

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5902172号
(P5902172)

(45) 発行日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)

(24) 登録日 平成28年3月18日 (2016. 3. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/16 (2006. 01)

C O 7 D 231/16

C O 7 D 261/18 (2006. 01)

C O 7 D 261/18

C S P

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 403/12

請求項の数 28 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-528244 (P2013-528244)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月6日 (2011. 9. 6)
 (65) 公表番号 特表2013-537193 (P2013-537193A)
 (43) 公表日 平成25年9月30日 (2013. 9. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/050504
 (87) 国際公開番号 W02012/033736
 (87) 国際公開日 平成24年3月15日 (2012. 3. 15)
 審査請求日 平成26年9月4日 (2014. 9. 4)
 (31) 優先権主張番号 61/380, 728
 (32) 優先日 平成22年9月8日 (2010. 9. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

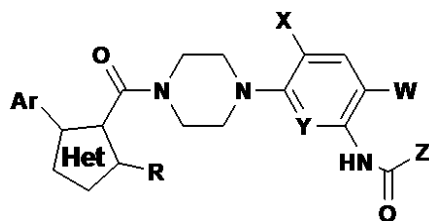
(54) 【発明の名称】 広範囲のインフルエンザ抗ウイルス薬としての新規ビペラジン類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

〔式中、

Hetは、- Ar基に隣接するか、または - Ar基の結合点に隣接する - N、- Oまたは - Sを有する5または6員ヘテロ環であり；

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Rは、- CH₃、- CH₂Fまたは - CH = CH₂であり；

Wは、- NO₂、- Cl、- Br、- CHO、- CH = CH₂または - CNであり；

Xは、- Cl、- CH₃または - CNであり；

Yは、- CHまたは - Nであり；ならびに

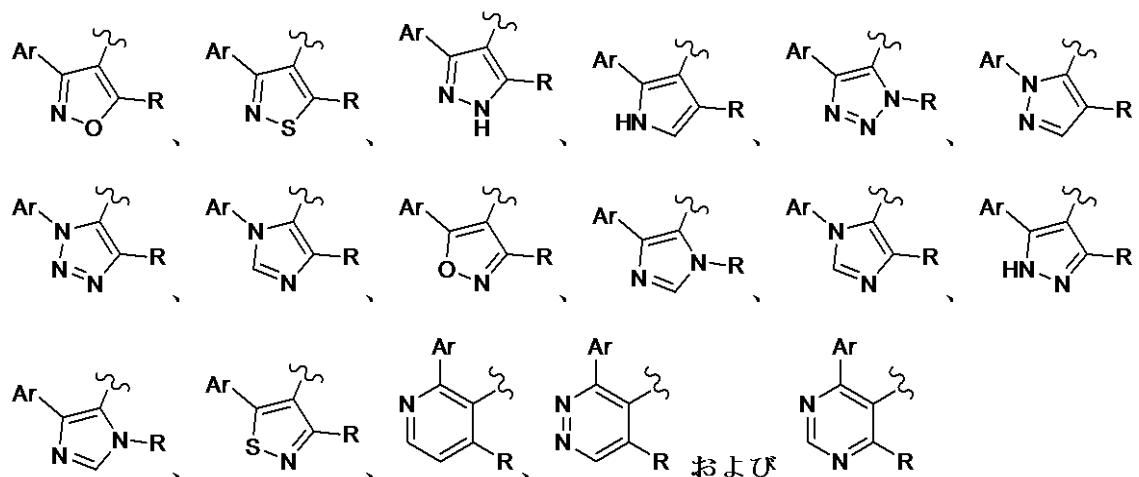
Zは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 OR^1 または NHR^1 であって、 R^1 は、H、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択されるものである]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Hetが、

【化2】



の群から選択されるものである、請求項1に記載の化合物。

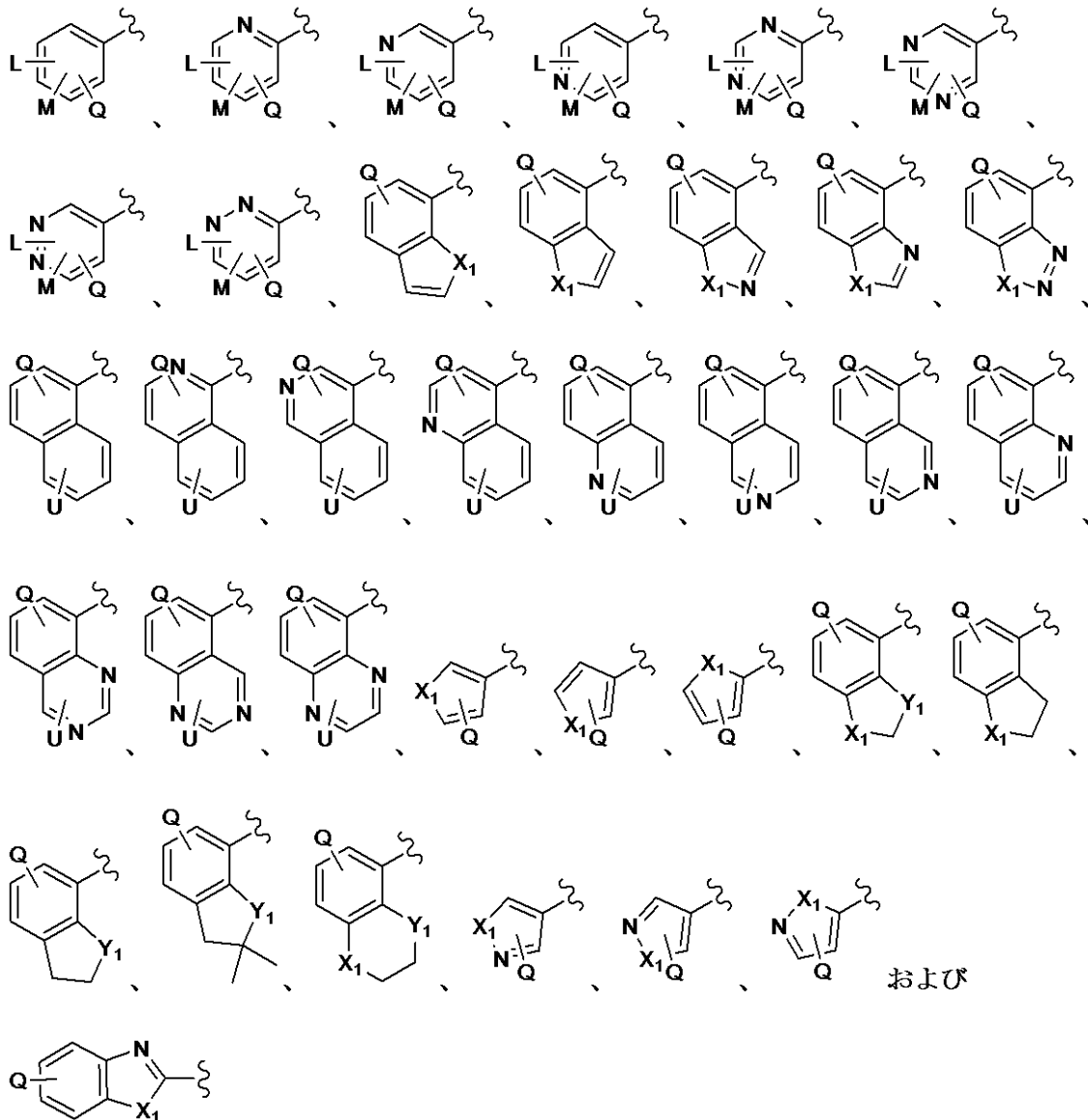
【請求項3】

Hetが、-Ar基の結合点に隣接する-Nを有する5または6員ヘテロ環である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Arが、

【化 3】



10

20

30

【式中、

Lは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Mは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Qは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Uは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

