.70-10.8 (1H, s), 12.56-12.94 (1H, br s).	1587, 1551, 1473, 1324, 1270
180	518	7.39	1.75-1.93 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.38-2.65 (2H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 7.37-7.70 (9H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 10.19-10.27 (1H, m), 10.82 (1H, s), 12.74 (1H, s)	3183, 1654, 1593, 1541, 1499, 1470, 1434, 1388, 1330, 1203, 1185, 1134, 1049, 1032, 958, 905, 876, 838.
181	526	7.85	1.36 (3H, t), 1.72-1.90 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.38-2.60 (2H, m), 3.72-3.92 (1H, m), 4.12 (2H, q), 7.16 (1H, d), 7.35-7.68 (8H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 10.19-10.28 (1H, m), 10.71 (1H, s), 12.75 (1H, s)	3242, 2919, 1666, 1645, 1597, 1518, 1502, 1491, 1473, 1438, 1390, 1329, 1301, 1281, 1235, 1047, 1030, 911, 823.

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
182	516	7.93	1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.38-2.65 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 7.35-7.70 (7H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.05-8.1 (2H, m), 10.2-10.27 (1H, m), 10.8 (1H, br s), 12.8 (1H, s)	1655, 1553, 1473
183	550	8.44	1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.38-2.65 (2H, m), 3.9-3.95 (1H, m), 7.35-7.65 (7H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.00-8.1 (2H, m), 8.30(1H, s), 10.3 (1H, br s), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, s)	1643, 1536, 1307
184	550	8.46	1.78(1H, m), 2.11 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.90(1H, br m), 7.39 (2H, br m), 7.50(1H, br m), 7.60 (2H, m), 7.92(1H, m), 7.98(1H,m), 8.08(2H, m), 10.85-13.10(1H, br s), 12.79 (1H, br s).	1664, 1643, 1554, 1473
185	496	7.72	1.70(1H, m), 2.05 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.30(2H, m), 3.85(1H, br m), 7.27-7.44 (4H, br m), 7.51(1H, m), 7.60 (2H, m), 7.85(2H, m), 7.93(1H,s), 10.18(1H, m), 10.61(1H, br s), 12.70 (1H, br s).	1641, 1587, 1545, 1470
186	560	8.04	1.78(1H, m), 2.16 (1H, m), 3.30 (2H, br m), 3.88(1H, m), 7.32(2H, m), 7.32(1H, m), 7.41(1H, m), 7.50(2H, m), 7.60 (2H, m), 7.85(1H, m), 7.95(1H,s), 8.05(1H, m), 8.21(1H, m), 10.20(1H, m), 10.59-11.09(1H, br s), 12.37-12.92 (1H, br s).	1644, 1528, 1475
187	510	8.12	1.10(3H, t), 1.70(1H, m), 2.10 (1H, m), 3.32 (2H, br m), 2.70(2H, q), 3.87(1H, m), 7.35(4H, m), 7.32(1H, m), 7.50(2H, m), 7.60 (2H, m), 7.90(1H, s), 7.95(1H,m), 10.20(1H, s), 10.60(1H, s), 12.57-12.88 (1H, br s).	1653, 1542, 1472
188	524	8.55	0.91(3H, t), 1.62(2H, m), 1.74(1H, m), 2.10 (1H, m), 3.30 (2H, m), 2.60(2H, q), 3.88(1H, m), 7.35(4H, m), 7.41(1H, m), 7.59(2H, m), 7.93(3H, br m), 10.20(1H, s), 10.59(1H, s), 12.58-12.90 (1H, br s).	1654, 1541, 1491
189	560	8.00	1.70(1H, m), 2.10 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.87(1H, m), 7.32(1H, m), 7.41(1H, m), 7.58(2H, m), 7.77(2H, m), 7.91(1H, m), 7.80(2H, m), 10.65-11.00(1H, br s), 12.50-12.96 (1H, br s).	1655, 1541, 1472
190	518	7.15	1.82(1H, m), 2.19 (1H, m), 2.58(2H, m), 3.89(1H, m), 7.16(1H, m), 7.29(1H, m), 7.40(4H, m), 7.65(2H, m), 7.77(2H, m), 7.96(1H, m), 10.19(1H, s), 11.55-12.27(1H, br s).	654, 1541, 1507
191	554	7.46	1.85(1H, m), 2.19 (1H, m), 2.61(2H, m), 3.89(1H, m), 7.06(1H, m), 7.18(1H, m), 7.30-7.40(3H, m), 7.61(2H, m), 7.78(1H, m), 7.85(1H, m), 9.97(1H, s), 11.02-11.41(1H, br s).	1653, 1558, 1507
192	496	7.49	1.82(1H, m), 2.12 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.75(2H, s), 3.89(1H, m), 7.20(1H, m), 7.34(6H, br m), 7.51(1H, m), 7.60(2H, m), 7.93(1H, s), 10.20 (1H, br s), 10.51(1H, s), 12.10-13.10(1H, br s).	1655, 1600, 1471

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
193	483	6.49	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.09 - 2.14 (1H, m), 2.40 - 2.44 (1H, m), 2.85 - 2.90 (1H, m), 2.95 - 3.01 (1H, m), 3.79 (1H, t), 7.38 - 7.40 (1H, m), 7.48 (2H, s), 7.55 - 7.57 (1H, m), 7.60 - 7.65 (1H, m), 8.03 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.83 (2H, s)TFA塩	3242, 3083, 1675, 1557, 1511, 1465, 1184, 1132, 846, 974, 722
194	483	6.54	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.02 - 2.05 (1H, m), 2.30 - 2.36 (1H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 3.76 (1H, t), 7.38 - 7.54 (4H, m), 7.65 (2H, s), 8.10 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.20 (1H, s)	3191, 1660, 1542, 1465, 1306, 1117, 1030
195	483	7.27	(D <sub>4</sub> -MeOH) 1.99 - 2.06 (1H, m), 2.30 - 2.39 (1H, m), 2.70 - 2.82 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.39 - 7.54 (4H, m), 7.65 - 7.68 (2H, m), 8.07 (1H, t), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.77 (1H, d)	3268, 1670, 1542, 1465, 1317, 1122, 799, 738
196	508	7.94	1.80-1.91 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.85 (1H, m), 5.38 (1H, d, J 11.0 Hz), 5.55 (1H, d J 17.7 Hz), 6.81-6.88 (1H, m), 7.37-7.73 (7H, m), 7.97 (2H, s), 8.20 (1H, s), 10.26 (1H, br), 10.80 (1H, br), 12.78 (1H, br).	2232.0, 1669.1, 1602.3, 1573.0, 1535.7, 1443.5, 1244.62, 1203.3, 1154
197	511	6.75	1.90-2.10 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 3.79 (1H, t J 7.3 Hz), 4.15 (2H, s), 7.00-7.45 (4H, m), 7.58-7.80 (6H, s), 8.00-8.30 (6H, m), 10.27 (1H, br), 10.80 (1H, br), 12.83 (1H, br). TFA塩	1669.8, 1547.8, 1200.8, 1134.9
198	511	6.45	1.92-2.04 (1H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 3.78 (1H, t J 7.0 Hz), 4.15 (2H, s), 7.36-7.52 (3H, m), 7.61-7.66 (3H, s), 7.74 (3H, br), 7.98 (1H, s), 8.00-8.30 (6H, m), 8.11 (2H, d, J 7.6 Hz), 8.29 (3H, br), 10.25 (1H, br), 10.82 (1H, br), 12.82 (1H, br). TFA塩	1669.6, 1547.8, 1200.8, 1134.6
199	574	8.55	1.95 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.67 (1H, s), 2.73(1H, m), 3.73 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (1H, m), 7.32 (1H,m), 7.35-7.52 (4H, br m), 7.55-7.76 (5H, br m), 7.91 (1H, s), 8.05 (2H, d, J=8.6Hz), 10.20 (1H, s), 10.70 (1H, s), 12.73 (1H, s).	1597, 1573, 1533, 1300, 1142
200	550	8.14	1.78 (1H, m), 2.10 (1H, m), 3.85 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=9.0Hz), 7.37 (1H, d, J=9.0Hz) 7.49 (1H, m), 7.58 (2H, m), 7.79 (2H, m), 7.95 (2H, m), 8.31 (1H, m), 8.36 (1H, s), 10.18(1H, s), 10.89-11.18 (1H, br s), 12.68-12.89 (1H, br s).	1587, 1555, 1324, 1128
201	518	7.72	1.80 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.55 (2H, m), 3.81 (1H, m), 5.11-5.97 (2H, br s), 7.30 (1H, d, J=8.3Hz), 7.39 (1H, d, J=9.0Hz) 7.50 (1H, m), 7.57 (3H, m), 7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s), 10.20 (1H, s), 10.72-10.10 (1H, br s), 12.81 (1H, s).	1598, 1552, 1472, 1330, 1125
202	616	8.93	1.78 (1H, m), 2.10 (1H, m), 3.85 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41 (1H, d, J=9.0Hz) 7.50 (1H, m), 7.58 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.70 (2H, s), 10.25(1H, s), 12.68-13.01	1557, 1473, 1320, 1195