X₁は、O、NH、N-アルキル、N-アリール、SまたはCH₂であり；ならびに

Y₁は、O、NH、N-アルキル、N-アリール、SまたはCH₂である】

の群から選択されるものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

A_rが、フェニルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

A_rが、メトキシまたはヒドロキシルで置換されたフェニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

50

Wが、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ または $-\text{CN}$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Xが、 $-\text{Cl}$ または $-\text{CN}$ である、請求項1に記載の化合物。

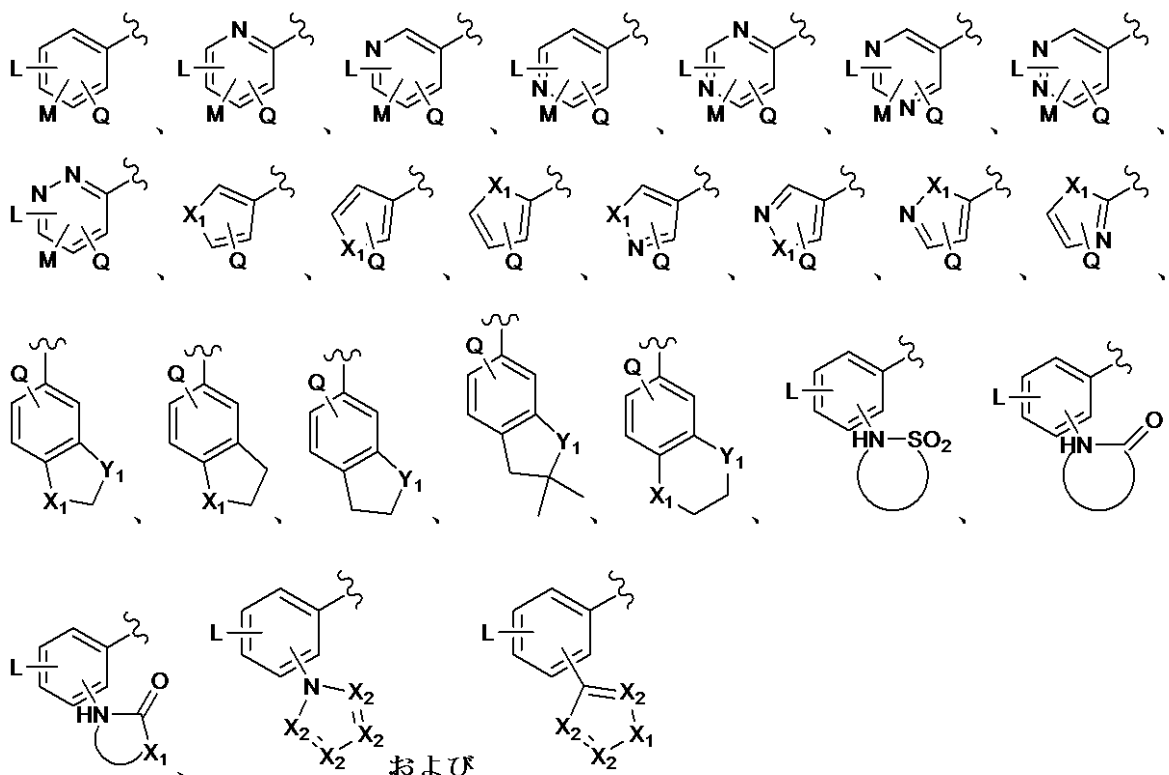
【請求項9】

Yが、 $-\text{CH}$ または $-\text{N}$ であり、Arが、メトキシまたはヒドロキシルで置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Zが、

【化4】



10

20

30

[式中、

Lは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Mは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Qは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Uは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

X₁は、O、NH、N-アルキル、N-アリール、SまたはCH₂であり；

X₂は、NまたはCHであり；ならびに

Y₁は、O、NH、N-アルキル、N-アリール、SまたはCH₂である]

の群から選択される、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

Zが、置換フェニルである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

前記フェニルが、窒素含有成分で置換されている、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

Rが、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{F}$ である、請求項1に記載の化合物。

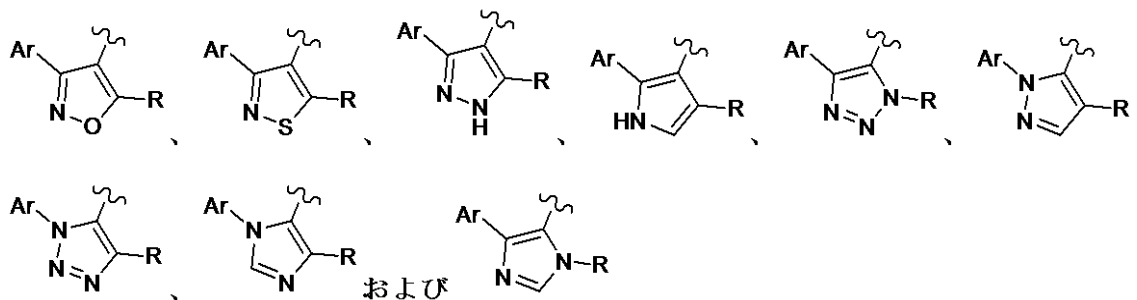
40

50

【請求項 14】

H e t が、

【化 5】

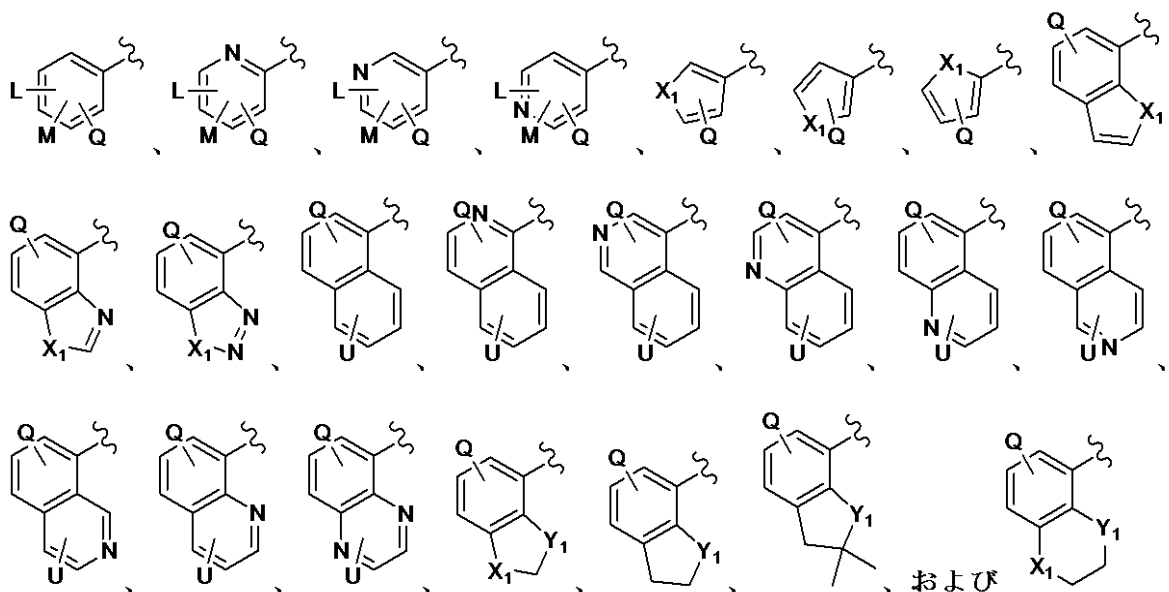


の群から選択されるものである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

A r が、

【化 6】



の群から選択されるものである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 16】

Wが、 $-NO_2$ 、 $-Cl$ または $-Br$ である、請求項7に記載の化合物。

【請求項 17】

X が、 - C l である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 18】

Y が、 $-CH$ または $-N$ である、請求項 9 に記載の化合物。

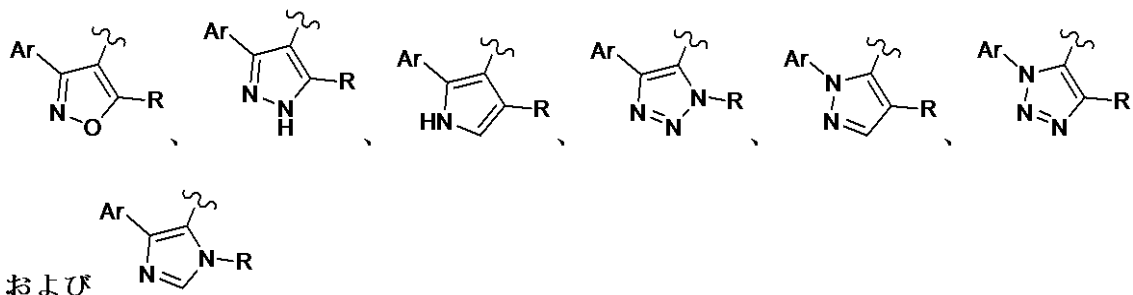
【請求項 19】

R が、 $-CH_3$ である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 20】

H e t が、

【化 7】



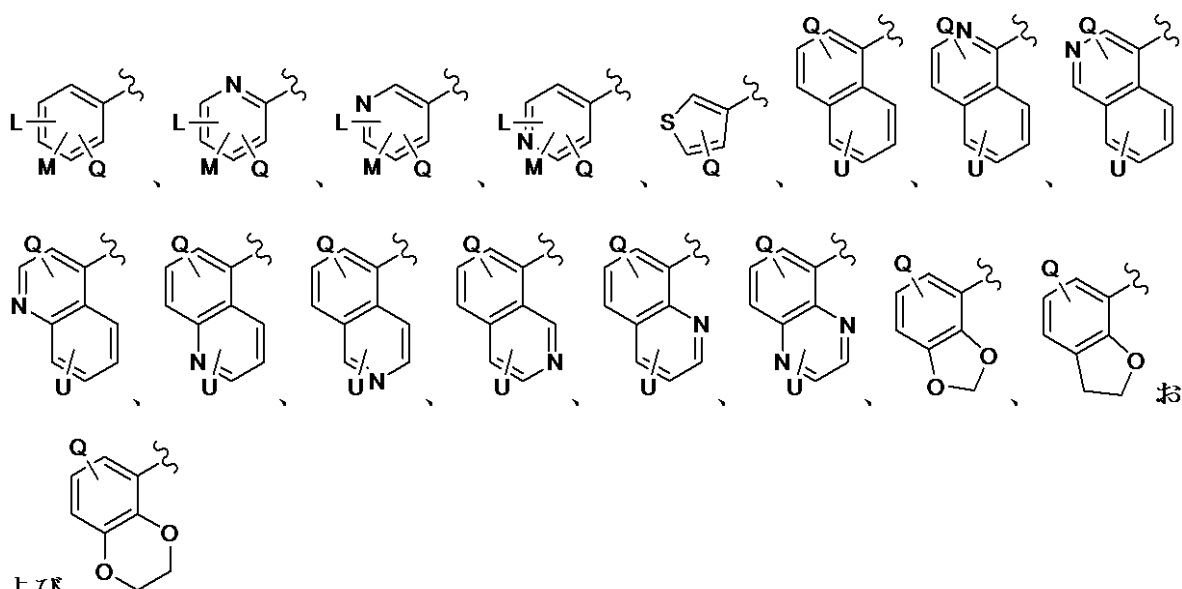
10

の群から選択されるものである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

Ar が、

【化 8】



20

の群から選択されるものである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Ar が、フェニルである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

Ar が、メトキシまたはヒドロキシで置換されたフェニルである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

W が、 $-NO_2$ または $-Br$ である、請求項 1 6 に記載の化合物。

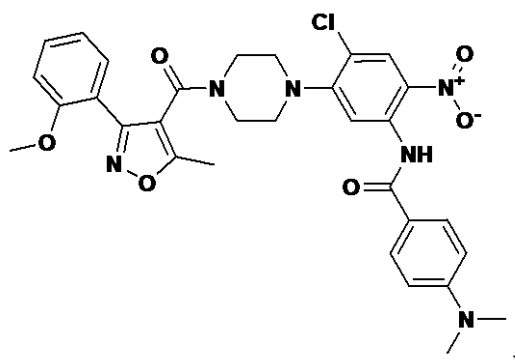
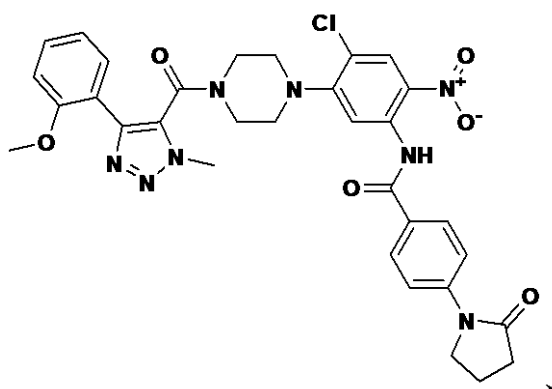
【請求項 2 5】

Y が、 $-CH$ である、請求項 1 8 に記載の化合物。

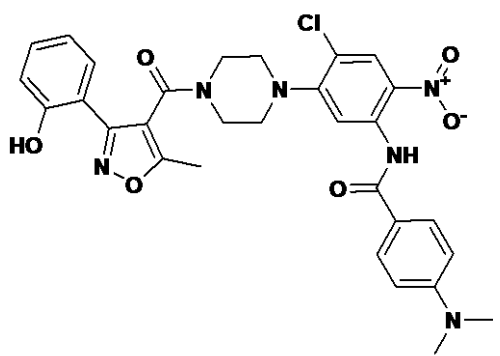
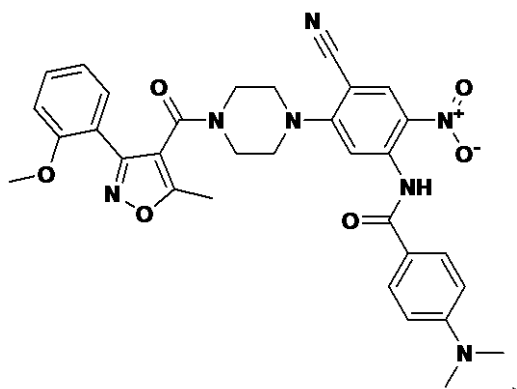
40

【請求項 2 6】

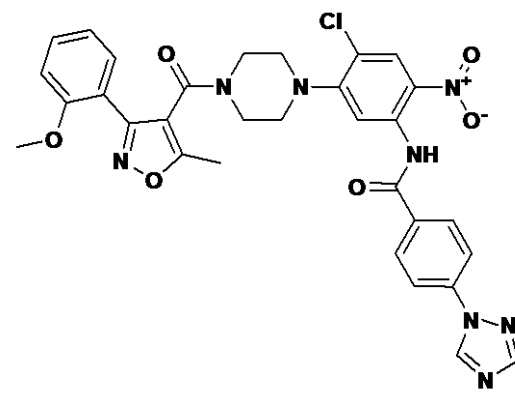
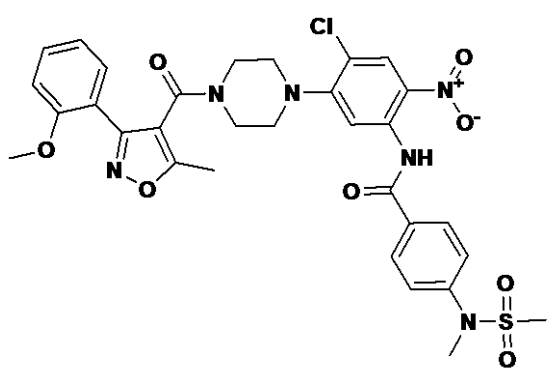
【化 9】