10

20

30

40



化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
203	568	8.37	1.85 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.49-2.71 (2H, br m), 3.81 (1H, m), 6.09-7.89 (2H, br s), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz), 7.43 (1H, d, J=9.0Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.21(1H, m), 8.29(1H, s), 10.23 (1H, s), 10.93-11.41 (1H, br s), 12.82 (1H, s).	1551, 1470, 1551, 1328, 1124
204	566	8.29	1.78 (1H, m), 2.08 (1H, m), 3.89 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0Hz) 7.51 (1H, m), 7.60 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.95(1H, m), 8.01 (1H, m), 8.10(1H, m), 10.23(1H, s), 10.78-11.01 (1H, br s), 12.75 (1H, s).	1586, 1552, 1474, 1260, 1162
205	506	7.63	1.90-2.04 (1H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 3.77 (1H, t J 7.4 Hz), 4.35 (1H, s), 7.36-7.74 (9H, m), 7.96 (1H, s), 8.08 (1H, d, J 7.64 Hz), 8.16 (1H, s), 10.23 (1H, br), 10.88 (1H, br), 12.81 (1H, br). TFA 塩	1669.1, 1550.1, 1474.0, 1202.4, 1133.3
206	511	7.08	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.02 - 2.07 (1H, m), 2.33 - 2.40 (1H, m), 2.72 - 2.87 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.81 (1H, t), 6.67 (2H, d), 7.39 - 7.53 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.87 (2H, d), 8.01 (1H, s)	3247, 2950, 1655, 1598, 1537, 1475, 1322, 1271, 1184, 1132, 825, 753
207	525	7.45	(D <sub>4</sub> -MeOH) 1.29 (3H, t), 2.03 - 2.10 (1H, m), 2.37 - 2.43 (1H, m), 2.78 - 2.90 (2H, m), 3.23 (2H, q), 3.79 (1H, t), 6.68 (2H, d), 7.38 - 7.54 (4H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (2H, d), 8.02 (1H, s)	3263, 2966, 1665, 1603, 1527, 1475, 1327, 1265, 1184, 1132, 825, 794, 769
208	528	7.58	1.72 - 1.80 (1H, m), 2.10 - 2.16 (1H, m), 3.90 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.51 - 7.62 (4H, m), 7.87 (1H, t), 8.00 (1H, s), 8.49 (1H, t), 8.90 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.94 (1H, s)	3217, 1639, 1521, 1465, 1347, 1322, 1296, 1127, 876, 810
209	511	7.29	1.90-2.03 (1H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.77 (1H, t), 6.70-6.80 (1H, m), 7.15-7.28 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.60-7.75 (5H, m), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.56 (1H, s), 12.74 (1H, s) TFA 塩	3252, 3047, 1671, 1604, 1547, 1472, 1431, 1326, 1201, 1135, 1031, 839.
210	525	7.68	1.19 (3H, t), 1.90-2.05 (1H, m), 2.14-2.32 (1H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 3.11 (2H, q), 3.76 (1H, t), 6.70-6.85 (1H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.60-7.73 (5H, m), 7.93 (1H, s), 10.20 (1H, s), 10.55 (1H, s), 12.74 (1H, s) TFA 塩	3236, 3035, 1671, 1548, 1472, 1434, 1327, 1201, 1134, 1031, 953, 835.
212	8.57	468	1.80-1.92 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.50-2.67 (2H, m), 3.90 (1H, t J 7.3 Hz), 6.58-6.60 (1H, m), 7.00-7.70 (8H, m), 8.30 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.21 (1H, br), 11.92 (1H, br).	1665.6, 1611.2, 1560.2, 1473.4, 1201.3
213	8.53	472	1.80-1.90 (1H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.92 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 8.35 (1H, s), 9.15 (1H, br), 10.25 (1H, br), 12.06 (1H, br).	1664.7, 1616.5, 1554.4, 1533.1, 1492.2, 1143.5
214	7.49	579	1.40 (2H, m), 1.51 (4H, m), 1.80 (1H, m), 2.13 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.88 (1H, t), 7.36-7.42 (2H, m), 7.46- 7.54 (3H, m), 7.58-7.63 (2H, m ), 7.94 (1H, s), 7.96 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.72 (1H, s), 12.75 (1H, brs).	1662, 1545, 1470, 1324, 1032

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
215	7.22	581	1.78 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.39 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.59 (4H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.47-7.62 (5H, m), 7.95-7.99 (3H, m), 10.20 (0.5H, brs), 10.29 (0.5H, brs), 10.73 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	3227, 1661, 1545, 1437, 1113
216	567	7.07	0.99 (6H, t), 1.73 (1H, m), 2.09 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.76 (0.5H, t), 3.69 (0.5H, t), 7.25-7.61 (7H, m), 7.92-7.99 (3H, m), 10.20 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	2967, 1655, 1557, 1472, 1323, 1055, 1013, 811
217	562	6.85	1.78 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.76 (0.5H, t), 3.86 (0.5H, t), 5.30 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.35-7.43 (2H, m), 7.49-7.61 (5H, m), 7.81 (1H, s), 7.92-8.02 (3H, m), 10.19 (1H, brs), 10.79 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	2981, 1668, 1540, 1473, 1323, 1054, 1013, 815, 722
218	580	6.37	1.80 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.32 (4H, m), 2.71 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.75 (0.5H, t), 3.90 (0.5H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.46-7.52 (5H, m), 7.94-7.97 (3H, m), 10.20 (0.5H, brs), 10.29 (0.5H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	1662, 1550, 1469, 1324, 1134, 1031.
219	564	8.20	1.75 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.90 (1H, m), 7.33 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.53-7.60 (4H, br m), 7.82 (1H, d), 7.95 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.26 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, br s), 12.74 (1H, br s).	1657, 1546, 1469, 1324
220	524	7.09	1.75 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.83 (1H, m), 3.89 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, m), 7.68 (1H, t), 7.95 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.61 (1H, s), 10.28 (1H, s), 10.95 (1H, br s), 12.73 (1H, br s).	1660, 1545, 1491, 1324
221	560	6.93	1.75 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.81 (1H, m), 3.84 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, m), 7.80 (1H, t), 7.98 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.66 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.05 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).	-
222	479	9.28	(D <sub>4</sub> -MeOH) 1.35 (6H, d), 1.99 - 2.04 (1H, m), 2.30 - 2.39 (1H, m), 2.67 - 2.80 (2H, m), 3.00 - 3.07 (1H, m), 3.79 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.41 - 7.54 (5H, m), 7.67 - 7.73 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.36 (1H, s).	1675, 1557, 1496, 1470, 1189, 1132, 794
223	515	9.55	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.00 - 2.05 (1H, m), 2.35 - 2.40 (1H, m), 2.72 - 2.82 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.38 - 7.49 (2H, m), 7.50 - 7.57 (5H, m), 7.60 - 7.71 (3H, m), 7.75 - 7.77 (2H, m), 7.91 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.44 (1H, s).	3226, 1670, 1562, 1495, 1470, 1321, 1137, 1029, 810
224	507	9.11	(D <sub>4</sub> -MeOH) 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.86 - 3.03 (2H, m), 3.82 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.51 - 7.58 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 - 7.74 (2H, m), 8.22 (2H, s), 8.41 (1H, s) TFA塩	3206, 3068, 1665, 1557, 1501, 1475, 1327, 1301, 1184, 1122, 794