10

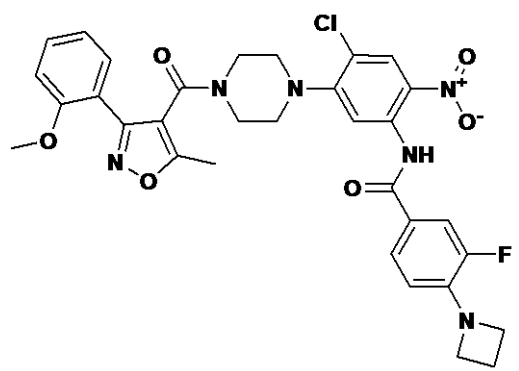
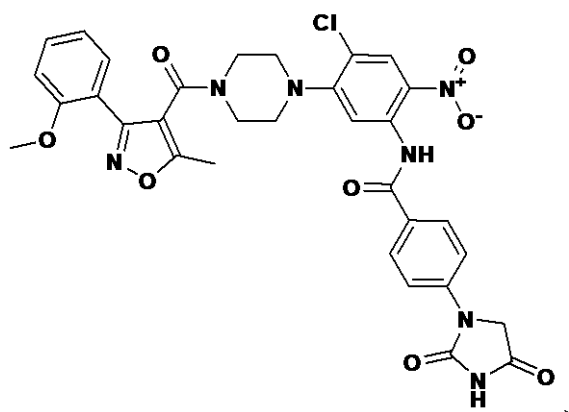


20

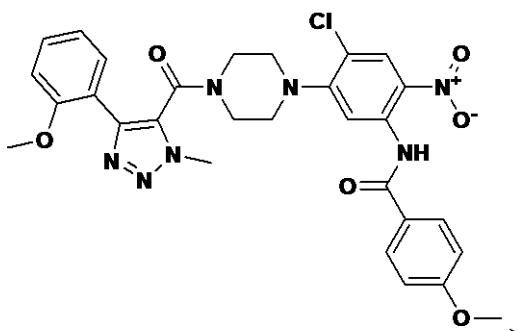
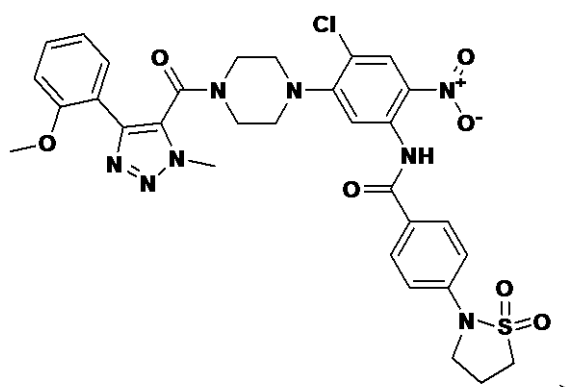


30

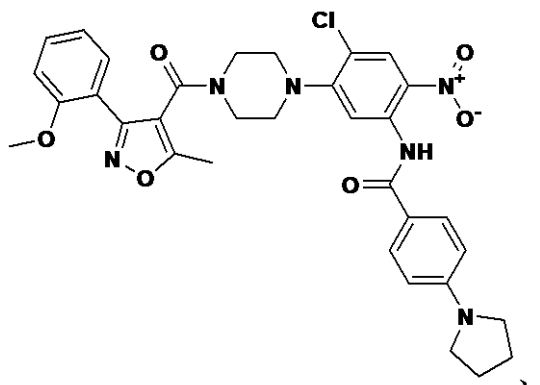
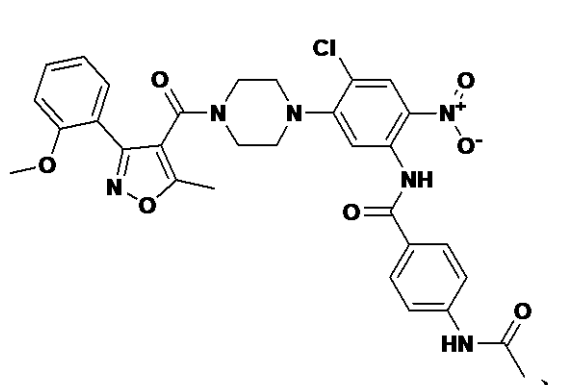
【化 10】



10

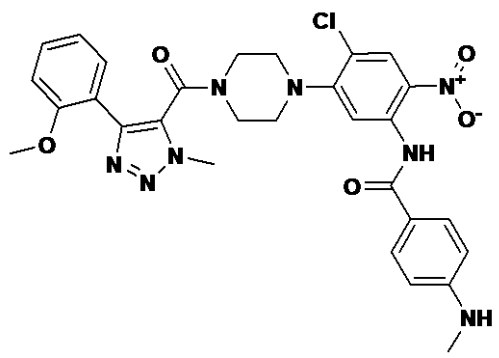
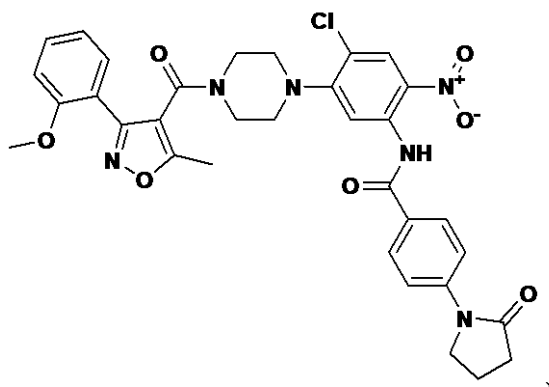


20

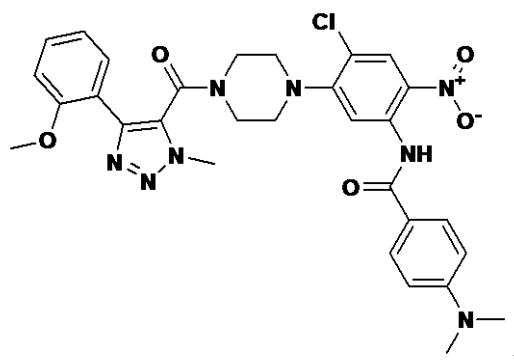
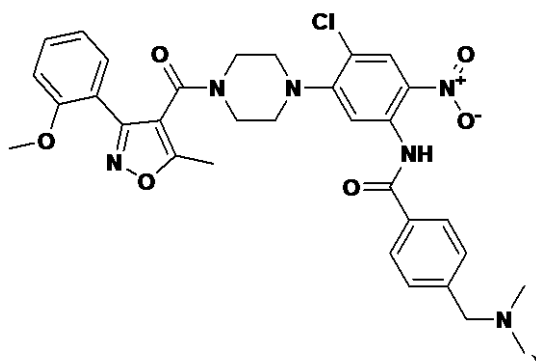


30

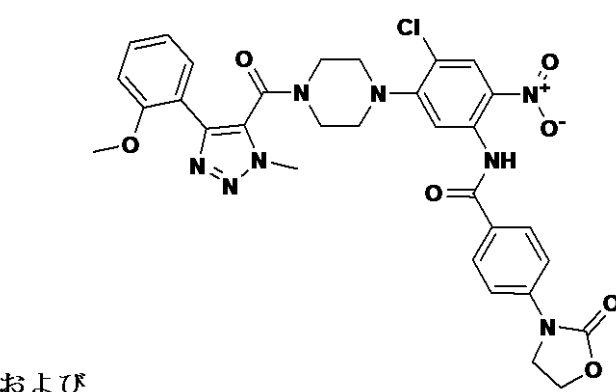
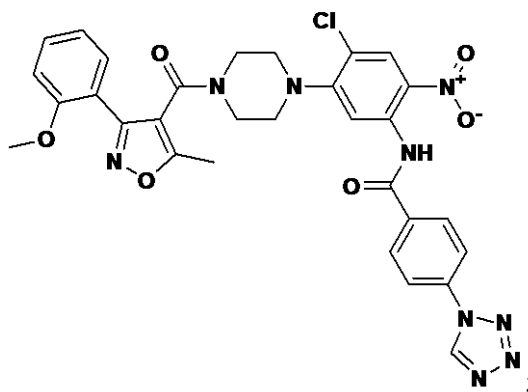
【化 1 1】



10



20



30

からなる群から選択される化合物。

【請求項 2 7】

抗ウイルス有効量の 1 つまたはそれ以上の請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物および 1 つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む、インフルエンザウイルスに感染した哺乳類の治療剤。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インフルエンザウイルスの予防および治療のための有用な新規化合物、ならびにこれらの化合物を含有する組成物および製剤に関する。本発明はまた、本明細書に記載の化合物を用いてインフルエンザ感染を予防および治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インフルエンザウイルスは、ヒト急性下気道感染症の重要な原因病原体である。これは急速に感染して、毎年の流行を生じ、高リスク集団に対して重篤な病気を発症させ、死を

50

招きうる。前記ウイルスは、鳥および哺乳類で発症するオルトミクソウイルス科のRNAウイルスの1種であり、一般に「インフルエンザ」と呼ばれる病気の原因因子である。インフルエンザの最も一般的な症状は、悪寒、発熱、咽喉痛、筋痛、激しい頭痛、咳嗽、脱力感/倦怠感および全身違和感である。咽喉痛、発熱および咳嗽は、最も頻繁に起こる症状である。より重症である場合、インフルエンザは、特に、若年および高齢者にとって致命的となりうる肺炎を引き起こす。インフルエンザは、インフルエンザに類似する他の病気、例えば、風邪とよく混同されるが、普通の風邪より重症な疾患であり、異なるタイプのウイルスによって引き起こされる。インフルエンザは、特に、子供において嘔気および嘔吐を生じうるが、これらの症状は、「胃腸風邪 (stomach flu)」または「24時間フル (24-hour flu)」とも呼ばれる無関係の胃腸炎と共通している。

10

【0003】

典型的には、インフルエンザウイルスは、ウイルスを含むエアロゾルを作り出す咳嗽またはくしゃみによって空気を媒介して感染する。インフルエンザはまた、鳥の糞または鼻の分泌物との直接の接触によって、あるいは汚染した表面との接触によって感染しうる。空気媒介エアロゾルは最も感染を引き起こすと考えられており、その感染手段が最も重要とされるが、はっきりしていない。

【0004】

インフルエンザは、新しい変異体が季節ごとに出現するため、常に脅威である。毎年の流行は、医療機関に負担をかけつつ、労働人口の生産性低下によって経済的損害を生じる。さらに、インフルエンザウイルスは、10～50年ごとに大流行の原因となっている。2009年には、新しいH1N1トリプル再集合体ブタインフルエンザが北アメリカで出現し、大流行を引き起こした (Zimmer and Burke, 2009)。変異し (抗原連続変異)、ならびに異なる哺乳類種に由来する他のインフルエンザウイルスと合併結合する (抗原不連続変異) インフルエンザウイルスの能力は、季節伝染性の変異および流行性ウイルスの暴挙をそれぞれ引き起こすメカニズムである (Chen and Deng, 2009)。さらに、入手可能な抗インフルエンザ薬に対する耐性も増加している。H3N2単離株および2009 H1N1型の大半は、アダマンタンM2イオンチャネル阻害剤に対して耐性を有する (Deyde et al, 2009)。また、2008 H1N1型は、標準治療薬であるノイラミニダーゼ阻害剤のタミフル (オセルタミビア) に対して耐性を示した (Moscona, 2009)。いずれのクラスも、高い病原性のH5N1鳥ウイルスに対しては有効であることが示されている (Soepandi, 2010)。

20

30

【0005】

よって、現在、インフルエンザウイルスに対する多くの新しい治療剤および予防剤が当該技術分野において必要とされている。これらの薬剤を含む新規な組成物および製剤、ならびにこれらの薬剤を使用するインフルエンザの新規な予防方法および治療方法もまた必要とされている。

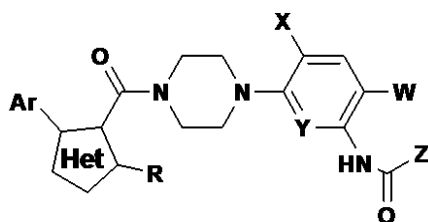
【発明の概要】

【0006】

第1の実施態様において、本発明は、式I:

【化1】

40



(I)

[式中、

Hetは、-Ar基に隣接するか、または-Ar基の結合点に隣接する-N、-Oまたは-Sを有する5または6員ヘテロ環であり；

50

Ar は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2R$ または $-CH=CH_2$ であり；

W は、 $-NO_2$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CN$ であり；

X は、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ または $-CN$ であり；

Y は、 $-CH$ または $-N$ であり；ならびに

Z は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、 OR^1 または NHR^1 であって、 R^1 は、H、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択されるものである]
の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0007】

10

抗ウイルス有効量の1つまたはそれ以上の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と共に含む医薬組成物もまた、本発明の一部として提供される。

【0008】

さらに、インフルエンザウイルスに感染した哺乳類の治療方法であって、前記哺乳類に、抗ウイルス有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と共に投与することを特徴とする方法が提供される。

【0009】

式Iの化合物の製造方法もまた、本明細書で提供される。

20

【0010】

本発明は、下記に記載されるように、これらおよびその他の重要な目的に関するものである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の化合物は、不斉中心を有し、それゆえ、ジアステレオマーおよびエナンチオマーの混合物として生じうるため、本発明には、それらの混合物に加えて、式Iの化合物の各ジアステレオマー体およびエナンチオマー体が含まれる。

【0012】

定義

30

本出願において特に他で説明されていない限り、下記の用語の1つまたはそれ以上が本明細書で用いられてもよく、以下の意味を有するものとする。

【0013】

本明細書で用いられる用語「 C_{1-6} アルキル」は、直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、アミル、ヘキシルなどを意味する。

【0014】

「ハロゲン」は、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素を意味する。

【0015】

「H」または「水素」は、水素（重水素などのその同位体を含む）を意味する。

40

【0016】

「アリール」基は、完全に共役した電子系を有する、全ての炭素単環式または縮合環多環式（すなわち、隣接する炭素原子ペアを共有する環）基を意味する。アリール基の例としては、以下に限定されないが、フェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルである。アリール基は、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基としては、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基（heteroalicyclic）、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロキシ（heteroalicycloxy）、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロキシ（thioheteroalicycloxy）、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル

50

、C - アミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノおよび - NR^xR^y（ここで、R^xおよびR^yは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、C - カルボキシ、スルホニル、トリハロメチルからなる群から独立して選択されるか、または結合して5または6員ヘテロ脂環を形成するものである）から選択される1つまたはそれ以上である。

【0017】

本明細書で用いられるように、「ヘテロアリール」基は、環中に、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1つまたはそれ以上の原子を有し、さらに、完全に共役した

電子系を有する単環式または縮合環（すなわち、隣接する原子ペアを共有する環）基を意味する。特に断りがなければ、ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基内の炭素または窒素原子のいずれかで結合していてもよい。用語「ヘテロアリール」は、N - オキシドが当該技術分野で公知であるように化学的に可能である場合、親ヘテロアリールのN - オキシドが包含されるものとすることに留意すべきである。ヘテロアリール基の例としては、以下に限定されないが、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ジアジニル、ピラジン、トリアジニル、テトラジニル（tetrazinyl）およびテトラゾリルである。置換される場合、置換基は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロキシ、チオアルコキシ、チオヒドロキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、C - アミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメチル、ウレイド、アミノおよび - NR^xR^y（ここで、R^xおよびR^yは、上記で定義されるものである）から選択される1つまたはそれ以上である。

【0018】

本明細書で用いられるように、「ヘテロ脂環式基」基は、環中に、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1つまたはそれ以上の原子を有する単環式または縮合環基を意味する。環は、安定な結合配置を供するものから選択され、存在し得ない基を包含するものとはされない。前記環はまた、1つまたはそれ以上の二重結合を有しうる。しかしながら、該環は、完全に共役した電子系を有しない。ヘテロ脂環式基の例としては、以下に限定されないが、アゼチジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、3 - ピロリジン - 1 - イル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびテトラヒドロピラニルが挙げられる。置換される場合、置換基は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、C - チオアミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、グアニル、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノおよび - NR^xR^y（ここで、R^xおよびR^yは、上記で定義されるとおりである）から選択される1つまたはそれ以上である。