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
225	365	13.7	1.7-1.8(1H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.8-3.4(2H, m), 3.9-4.0(1H, m), 7.3-7.7(5H, m), 7.9-8.2(2H, m), 10.1-10.4(1H, br s), 12.7-13.3(1H, br s)	1644.2
226	391	7.54	2.06-2.12 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.92-3.06 (2H, m), 3.76 (1H, t J7.5 Hz), 7.36-7.49 (3H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.52 (1H, br), 10.26 (1H, br), 13.02 (1H, br).	1670.8, 1199.7, 1132.7
227	377	8.75	3.47-3.51 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.29 (1H, t J 7.2 Hz), 7.36-7.51 (3H, m), 7.67-7.77 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, s), 9.39 (1H, br), 10.43 (1H, br), 13.04 (1H, br). TFA塩	1671.4, 1200.1, 1132.3
228	447	8.48	2.01 - 2.10 (1H, m), 2.32 - 2.41 (1H, m), 2.66 - 2.81 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.27 - 7.31 (1H, d), 7.35 - 7.42 (3H, m), 7.48 - 7.56 (6H, m), 7.60 - 7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.75 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.42 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3211, 1665, 1598, 1562, 1496, 1312, 805, 764
229	413	8.10	2.04 - 2.13 (1H, m), 2.34 - 2.43 (1H, m), 2.71 - 2.86 (2H, m), 3.02 - 3.07 (1H, m), 3.79 (1H, t), 7.28 - 7.53 (9H, m), 7.71 (1H, d), 7.79 (1H, s), 8.36 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3227, 2966, 1660, 1598, 1557, 1491, 1312, 1199, 1184, 1132, 794
230	439	8.12	2.14 - 2.22 (1H, m), 2.41 - 2.51 (1H, m), 2.85 - 3.02 (2H, m), 3.82 (1H, t), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.41 (2H, t), 7.47 - 7.57 (4H, m), 7.72 - 7.74 (2H, m), 8.22 (2H, s), 8.40 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	-
231	425	8.90	-	-
232	465	8.93	2.91 (1H, dd), 3.24 (1H, dd), 3.78 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.60-7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.14 (1H, s).	3267, 1649, 1613, 1564, 1538, 1493, 1474, 1405, 1330, 1265, 1241, 1204, 1134, 1031, 877, 859
233	363	7.50	2.43 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.21 (1H, dd), 3.74 (1H, t), 7.30-7.38 (3H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 8.08 (1H, s), 10.21 (1H, s), 12.54 (1H, s).	3242, 2918, 1655, 1596, 1560, 1510, 1473, 1375, 1308, 1261, 1181, 1133, 1064, 1031, 989, 949, 870, 844.
234	457	8.59	1.81 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.91 (1H, m), 7.45 (3H, m), 7.60(2H, s), 7.69 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.91(2H, m), 8.43 (1H, s), 10.35 (1H, s), 12.77-13.56 (1H, br s).	1662, 1609, 1560, 1494, 1282

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
235	429	7.32	1.79 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.89(1H, m), 3.72 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.18 (1H, m), 7.28(2H, m), 7.40 (2H, m), 7.55(2H, m), 8.01(2H, d, J=8.0Hz), 8.08(2H, d, J=8.2Hz), 8.45 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.92-13.45 (1H, br s).	1654, 1610, 1493, 1281
236	447	8.57	1.79 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.92(1H, m), 3.88 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.30(2H, m), 7.40 (3H, m), 7.50(4H, m), 7.74 (2H, d, J= 7.9Hz), 7.81(2H, d, J= 8.1Hz), 7.99(2H, d, J= 7.4Hz), 8.53(1H, s), 10.24(1H, s), 12.70-13.48 (1H, br s).	1660, 1557, 1492, 1320
237	415	5.21	1.99 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.78(1H, m), 3.73 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.36(4H, m), 7.57 (2H, s), 7.55(2H, m), 7.66(3H, br s), 7.99(2H, d, J=8.1Hz), 8.08(2H, d, J=8.2Hz), 8.45 (1H, s), 10.20 (1H, s), 13.33 (1H, s). TFA salt	1667, 1591, 1493, 1325
238	385	7.46	2.05 - 2.11 (1H, m), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.68 - 2.80 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.36 - 7.42 (3H, m), 7.47 - 7.53 (4H, m), 7.69 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.35 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3267, 1665, 1588, 1562, 1491, 1312, 1173, 789
239	455	8.26	2.02 - 2.11 (1H, m), 2.35 - 2.41 (1H, m), 2.67 - 2.82 (2H, m), 3.79 (1H, t), 7.27- 7.39 (4H, m), 7.48 - 7.55 (4H, m), 7.83 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.38 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3227, 1665, 1547, 1501, 1265, 1219, 1163, 805
240	389	7.27	2.03 - 2.11 (1H, m), 2.33 - 2.42 (1H, m), 2.69 - 2.84 (2H, m), 3.79 (1H, t), 7.14- 7.18 (1H, m), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.38 (2H, t), 7.47 - 7.57 (5H, m), 7.66 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.40 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3237, 1660, 1588, 1552, 1491, 1465, 1306, 1194, 861
241	405	7.76	2.15 - 2.22 (1H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.85 - 3.01 (2H, m), 3.82 (1H, t), 7.31- 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.55 (8H, m), 7.87 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.37 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH, TFA 塩	3048, 1655, 1486, 1214, 1143, 799
242	315	6.30	2.84 (1H, dd), 3.22 (1H, dd), 3.75 (1H, t), 7.37-7.47 (6H, m), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, s), 10.19 (1H, s), 12.97 (1H, s).	3281, 1644, 1597, 1547, 1492, 1442, 1341, 1309, 1234, 1093, 1048, 1014, 944, 896, 880, 860, 823.
243	349	7.15	2.93 (1H, dd), 3.27 (1H, dd), 3.81 (1H, t), 7.35-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.61-7.64 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.99 (1H, s).	3280, 2926, 1670, 1597, 1560, 1507, 1473, 1369, 1310, 1290, 1236, 1202, 1133, 1079, 1031, 945, 878, 855, 838, 819.

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
244	429	7.32	2.02 - 2.12 (1H, m), 2.33 - 2.43 (1H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 3.79 (1H, t), 3.98 (3H, s), 7.28- 7.32 (1H, m), 7.38 (2H, t), 7.48 - 7.56 (4H, m), 7.66 (1H, t), 8.07 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.59 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3232, 1711, 1650, 1547, 1486, 1424, 1271, 1250, 1184, 805
245	335	6.76	2.44 (3H, s), 2.86-2.90 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.97 (1H, t J 6.5 Hz), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 10.29 (1H, br), 12.57 (1H, br).	1654.4, 1566.6, 1510.9, 1307.4
246	415	5.49	2.14 - 2.22 (1H, m), 2.41 - 2.49 (1H, m), 2.87 - 3.01 (2H, m), 3.83 (1H, t), 7.31- 7.35 (1H, m), 7.41 (2H, t), 7.47 - 7.56 (4H, m), 7.65 (1H, t), 8.09 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH, TFA 塩	3063, 1680, 1557, 1491, 1189, 1143
247	349	7.17	2.89 (1H, dd), 3.22 (1H, dd), 3.77 (1H, t), 7.35-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.60-7.63 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 12.98 (1H, s).	3278, 2928, 1650, 1597, 1558, 1507, 1473, 1338, 1311, 1236, 1200, 1133, 1077, 1031, 945, 877.
248	414	5.90	2.08 - 2.15 (1H, m), 2.37 - 2.42 (1H, m), 2.74 - 2.90 (2H, m), 3.80 (1H, t), 7.29- 7.32 (1H, m), 7.39 (2H, t), 7.47 - 7.54 (4H, m), 7.63 (1H, t), 7.92 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3263, 1644, 1547, 1486, 1383, 1317, 1204, 1137, 799
249	385	7.49	1.99 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.69(1H, m), 2.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 7.29(1H, m), 7.21-7.43(4H, br m), 7.55(2H, m), 7.69(2H, br s), 8.05(2H, m), 8.11(2H, m), 8.53(1H, s), 10.28 (1H, s), 13.41(1H, br s).	1671, 1606, 1202
250	413	6.87	-	-
251	453	8.64	1.98 - 2.06 (1H, m), 2.31 - 2.39 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 - 2.83 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.39 - 7.42 (2H, m), 7.49 - 7.54 (3H, m), 7.67 - 7.73 (3H, m), 8.35 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3217, 1644, 1568, 1496, 1465, 1312, 1199, 1178, 1127, 974
252	457	8.55	2.01 - 2.15 (1H, m), 2.31 - 2.40 (1H, m), 2.59 - 2.83 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.16 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.48 - 7.57 (4H, m), 7.65 - 7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d), 8.41 (1H,s) D <sub>4</sub> -MeOH	3227, 1650, 1588, 1557, 1485, 1470, 1312, 1137, 1040, 876
253	475	9.04	2.11 - 2.18 (1H, m), 2.45 - 2.51 (1H, m), 2.82 - 3.03 (2H, m), 3.81 (1H, t), 7.41 - 7.45 (2H, m), 7.50 - 7.58 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.39 (1H,s) D <sub>4</sub> -MeOH	3227, 1680, 1491, 1465, 1194, 1137, 846, 805