【0019】

「アルキル」基は、直鎖および分枝鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルキル基は、1 ~ 20個の炭素原子（数値範囲；例えば、「1 ~ 20」が本明細書で記載される場合、それは、該基が、この場合、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3

10

20

30

40

50

個の炭素原子などの20個までおよび20個の炭素原子を含有してもよいことを意味する)を有する。より好ましくは、1~10個の炭素原子を有する中級アルキルである。最も好ましくは、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は置換されていてもよく、または置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくは、トリハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニルおよび結合して5または6員ヘテロ脂環式から各々選択される1つまたはそれ以上である。

【0020】

「シクロアルキル」基は、1つまたはそれ以上の環が完全に共役した電子系を有していない、全炭素単環式または縮合環(すなわち、隣接する炭素原子ペアを共有する環)基を意味する。シクロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエンおよびアダマンタンが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていてもよく、または置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリシクロキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロアリシクロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、C-チオアミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、トリハロメタンスルホニル、シリル、グアニル、グアニジノ、ウレイド、ホスホニル、アミノおよび-NR^xR^y(R^xおよびR^yは上記に定義されるとおりである)から各々選択される1つまたはそれ以上である。

【0021】

「アルケニル」基は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合を有する、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。

【0022】

「アルキニル」基は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素の三重結合を有する、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。

【0023】

「ヒドロキシ」基は、-OH基を意味する。

【0024】

「アルコキシ」基は、本明細書で定義される-O-アルキルおよび-O-シクロアルキル基の両方を意味する。

【0025】

「アリールオキシ」基は、本明細書で定義される-O-アリールおよび-O-ヘテロアリール基の両方を意味する。

【0026】

「ヘテロアリールオキシ」基は、本明細書で定義されるヘテロアリールを有するヘテロアリール-O-基を意味する。

【0027】

「ヘテロアリシクロキシ」基は、本明細書で定義されるヘテロ脂環式基を有するヘテロ脂環-O-基を意味する。

【0028】

「チオヒドロキシ」基は、-SH基を意味する。

【 0 0 2 9 】

「チオアルコキシ」基は、本明細書で定義される - S - アルキルおよび - S - シクロアルキル基の両方を意味する。

【 0 0 3 0 】

「チオアリールオキシ」基は、本明細書で定義される - S - アリールおよび - S - ヘテロアリール基の両方を意味する。

【 0 0 3 1 】

「チオヘテロアリールオキシ」基は、本明細書で定義されるヘテロアリールを有するヘテロアリール - S - 基を意味する。

【 0 0 3 2 】

「チオヘテロアリシクロキシ」基は、本明細書で定義されるヘテロ脂環式基を有するヘテロ脂環 - S - 基を意味する。

【 0 0 3 3 】

「カルボニル」基は、 $-C(=O)-R''$ 基（ここで、 R'' は、それぞれ本明細書で定義される、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環式基（環炭素を介して結合）からなる群から選択されるものである）を意味する。

【 0 0 3 4 】

「アルデヒド」基は、カルボニル基（ R'' は水素である）を意味する。

【 0 0 3 5 】

「チオカルボニル」基は、 $-C(=S)-R''$ 基（ R'' は上記で定義されるものである）を意味する。

【 0 0 3 6 】

「ケト」基は、 $-CC(=O)C-$ 基（ここで、 $C=O$ の一方または両側における炭素は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールもしくはヘテロ脂環式基の炭素であってもよい）を意味する。

【 0 0 3 7 】

「トリハロメタンカルボニル」基は、 $Z_3CC(=O)-$ 基（ Z は、ハロゲンである）を意味する。

【 0 0 3 8 】

「C - カルボキシ」基は、 $-C(=O)O-R''$ 基（ R'' は、本明細書で定義されるものである）を意味する。

【 0 0 3 9 】

「O - カルボキシ」基は、 $R''C(-O)O-$ 基（ R'' は、本明細書で定義される）を意味する。

【 0 0 4 0 】

「カルボン酸」基は、C - カルボキシ基（ R'' は、水素である）を意味する。

【 0 0 4 1 】

「トリハロメチル」基は、 $-CZ_3$ 基（ Z は、本明細書で定義されるハロゲン基である）を意味する。

【 0 0 4 2 】

「トリハロメタンスルホニル」基は、 $Z_3CS(=O)_2-$ 基（ Z は上記で定義される）を意味する。

【 0 0 4 3 】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基（ Z は上記で定義されるとおりであり、 R^x は、Hまたは (C_{1-6}) アルキルである）を意味する。

【 0 0 4 4 】

「スルフィニル」基は、 $-S(=O)-R''$ 基（ R'' は、 (C_{1-6}) アルキルである）を意味する。

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50

「スルホニル」基は、 $-S(=O)_2R''$ 基 (R'' は、 (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0046】

「S - スルホンアミド」基は、 $-S(=O)_2NR^xR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0047】

「N - スルホンアミド」基は、 $R''S(=O)_2NR_x$ - 基 (R_x は、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0048】

「O - カルバミル」基は、 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

10

【0049】

「N - カルバミル」基は、 $R^xOC(=O)NR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0050】

「O - チオカルバミル」基は、 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0051】

「N - チオカルバミル」基は、 $R^xOC(=S)NR^y$ - 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

20

【0052】

「アミノ」基は、 $-NH_2$ 基を意味する。

【0053】

「アミド」基は、カルボキシル基を介して結合する一価基 $-NH_2$ を意味する。

【0054】

「C - アミド」基は、 $-C(=O)NR^xR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0055】

「C - チオアミド」基は、 $-C(=S)NR^xR^y$ 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

30

【0056】

「N - アミド」基は、 $R^xC(=O)NR^y$ - 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0057】

「ウレイド」基は、 $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 基 (R^x 、 R^y および R^{y2} は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0058】

「グアニジノ」基は、 $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ 基 (R^x 、 R^y および R^{y2} は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0059】

40

「グアニル」基は、 $R^xR^yNC(=N)$ - 基 (R^x および R^y は、独立して、H または (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

【0060】

「シアノ」基は、 $-CN$ 基を意味する。

【0061】

「シリル」基は、 $-Si(R'')_3$ (R'' は、 (C_{1-6}) アルキルまたはフェニルである) を意味する。

【0062】

「ホスホニル」基は、 $P(=O)(OR^x)_2$ (R^x は、 (C_{1-6}) アルキルである) を意味する。

50

【 0 0 6 3 】

「ヒドラジノ」基は、 $-NR^xNR^yR^{y2}$ 基 (R^x 、 R^y および R^{y2} は、独立して、Hまたは (C_{1-6}) アルキルである)を意味する。

【 0 0 6 4 】

2つの隣接するR基は、結合して、R基を初めに保有する環に縮合したさらなるアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロ環を形成しうる。

【 0 0 6 5 】

ヘテロアリール基中の窒素原子は、「ヘテロアリール環の二重結合を共有する」ことがありうる。このことは、5員環ヘテロアリール基を含む2種類の互変異性体構造における二重結合の形態を意味する。これは、当該分野の化学者によって十分に理解されるように、窒素が置換されうかどうかを決定するものである。本明細書および特許請求の範囲は、化学結合に関する公知の一般的な原理に基づくものである。特許請求の範囲には、文献に基づいて、不安定であるか、または存在し得ないことが公知である構造が含まれないものと理解される。