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
254	371	6.55	1.95-2.01 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 4.13 (1H, t), 4.52 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.40-7.45 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.72 (3H, br s), 8.22 (1H, s), 10.30 (1H, s), 13.40 (1H, s). TFA塩	3291, 3068, 2924, 1670, 1554, 1498, 1459, 1306, 1201, 1137, 1063, 959, 840, 801.
255	391	7.56	2.67 (3H, s), 3.15-3.27 (1H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 4.07 (1H, t), 7.37-7.43 (2H, m), 7.60-7.71 (4H, m), 7.87 (3H, br s), 8.54 (1H, s), 10.45 (1H, s), 13.84 (1H, s). TFA塩	3016, 1669, 1564, 1497, 1467, 1408, 1364, 1324, 1201, 1135, 1033, 951, 881, 838, 828.
256	523	9.11	2.00 - 2.05 (1H, m), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 3.79 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.49 - 7.57 (3H, m), 7.61 - 7.68 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.40 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	2.00 - 2.05 (1H, m), 2.32 - 2.42 (1H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 3.79 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.49 - 7.57 (3H, m), 7.61 - 7.68 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.40 (1H, s)
257	333	6.13	2.87-2.91 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.39-7.52 (4H, s), 8.01 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.35 (1H, br), 12.98 (1H, br).	1664.0, 1507.9, 1457.7
258	333	6.24	2.83-2.88 (1H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.39-7.52 (4H, s), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.34 (1H, br), 12.98 (1H, br).	1738.7, 1365.7, 1216.9
259	396	6.67	2.03 - 2.11 (1H, m), 2.32 - 2.41 (1H, m), 2.67 - 2.81 (2H, m), 3.78 (1H, t), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.38 (2H, t), 7.46 - 7.49 (3H, m), 7.55 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.15 (2H, d), 8.40 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3283, 2930, 2228, 1655, 1609, 1557, 1496, 1317, 1194, 989, 846
260	400	5.26	2.16 - 2.25 (1H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.80 - 2.03 (2H, m), 3.84 (1H, t), 4.25 (2H, s), 7.30 - 7.56 (8H, m), 7.38 (1H, t), 7.99 - 8.02 (2H, m), 8.45 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH, TFA塩	3042, 2945, 1670, 1496, 1199, 1132, 820, 794
261	439	5.33	2.16 - 2.24 (1H, m), 2.42 - 2.52 (1H, m), 2.83 - 2.91 (1H, m), 2.96 - 3.02 (1H, m), 3.83 (1H, t), 7.32 - 7.35 (1H, m), 7.41 (2H, t), 7.47 - 7.50 (3H, m), 7.56 (1H, d), 8.17 - 8.21 (4H, m), 8.49 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH, TFA塩	3211, 3063, 1665, 1491, 1194, 1132, 835, 789
262	414	5.45	-	-
263	415	4.96	2.12 - 2.22 (1H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.84 - 2.92 (1H, m), 2.95 - 3.03 (1H, m), 3.84 (1H, t), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.40 (2H, t), 7.47 - 7.54 (4H, m), 7.98 (2H, d), 8.14 (2H, d), 8.40 (1H, s) D <sub>4</sub> -MeOH	3033, 1657, 1609, 1541, 1495, 1380, 1315, 1262, 1175, 1099, 1016, 995, 955, 865, 842.
264	443	5.37	1.88-1.90 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.62-2.64 (1H, m), 2.70-2.72 (1H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.32-7.51 (8H, m), 7.78-7.83 (3H, m), 8.33 (1H, s), 11.01 (1H, brs), 13.10 (1H, vbrs).	3036, 1655, 1553, 1495, 1400, 1319, 699

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
265	463	8.19	1.88 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.50 (2H, m), 3.87 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.18(4H, m), 7.29 (2H, m), 7.40(4H, m), 7.50(2H, s), 7.90(2H, m), 8.56 (1H, s), 10.20 (1H, s), 12.75-13.35(1H, br s).	1661, 1589, 1521, 1490, 1236
272	421	4.68	1.95 - 2.04 (1H, m), 2.32 - 2.41 (1H, m), 2.66 - 2.76 (2H, m), 3.83 (1H, dd), 7.24 (1H, t), 7.44 - 7.53 (3H, m), 7.79 (1H, d), 7.98 - 8.00 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.47 (1H, dd), 8.62 (1H, d) D <sub>4</sub> -MeOH	3237, 3083, 1665, 1537, 1204, 1137, 840, 810, 728

10

## ( 実施例 4 2 )

本発明者らは、実施例 1 ~ 3 9 で記述した方法と実質的に類似した方法により、また、一般合成図式 I ~ V I I により、式 I の他の化合物を調製した。これらの化合物の特性付けデータは、以下の表 7 で要約し、これには、H P L C、L C / M S ( 観察 )、I R および <sup>1</sup> H N M R データが挙げられる。

## 【 0 2 7 3 】

<sup>1</sup> H N M R データは、以下の表 7 で要約し、ここで、<sup>1</sup> H N M R データは、特に明記しない限り、重水素化 D M S O 中にて、4 0 0 M H z で得、そして構造と一致していることが分かった。化合物番号は、表 1 で列挙した化合物番号と一致する。

20

## 【 0 2 7 4 】

( 表 7 . 式 I の選択した化合物の特性付けデータ )

## 【 0 2 7 5 】

## 【 化 8 9 】

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1000	489	7.68	1.79-1.83 (1H, m), 2.12-2.24 (1H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.4Hz), 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.80-7.49 (9H, m), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.98 (1H, s), 12.90 (1H, s).	IR (固体) : 2967, 2865, 1715, 1513, 1459, 1262, 1151, 1081, 1012.
1001	395	6.93	0.72-0.89 (3H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.82-2.30 (3H, m), 2.90-3.09 (2H, m), 3.32-3.65 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.20-7.50 (4H, m), 7.58-8.12 (3H, m), 10.00 (1H, s), 12.90 (1H, s).	-
1002	355	4.80	1.69-1.81 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 3.67-3.80 (7H, m), 6.82-6.96 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.90 (1H, brs).	IR (固体) : 1665, 1593, 1551, 1508, 1455, 1269, 1231, 1141, 1026.
1003	443	7.55	1.90-2.30 (4H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 3.71-3.75 (3H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 7.10-7.49 (8H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 8.23-8.50 (1H, m), 9.78-10.05 (1H, m), 12.92 (1H, brs).	IR (固体) : 1651, 1546, 1508, 1455, 1246, 1174, 1026.