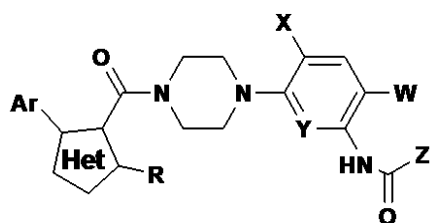
【 0 0 6 6 】

本明細書に開示される化合物の生理学的に許容される塩およびプロドラッグは、本開示の範囲内である。本明細書および特許請求の範囲で用いられる用語「医薬的に許容される塩」は、非毒性の塩基付加塩を含むものとされる。適当な塩としては、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、スルフィン酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸などの有機酸および無機酸に由来するものが含まれる。本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される塩」にはまた、酸性基(カルボン酸など)と対イオン(アンモニウムなど)との塩、アルカリ金属塩(特に、ナトリウムまたはカリウム)、アルカリ土類金属塩(特に、カルシウムまたはマグネシウム)、ならびに適当な有機塩基(例えば、低級アルキルアミン(メチルアミン、エチルアミン、シクロヘキシルアミンなど))との塩、または置換低級アルキルアミン(例えば、ヒドロキシルで置換されたアルキルアミン(例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン)など)との塩、または塩基(ピペリジンまたはモルホリンなど)との塩が含まれるものとされる。

【 0 0 6 7 】

上記に記載されるように、本発明は、式 I :

【 化 2 】



(I)

[式中、

H e t は、 $-A r$ 基に隣接するか、または $-A r$ 基の結合点に隣接する $-N$ 、 $-O$ または $-S$ を有する5または6員ヘテロ環であり；

$A r$ は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ または $-CH=CH_2$ であり；

W は、 $-NO_2$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=CH_2$ または $-CN$ であり；

X は、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ または $-CN$ であり；

Y は、 $-CH$ または $-N$ であり；ならびに

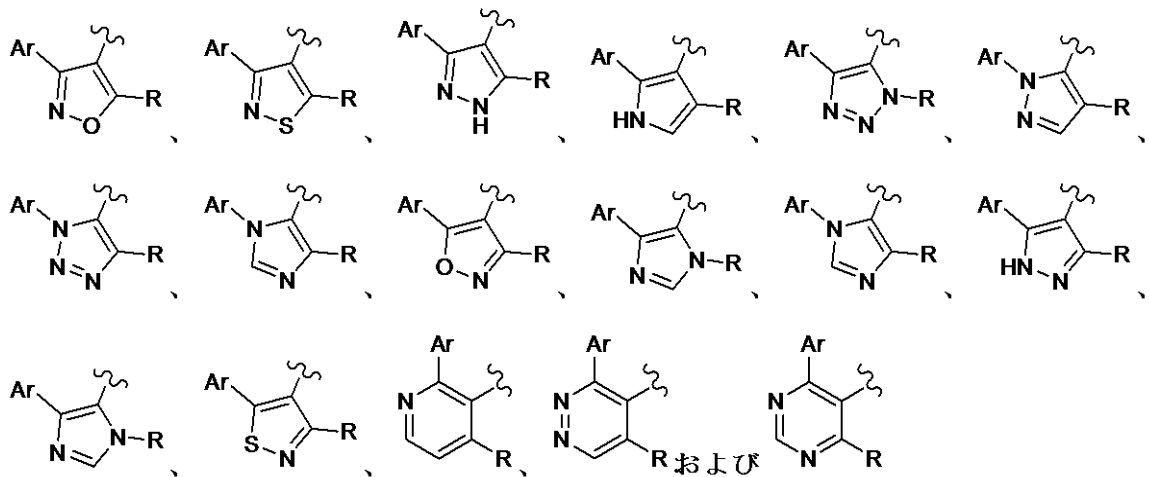
Z は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、 OR^1 または NHR^1 であって、 R^1 は、H、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択されるものである]