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1004	423	6.49	1.85-1.97 (1H, m), 2.16-2.33 (3H, m), 3.25-3.58 (8H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.90 (2H, d, J = 11.58Hz), 7.31 (2H, d, J = 11.4Hz), 7.36-7.49 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.90 (1H, s).	IR (固体) : 1655, 1627, 1503, 1465, 1431, 1246, 1112.
1005	311	4.85	1.92-2.05 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 6.81 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.38-7.50 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.82 (1H, s), 9.95 (1H, s), 13.00 (1H, br s)	1672, 1511, 1457, 1193, 1137, 838, 816, 800, 756, 723
1006	309	5.26	1.90-2.08 (1H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m, + 2H br hump), 8.04 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.57 (1H, br s)	1672, 1199, 1135, 838, 799, 722, 701
1007	339	5.54	1.68-1.80 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.55-2.62 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.15-4.20 (1H, m), 6.95 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.20-7.25 (1H, m), 7.35-7.48 (3H, m), 8.08 (1H, s), 9.91 (1H, s), 12.48 (1H, br s)	1674, 1492, 1247, 1201, 1135, 752, 672
1008	351	6.40	1.78 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.97-3.05 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 7.29 (1H, t), 7.34-7.40 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.86 (1H, br t), 8.05 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.51 (1H, br s)	3279, 1648, 1553, 1513, 1490, 1449, 1367, 1310, 995, 803, 773, 741, 696
1009	338	7.29	1.90-2.12 (1H, m), 2.21-2.41 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.69-3.76 (1H, m), 7.22-7.50 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.90 (1H, brs).	IR (固体) : 1722, 1651, 1598, 1555, 1508, 1450, 1255, 1155, 945.
1010	414	8.65	1.96-2.12 (1H, m), 2.24-2.41 (3H, m), 3.69-3.83 (1H, m), 5.05-5.13 (2H, m), 7.21-7.48 (6H, m), 7.90 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.91 (1H, s).	-
1011	324	4.95	-	3280, 1703, 1655, 1593, 1551, 1503, 1236.
1012	338	7.29	1.90-2.12 (1H, m), 2.21-2.41 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.69-3.76 (1H, m), 7.22-7.50 (6H, m), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.90 (1H, brs).	IR (固体) : 1722, 1651, 1598, 1555, 1508, 1450, 1255, 1155, 945.
1013	473	8.22	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.95-2.08 (1H, m), 2.45-2.61 (4H, m), 3.23-3.46 (2H, m), 3.58-3.65 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.99-5.19 (3H, m), 6.81-7.02 (3H, m), 7.21-7.42 (7H, m), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.78 (1H, brs)	-
1014	325	5.34	1.69-1.84 (1H, m), 2.06-2.21 (1H, m), 2.44-2.58 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.95-7.01 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.08 (1H, s), 12.96 (1H, brs).	-

10

20

30

40



化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1015	339	5.56	1.68-1.80 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.42-2.59 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m) 7.31-7.43 (2H, m), 8.09 (1H, m), 10.10 (1H, s), 12.53 (1H, s).	1651, 1593, 1555, 1508, 1484, 1303, 1260, 1146, 1045.
1016	-	5.15	1.70-1.82 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.82 (3H, d), 3.83 (3H, s), 4.13-4.28 (1H, m), 5.85 (1H, d), 6.92 (1H, t), 7.00 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.18-7.28 (2H, m), 7.38 (1H, t), 8.00 (1H, s), 9.84 (1H, s), 11.24 (1H, s)	1657, 1599, 1491, 1415, 1303, 1244, 1026, 810, 756, 735, 667
1017	325	5.34	1.69-1.84 (1H, m), 2.06-2.21 (1H, m), 2.44-2.58 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.95-7.01 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.99 (1H, brs), 8.11 (1H, brs), 10.08 (1H, s), 12.96 (1H, brs).	-
1018	339	5.56	1.68-1.80 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.42-2.59 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m) 7.31-7.43 (2H, m), 8.09 (1H, m), 10.10 (1H, s), 12.53 (1H, s).	IR (固体) : 1651, 1593, 1555, 1508, 1484, 1303, 1260, 1146, 1045.
1019	487	8.69	1.36 (3H, t), 1.78-1.92 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.91-3.11 (2H, m), 4.06 (2H, q), 5.00 (2H, s), 6.85-7.02 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.25-7.45 (9H, m), 8.09 (1H, s), 9.85 (1H, s)	3280, 1686, 1648, 1601, 1494, 1474, 1453, 1296, 1267, 1248, 1079, 1051, 1009, 771, 750, 694
1020	461	8.22	1.89-2.08 (2H, m), 2.25-2.46 (5H, m), 4.86-5.03 (3H, m), 7.10-7.51 (11H, m), 7.96-8	-
1021	461	8.32	1.78-1.93 (1H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.92-3.12 (2H, m), 4.05 (1H, brt, J = 6.3Hz), 4.99 (2H, s), 7.11-7.59 (12H, m), 8.09 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.55 (1H, s).	-
1022	327	5.54	1.70-1.86 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.42-2.65 (2H, m), 4.01-4.18 (1H, m), 7.10-7.61 (5H, m), 8.09 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.51 (1H, brs).	-
1023	401	6.79	2.06 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.98 (1H, t), 7.10 (2H, d), 7.25-7.57 (7H, m), 7.81 (2H, d), 8.13 (3H, s), 8.50 (1H, s), 10.60 (1H, s) HCl salt	-
1024	461	8.22	1.89-2.08 (2H, m), 2.25-2.46 (5H, m), 4.86-5.03 (3H, m), 7.10-7.51 (11H, m), 7.96-8	-
1025	369	5.65	1.75-1.87 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.57-2.70 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 5.20 (2H, br hump), 6.92-7.02 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 8.08 (1H, s), 10.00 (1H, s), 12.50 (1H, br s)	1658, 1586, 1550, 1510, 1478, 1431, 1307, 1278, 1234, 1202, 1172, 1086, 1001, 801, 769, 751

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1026	315	5.26	1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.42 (3H, m), 8.07 (1H, s), 10.27 (1H, s), 12.58 (1H, br s)	1658, 1564, 1511, 1484, 1309, 991, 806, 771, 700
1027	389	7.10	2.03 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.90 (1H, t), 7.28 (1H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.92 (2H, m), 7.97 (3H, s), 8.49 (1H, s), 10.48 (1H, s) HCl塩	-
1028	371	6.86	2.03 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.93 (1H, t), 7.26-7.58 (11H, m), 7.90 (2H, d), 8.01 (3H, s), 8.52 (1H, s), 10.51 (1H, s) HCl塩	-
1029	-	7.72	2.44-2.75 (2H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 4.12-4.20 (4H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.64-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.55 (1H, s), 10.50 (1H, s), 12.50 (1H, s) TFA塩	-
1030	-	5.82	1.99-2.09 (2H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.71-3.78 (4H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.26-7.31 (4H, m), 7.68-7.83 (3H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 9.01 (1H, s), 10.05 (1H, s), 12.02 (1H, s) TFA塩	-
1031	-	7.19	2.26-2.32 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.69-3.78 (4H, m), 6.87-6.99 (3H, m), 7.20-7.46 (4H, m), 7.70 (1H, m), 7.83 (1H, d), 8.14 (1H, m), 8.33 (1H, m), 9.35 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.15 (1H, s) TFA塩	-
1032	313	5.23	1.69-1.82 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 4.05-4.19 (1H, m), 7.10-7.61 (6H, m), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.99 (1H, brs).	1660, 1589, 1555, 1498, 1479, 1227.
1033	309	5.46	1.70-1.88 (1H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2.62 (2H, m), 3.69-3.89 (1H, m), 7.20-7.48 (7H, m), 8.08 (1H, s), 10.15 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).	1651, 1593, 1560, 1503, 1479, 1446, 1308.
1034	309	5.45	1.70-1.88 (1H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.45-2.62 (2H, m), 3.69-3.89 (1H, m), 7.20-7.48 (7H, m), 8.08 (1H, s), 10.15 (1H, brs), 12.50 (1H, brs).	1651, 1593, 1560, 1503, 1479, 1446, 1308.
1035	315	5.25	1.75-1.90 (1H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.2 (3H, s), 2.53-2.65 (2H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 8.10 (1H, s), 10.18 (1H, s), 12.61 (1H, br s)	3273, 1656, 1663, 1551, 1511, 1483, 1450, 1309, 1237, 992, 866, 805, 786, 752, 701, 669
1036	428	7.07	1.70-1.83 (1H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 3.15-3.52 (2H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.42-4.53 (2H, m), 7.15-7.61 (11H, m), 8.49 (1H, s), 8.84-8.95 (1H, m), 10.23 (1H, brs).	-
1037	299	4.85	1.83-1.97 (1H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.54-2.66 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.56 (1H, s), 8.08 (1H, s), 10.19 (1H, s), 12.57 (1H, br s)	1659, 1566, 1511, 1484, 1449, 1308, 1011, 993, 936, 876, 807, 791, 770, 740

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1038	400	7.43	1.90 (1H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.56-2.67 (2H, m), 3.81 (1H, m), 6.59 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.24-7.48 (9H, m), 8.29 (1H, s), 8.75 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.92 (1H, s)	-
1039	404	7.41	2.27 (1H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.02 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.22-7.44 (9H, m), 7.62 (1H, d), 8.34 (1H, s), 9.15 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 12.07 (1H, br s)	-
1040	414	7.24	1.71-1.82 (1H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.46-2.61 (2H, m), 3.86 (1H, brt, J = 6.6Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.29-7.48 (6H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.56 (1H, s), 10.25 (2H, brs).	1651, 1593, 1527, 1489, 1455, 1308, 1231, 1146.
1041	404	5.44	1.67-1.75 (1H, m), 2.06-2.22 (1H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 7.19-7.59 (8H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 10.18 (1H, s), 10.60 (1H, brs), 12.70 (1H, brs).	-
1042	428	6.03	1.65-1.83 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.5 (2H 不明瞭), 3.80-3.88 (1H, m), 4.75 (2H, d), 7.20-7.57 (10H, m), 7.82-7.95 (2H, m), 8.08 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.77 (1H, br s)	3277, 1650, 1630, 1602, 1543, 1507, 1489, 1313, 1232, 1202, 1180, 1135, 799, 715, 695, 668
1043	420	5.86	1.61-1.80 (1H, m), 2.08-2.11 (1H, m), 3.10-3.60 (2H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 7.10-7.60 (8H, m), 7.81-8.08 (3H, m), 10.18 (1H, s), 10.80 (1H, brs), 12.76 (1H, brs).	-
1044	420	5.95	1.61-1.80 (1H, m), 2.08-2.11 (1H, m), 3.10-3.60 (2H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 7.10-7.60 (8H, m), 7.81-8.08 (3H, m), 10.18 (1H, s), 10.80 (1H, brs), 12.76 (1H, brs).	1651, 1536, 1498, 1412, 1322, 1284.
1045	490	6.42	1.78-1.90 (1H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 7.09-7.28 (2H, m), 7.32-7.62 (3H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 8.10 (1H, s), 10.20 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	1647, 1546, 1468, 1439, 1422, 1318, 1282
1046	490	6.44	1.78-1.90 (1H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 7.09-7.28 (2H, m), 7.32-7.62 (3H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 8.10 (1H, s), 10.20 (1H, brs), 10.80 (1H, brs), 12.75 (1H, brs).	1647, 1546, 1468, 1439, 1422, 1318, 1282
1047	481	7.50	1.82-1.96 (1H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.56-7.67 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.20 (1H, br s), 12.13 (1H, s).	3308, 1669, 1603, 1559, 1535, 1473, 1443, 1328, 1270, 1237, 1218, 1188, 1127, 994, 876, 806, 784, 666

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1048	481	4.48	1.82-1.96 (1H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.56-7.67 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.20 (1H, br s), 12.13 (1H, s).	3308, 1669, 1603, 1559, 1535, 1473, 1443, 1328, 1270, 1237, 1218, 1188, 1127, 994, 876, 806, 784, 666
1049	420	6.00	1.61-1.80 (1H, m), 2.08-2.11 (1H, m), 3.10-3.60 (2H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 7.10-7.60 (8H, m), 7.81-8.08 (3H, m), 10.18 (1H, s), 10.80 (1H, brs), 12.76 (1H, brs).	-
1050	420	6.59	1.13-1.95 (11H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.39-2.62 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.67-3.88 (1H, m), 7.15-7.61 (7H, m), 7.89 (1H, s), 10.03-10.15 (2H, m), 12.52 (1H, brs).	1651, 1551, 1484, 1441, 1327
1051	444	6.60	1.69-1.83 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 3.19-3.50 (2H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.80 (2H, s), 6.90-7.59 (12H, m), 8.01 (1H, s), 10.15 (1H, brs), 10.48 (1H, brs), 12.68 (1H, brs).	1670, 1646, 1598, 1536, 1489, 1303, 1231.
1052	369	6.91	1.70-1.82 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 7.18-7.60 (10H, m), 7.83-7.95 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.22 (1H, s),	2975, 2885, 1660, 1555, 1489, 1384, 1317, 1255, 1146
1053	369	6.94	1.70-1.82 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 7.18-7.60 (10H, m), 7.83-7.95 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.22 (1H, s), 13.20 (1H, brs).	-
1054	411	7.25	1.77-1.87 (1H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 7.12-7.50 (8H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.15 (1H, s).	1658, 1628, 1602, 1589, 1560, 1533, 1479, 1330, 1307, 1265, 1238, 1202, 1180, 1134, 799, 786, 729, 699, 682.
1055	411	7.26	1.77-1.87 (1H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 7.12-7.50 (8H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.15 (1H, s).	1670, 1603, 1559, 1479, 1329, 1203, 1181, 1137, 799, 723, 700, 675
1056	441	7.40	1.84-1.93 (1H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.50-7.66 (5H, m), 7.87-7.95 (2H, m), 8.39 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).	1668, 1560, 1496, 1473, 1443, 1321, 1269, 1218, 993, 957, 825, 807, 777, 749, 720, 698.

10

20

30

40

化合物 番号	M+1 (観察)	R <sub>t</sub>	<sup>1</sup> H NMR	IR (cm <sup>-1</sup> )
1057	441	7.38	1.84-1.93 (1H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.50-7.66 (5H, m), 7.87-7.95 (2H, m), 8.39 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).	1669, 1559, 1496, 1473, 1443, 1320, 1269, 1218, 1202, 993, 807, 776, 749, 720, 699, 675.

10

(実施例 43)

(AKT-3 阻害アッセイ)

標準共役酵素系 (Foxら、(1998) Protein Sci. 7, 2249) を使用して、化合物を、それらが AKT の活性を阻害する能力について、スクリーニングした。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、25 mM NaCl、1 mM DTT および 3% DMSO を含有する溶液にて、アッセイを実行した。このアッセイでの最終基質濃度は、170 μM ATP (Sigma Chemicals) および 200 μM ペプチド (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。アッセイは、30 および 45 nM の AKT で、実行した。この共役酵素系の化合物の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルパート、300 μM の NADH、30 μg/ml のピルパートキナーゼおよび 10 μg/ml の乳酸脱水素酵素であった。

20

【0276】

AKT、DTT および対象試験化合物以外の上で挙げた試薬の全てを含有させて、アッセイストック緩衝液を調製した。このストック溶液 55 μl を、96 ウェルプレートに入れ、続いて、この試験化合物を含有する 1 mM DMSO (2 μl) ストックを加えた (最終化合物濃度、30 μM)。このプレートを、30 で、約 10 分間予めインキュベートし、そして酵素 10 μl (最終濃度、45 μM) および DDT (1 mM) を加えることにより、その反応を開始した。30 で、15 分間の読み取り時間にわたって、Molecular Devices SpectraMax Plus プレート読み取り装置を使用して、反応速度を得た。このアッセイ混合物および DMSO を含有するが試験化合物を含有しない標準ウェルと対比して 50% より高い阻害を示す化合物を滴定し、IC<sub>50</sub> 値を決定した。

30

【0277】

以下の化合物は、Akt-3 に対して、1 μM より低い K<sub>i</sub> 値を有することが明らかとなった (化合物番号は、表 1 で列挙した化合物に相当する): I-59、I-60、I-61、I-62、I-64、I-67、I-70、I-73、I-74、I-97~I-106、I-108~I-110、I-112、I-115~I-122、I-124~I-127、I-129~I-136、I-138~I-141、I-141~I-145、I-147、I-149、I-153、I-155、I-160~I-175、I-177~I-189、I-193~I-210、I-212~I-227、I-231~I-234、I-232、I-243、I-245、I-247、I-251~I-254、I-256~I-258、I-1005、I-1006、I-1014、I-1022、I-1043~I-1047、I-1049 および I-1054。

40

【0278】

以下の化合物は、AKT-3 に対して、1.0 μM と 10.0 μM の間の K<sub>i</sub> 値を有することが明らかとなった (化合物番号は、表 1 で列挙した化合物に相当する): I-5、I-16、I-35、I-40、I-43、I-48~I-51、I-53~I-56、I-58、I-63、I-68、I-71、I-72、I-76、I-77、I-78、I-83、および I-85、I-107、I-111、I-113、I-114、I-1

50

23、I - 128、I - 137、I - 142、I - 150 ~ I - 152、I - 154、I - 156 ~ I - 159、I - 176、I - 191、I - 192、I - 235、I - 236、I - 241、I - 250、I - 255、I - 259、I - 1017、I - 1018、I - 1023、I - 1028、I - 1038、I - 1039、I - 1041、I - 1048、I - 1050 ~ I - 1052、I - 1055およびI - 1056。

#### 【0279】

以下の化合物は、AKT - 3に対して、10.0  $\mu$ Mと20.0  $\mu$ Mの間の $K_i$ 値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 2、I - 37、I - 52、I - 65、I - 66、I - 79、I - 82、I - 94、およびI - 95、I - 146、I - 190、I - 1040、I - 1053およびI - 1057。

10

#### 【0280】

（実施例44）

（PDK - 1阻害アッセイ）

放射性ホスフェート取り込みアッセイ（PittおよびLee, J. Biomol. Screen., (1996) 1, 47）を使用して、化合物を、それらがPDK - 1の活性を阻害する能力について、スクリーニングした。100mM HEPES (pH 7.5)、10mM  $MgCl_2$ 、25mM NaClおよび2mM DTTの混合物中にて、アッセイを実行した。このアッセイでの最終基質濃度は、40  $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals) および65  $\mu$ M ペプチド (PDKtide, Upstate, Lake Placid, NY) であった。アッセイは、約27.5 nCi/Lの [ $^{32}P$ ] ATP (Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK) の存在下にて、30 および25nMのPDK - 1で、実行した。ATP以外の上で列挙した全ての試薬と対象試験化合物とを含有させて、アッセイストック緩衝液を調製した。このストック溶液15  $\mu$ lを、96ウェルプレートに入れ、続いて、この試験化合物を含有する0.5mM DMSO (1  $\mu$ l) を加えた（最終化合物濃度、25  $\mu$ M、最終DMSO濃度5%）。このプレートを、30 で、約10分間予めインキュベートし、そしてATP 4  $\mu$ l（最終濃度、40  $\mu$ M）を加えることにより、その反応を開始した。

20

#### 【0281】

10分後、100mMリン酸100  $\mu$ L、0.01% Tween - 20を加えることにより、この反応を停止した。この反応混合物（100  $\mu$ L）を加える前に、ホスホセルロース96ウェルプレート（Millipore, Cat no. MAPHNOB50）を、100mMリン酸100  $\mu$ L、0.01% Tween - 20で前処理した。洗浄工程（4  $\times$  200  $\mu$ L、100mMリン酸、0.01% Tween - 20）前に、スポットが残り、少なくとも5分間浸漬した。乾燥後、シンチレーション計数（1450 Micro beta Liquid Scintillation Counter, Wallac）の前に、このウェルに、Optiphaseの「Super Mix」液状シンチレーションカクテル（Perkin Elmer）20  $\mu$ Lを加えた。

30

#### 【0282】

このアッセイ混合物およびDMSOを含有するが試験化合物を含有しない標準ウェルと対比して50%より高い阻害を示す化合物を滴定し、 $IC_{50}$ 値を決定した。

40

#### 【0283】

以下の化合物は、PDK - 1に対して、1  $\mu$ Mより低い $K_i$ 値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 100、I - 106、I - 109、I - 110、I - 117、I - 119、I - 120、I - 121、I - 123、I - 125、I - 126、I - 127、I - 130、I - 132、I - 136、I - 138、I - 139、I - 141、I - 162、I - 165、I - 167、I - 168、I - 169、I - 171、I - 172、I - 173、I - 174、I - 179、I - 181、I - 182、I - 189、I - 193、I - 194、I - 195、I - 197、I - 198、I - 206、I - 207、I - 230、I - 231、I - 234 ~ I - 238、

50

I - 240、I - 241、I - 242、I - 248 ~ I - 251、I - 253、I - 259 ~ I - 265、I - 272、I - 1006、I - 1022、I - 1023、I - 1026、I - 1027、I - 1028、I - 1032、I - 1034、I - 1035、I - 1041、I - 1043 ~ I - 1046、I - 1048、I - 1049、I - 1052、I - 1053、I - 1056およびI - 1057。

【0284】

以下の化合物は、PDK - 1に対して、1  $\mu$ Mと3  $\mu$ Mの間の $K_i$ 値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 98、I - 101、I - 107、I - 112、I - 115、I - 118、I - 122、I - 124、I - 129、I - 137、I - 140、I - 147、I - 158、I - 160、I - 164、I - 166、I - 170、I - 175、I - 176、I - 177、I - 180、I - 185、I - 186、I - 187、I - 188、I - 199、I - 108、I - 212、I - 213、I - 225、I - 228、I - 233、I - 239、I - 1000、I - 1005、I - 1007、I - 1018、I - 1036、I - 1038、I - 1040、I - 1054およびI - 1055。

10

【0285】

以下の化合物は、PDK - 1に対して、3  $\mu$ Mより高い $K_i$ 値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 16、I - 33、I - 54、I - 99、I - 102、I - 105、I - 111、I - 113、I - 114、I - 128、I - 131、I - 133、I - 134、I - 135、I - 142、I - 145、I - 148、I - 150、I - 153、I - 154、I - 155、I - 156、I - 159、I - 161、I - 163、I - 178、I - 183、I - 184、I - 190、I - 191、I - 196、I - 200、I - 201 ~ I - 204、I - 222、I - 226、I - 227、I - 229、I - 232、I - 233、I - 247、I - 254、I - 257、I - 258、I - 1000、I - 1014 ~ I - 1021、I - 1024、I - 1025、I - 1029、I - 1030、I - 1031、I - 1033、I - 1037、I - 1039、I - 1039、I - 1042、I - 1047、I - 1050、I - 1051およびI - 1054。

20

【0286】

（実施例45）

30

（ROCK阻害アッセイ）

標準共役酵素系（Foxら、（1998）Protein Sci. 7, 2249）を使用して、化合物を、それらがROCKの活性を阻害する能力について、スクリーニングした。100 mM HEPES（pH 7.5）、10 mM  $MgCl_2$ 、25 mM NaCl、1 mM DTTおよび1.5% DMSOにて、反応を実行した。このアッセイでの最終基質濃度は、13  $\mu$ M ATP（Sigma Chemicals）および200  $\mu$ M ペプチド（KKRNRTL SV, American Peptide, Sunnyvale, CA）であった。アッセイは、30 および200 nMのROCKで、実行した。この共役酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルパート、400  $\mu$ MのNADH、30  $\mu$ g/mlのピルパートキナーゼおよび10  $\mu$ g/mlの乳酸脱水素酵素であった。

40

【0287】

ROCK、DTTおよび対象試験化合物以外の上で挙げた試薬の全てを含有させて、アッセイストック緩衝液を調製した。試験反応物56  $\mu$ lを、384ウェルプレートに入れ、続いて、この試験化合物を含有する2 mM DMSO（1  $\mu$ l）ストックを加えた（最終化合物濃度、30  $\mu$ M）。このプレートを、30 で、約10分間予めインキュベートし、そして酵素10  $\mu$ l（最終濃度、100 nM）を加えることにより、その反応を開始した。30 で、5分間の読み取り時間にわたって、BioRad Ultramarckプレート読み取り値（Hercules, CA）を使用して、反応速度を得た。DMSOを含有するが化合物を含有しない標準ウェルと対比して50%より高い阻害を示す化合物

50

を測定し、類似のプロトコルを使用して、 $IC_{50}$  値を決定した。

#### 【0288】

以下の化合物は、ROCKに対して、 $1\mu M$ より低い $K_i$  値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 5、I - 6、I - 8、I - 20、I - 25、I - 35、I - 54、I - 69、I - 98、I - 99、I - 100、I - 103 ~ I - 107、I - 109、I - 110、I - 120、I - 123、I - 125、I - 126、I - 129、I - 132、I - 137、I - 136、I - 141、I - 142、I - 144、I - 145、I - 153、I - 1002、I - 1005、I - 1006、I - 1007、I - 1008、およびI - 1018。

#### 【0289】

以下の化合物は、ROCKに対して、 $1\mu M$ と $3\mu M$ の間の $K_i$  値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 4、I - 7、I - 9、I - 24、I - 26、I - 27、I - 31 ~ I - 34、I - 38、およびI - 41。

#### 【0290】

以下の化合物は、ROCKに対して、 $3\mu M$ より高い $K_i$  値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 12、I - 13、I - 15、I - 16、I - 23、I - 28、I - 29、I - 30、O - 102、I - 118、I - 139、I - 140、I - 1003、I - 1014、およびI - 1019。

#### 【0291】

（実施例46）

（PKA阻害アッセイ）

標準共役酵素系（Foxら、（1998）Protein Sci. 7, 2249）を使用して、化合物を、それらがPKAの活性を阻害する能力について、スクリーニングした。 $100mM$  HEPES（ $pH 7.5$ ）、 $10mM$   $MgCl_2$ 、 $25mM$  NaCl、 $1mM$  DTTおよび3% DMSOの混合溶液にて、アッセイを実行した。このアッセイでの最終基質濃度は、 $50\mu M$  ATP（Sigma Chemicals）および $80\mu M$  ペプチド（Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA）であった。アッセイは、30 および18 nMのPKAで、実行した。この共役酵素系の成分の最終濃度は、 $2.5mM$ のホスホエノールピルバート、 $300\mu M$ のNADH、 $30\mu g/ml$ のピルバートキナーゼおよび $10\mu g/ml$ の乳酸脱水素酵素であった。

#### 【0292】

ATPおよび対象試験化合物以外の上で挙げた試薬の全てを含有させて、アッセイストック緩衝液を調製した。このストック溶液 $55\mu l$ を、96ウェルプレートに入れ、続いて、この試験化合物の連続希釈を含有するDMSOストック（ $2\mu l$ ）を加えた（典型的には、最終濃度 $5\mu M$ から出発する）。このプレートを、30 で、約10分間予めインキュベートし、そしてATP  $5\mu l$ （最終濃度、 $50\mu M$ ）を加えることにより、その反応を開始した。15分間の読み取り時間にわたって、Molecular Devices SpectraMax Plusプレート読み取り装置を使用して、初期反応速度を決定した。Prismソフトウェアパッケージ（Macintosh用のGraphPad Prism version 3.0a、GraphPad Software, San Diego California, USA）を使用して、非線形回帰分析から $IC_{50}$  および $K_i$  データを算出した。

#### 【0293】

以下の化合物は、PKAに対して、 $1\mu M$ より低い $K_i$  値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 2、I - 35、I - 40、I - 43、I - 48、I - 51、I - 52、I - 54、I - 55、I - 56、I - 59、160、I - 67、I - 69、I - 73、I - 76 ~ I - 78、I - 85、I - 93、I - 97、I - 98 ~ I - 110、I - 113、I - 116 ~ I - 136、I - 138 ~ I - 141、I - 143 ~ I - 145、I - 147、I - 149、I - 153、I - 155

10

20

30

40

50



~ I - 169、I - 172、I - 174、I - 175、I - 177 ~ I - 189、I - 193 ~ I - 201、I - 203 ~ I - 210、I - 226、I - 227、I - 230 ~ I - 237、I - 240、I - 242 ~ I - 247、I - 249、I - 252、I - 254、I - 260、I - 261、I - 263、I - 1006、I - 1022、I - 1023、I - 1026、I - 1028、I - 1033、I - 1034、I - 1039、I - 1041、I - 1043およびI - 1044。

【0294】

以下の化合物は、PKAに対して、1  $\mu$ Mと5  $\mu$ Mの間の $K_i$ 値を有することが明らかとなった（化合物番号は、表1で列挙した化合物に相当する）：I - 6、I - 24、I - 84、I - 92、I - 202およびI - 1053。

10

【0295】

（実施例47）

（p70S6K阻害アッセイ）

Upstate Biotechnologyの放射性ホスフェート取り込みアッセイ（PittおよびLee, J. Biomol. Screen., (1996) 1, 47）を使用して、化合物を、それらがp70S6Kの活性を阻害する能力について、スクリーニングした。8 mM MOPS (pH 7.0)、10 mM 酢酸Mg、0.2 mM EDTAの混合物中にて、アッセイを実行した。このアッセイでの最終基質濃度は、15  $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals) および100  $\mu$ M ペプチド (KKRNRTLTV, Upstate Ltd., Dundee, UK) であった。アッセイは、p70S6K (5 - 10 mU, Upstate Ltd., Dundee, UK) および [ $^{32}$ P] ATP (比活性、約500 cpm/pmol, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK) の存在下にて、30 で、実行した。ATP以外の上で列挙した全ての試薬と対象試験化合物とを含有させて、アッセイストック緩衝液を調製した。このストック溶液15  $\mu$ Lを、96ウェルプレートに入れ、続いて、この試験化合物を含有する40  $\mu$ Mまたは8  $\mu$ M DMSO (1  $\mu$ L) を加えた（最終化合物濃度、それぞれ、2  $\mu$ Mまたは0.4  $\mu$ M、最終DMSO濃度5%）。このプレートを、30 で、約10分間予めインキュベートし、そしてATP 4  $\mu$ L（最終濃度、15  $\mu$ M）を加えることにより、その反応を開始した。

20

【0296】

10分後、5  $\mu$ Lの3%リン酸溶液を加えることにより、この反応を停止した。この反応混合物（20  $\mu$ L）を加える前に、ホスホセルロース96ウェルプレート（Millipore, Cat no. MAPHNOB50）を、100 mMリン酸100  $\mu$ L、0.01% Tween-20で前処理した。洗浄工程（4  $\times$  200  $\mu$ L、100 mMリン酸、0.01% Tween-20）前に、スポットが残り、少なくとも5分間浸漬した。乾燥後、シンチレーション計数（1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac）の前に、このウェルに、Optiphasの「Super Mix」液状シンチレーションカクテル（Perkin Elmer）20  $\mu$ Lを加えた。

30

【0297】

p70S6K活性を標準ウェル（これは、試験化合物なしのアッセイ混合物およびDMSOを含有する）と比較することにより、2  $\mu$ Mおよび0.4  $\mu$ Mでの化合物の阻害パーセントを計算した。

40

【0298】

標準ウェルと対比して高い阻害を示す化合物を滴定し、IC<sub>50</sub>値を決定した。

【0299】

本発明者らは、本発明の多数の実施態様を記述しているものの、本発明者らの基本的な例は、他の実施態様（これらは、本発明の化合物および方法を利用する）を提供するように変更できることが明らかである。従って、本発明の範囲は、特定の実施態様（これらは、一例として、表わされている）よりもむしろ、添付の特許請求の範囲で規定され得るこ

50

とが理解される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ピンチ, ヘイレイ

イギリス国 オーエックス 1 1 0 エルキュー オクソン, ハーウェル, オーチャード ウェイ 2

(72)発明者 ブレンチェリー, ガイ

イギリス国 オーエックス 1 2 0 エヌイー オクソン, グローブ ウォンテージ, ボウチャー クローズ 1 2

(72)発明者 ゴレック, ジュリアン エム. シー.

イギリス国 エスエヌ 6 8 エルエス ウィルシャイアー, スウィンドン, アシュバリー, チャペル ロード, マノー ファーム 8

- (72)発明者 ネグテル, ロナルド  
イギリス国 オーエックス145 ノースウェスト オクソン, アピンドン, アンダーシー  
ウェイ 92
- (72)発明者 モーティモア, マイケル  
イギリス国 オーエックス18 4キューワイ オックスフォードシャイアー, バーフォード,  
ザ ヒル 156, ウォルラス ハウス
- (72)発明者 パテル, サンジェイ  
イギリス国 オーエックス14 1ワイジー オクソン, アピンドン, アルダー クローズ  
2
- (72)発明者 ルーサーフォード, アルスタイアー  
イギリス国 オーエックス14 34イー オックスフォードシャイアー, アピンドン, リー  
ド アベニュー 11

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 国際公開第01/056988(WO, A1)  
国際公開第02/100833(WO, A1)  
米国特許出願公開第2002/0103229(US, A1)  
J. Med. Chem., 1968年, 11(1), pp.74-79

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 231/56-417/12  
A61K 31/41-45/00  
CA/REGISTRY(STN)