の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【 0 0 6 8 】

本発明の好ましい実施態様において、基 H e t は、

【 化 3 】



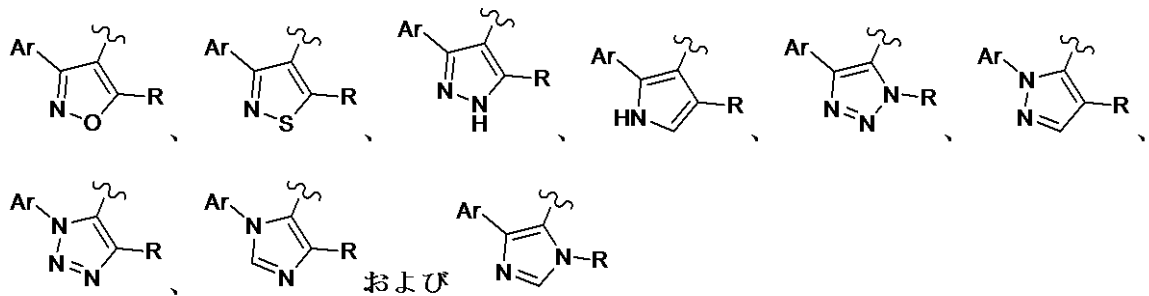
10

の群から選択されるものである。

【 0 0 6 9 】

特に、H e t は、- A r 基の結合点に隣接する - N を有する 5 または 6 員ヘテロ環であることが好ましい。さらにより好ましくは、H e t は、

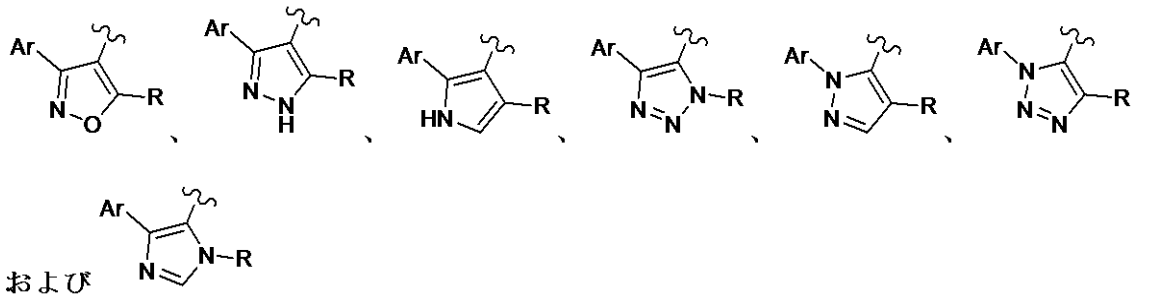
【 化 4 】



30

の群から選択されるものである。前記のうち、H e t 基は、

【 化 5 】



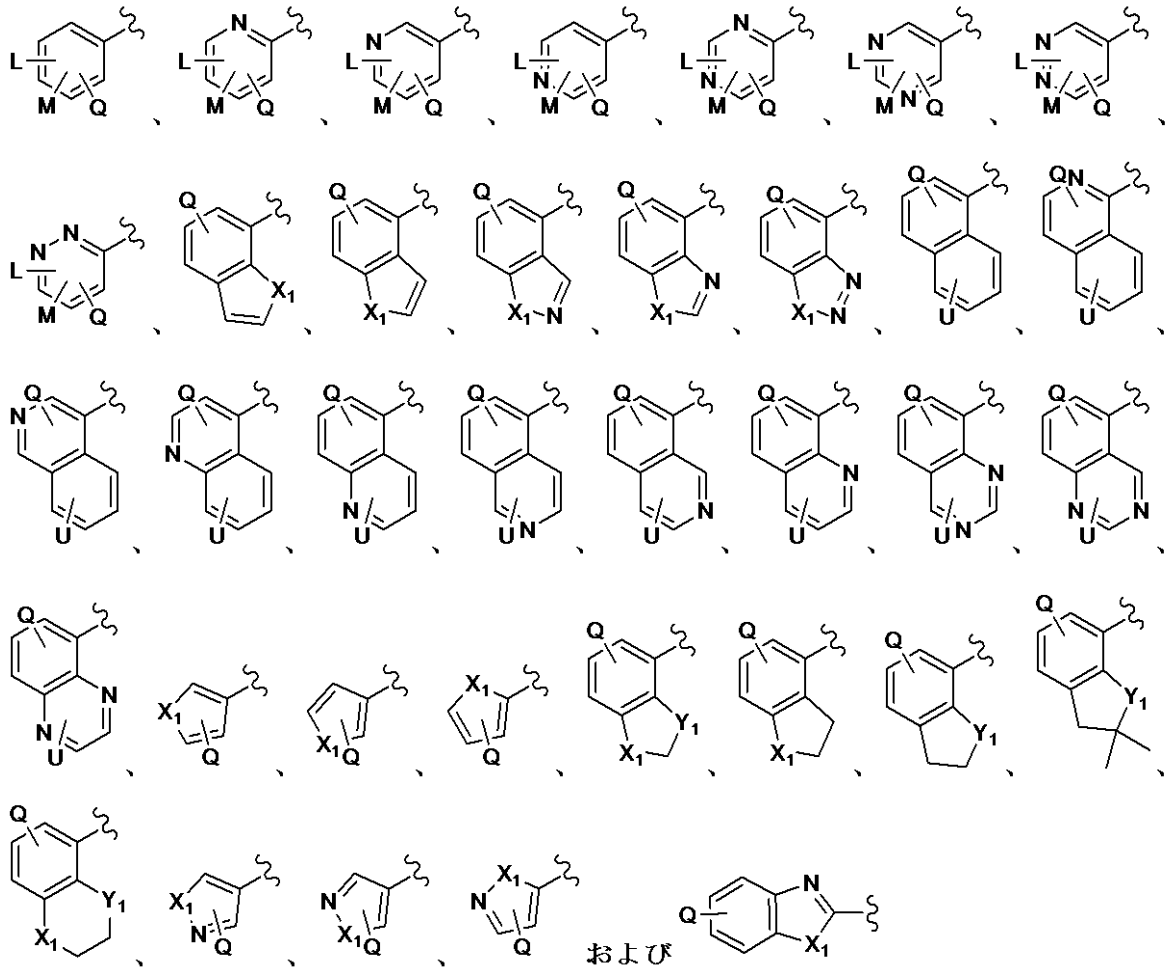
40

であることが、特に好ましい。

【 0 0 7 0 】

式 I の化合物のさらなる実施態様において、A r は、

【化 6】



10

20

〔式中、

Lは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

30

Mは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Qは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Uは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

X₁は、O、NH、N - アルキル、N - アリール、SまたはCH₂であり；ならびに

Y₁は、O、NH、N - アルキル、N - アリール、SまたはCH₂である]

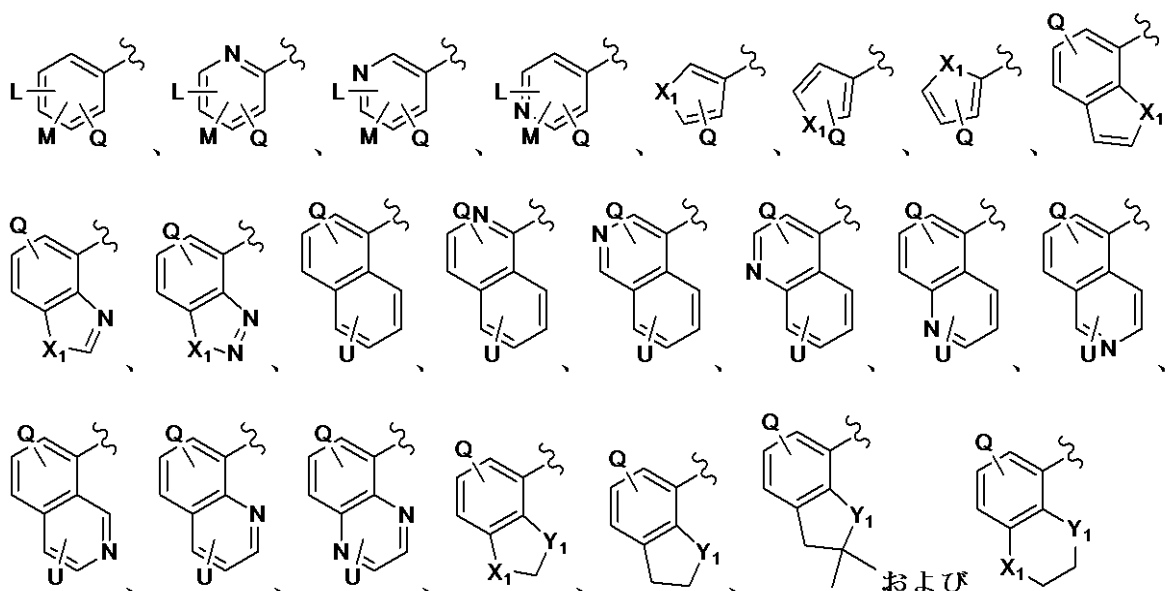
の群から選択されるものが好ましい。

【0071】

40

さらにより好ましくは、Ar基は、

【化 7】



10

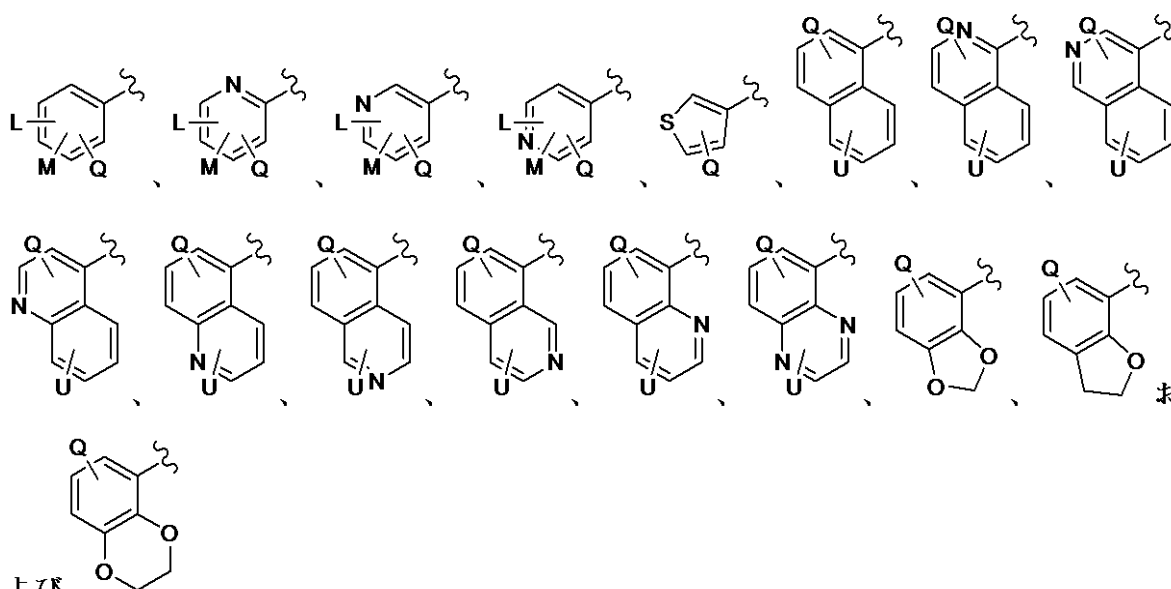
の群から選択されるものである。

【 0 0 7 2 】

さらにより好ましくは、Arは、

20

【化 8】



30

よび

の群から選択されるものである。

【 0 0 7 3 】

特に好ましくは、Arは、フェニル基、あるいはメトキシまたはヒドロキシルで置換されているフェニルである。

40

【 0 0 7 4 】

上記に記載されるように、基Rは、-CH₃、-CH₂Fまたは-CH=CH₂である。好ましくは、Rは、-CH₃または-CH₂Fである。さらにより好ましくは、Rは、-CH₃である。

【 0 0 7 5 】

基Wは、-NO₂、-Cl、-Br、-CHO、-CH=CH₂および-CNの群から選択されるものとして定義される。より好ましくは、Wは、-NO₂、-Cl、-Brまたは-CNである。特に好ましくは、Wは、-NO₂、-Clまたは-Brであり、-NO₂および-Brがさらにより好ましい。

50

【 0 0 7 6 】

基Xは、 $-C1$ 、 $-CH_3$ または $-CN$ である。さらにより好ましくは、Xは、 $-C1$ または $-CN$ であり、 $-C1$ がさらにより好ましい。

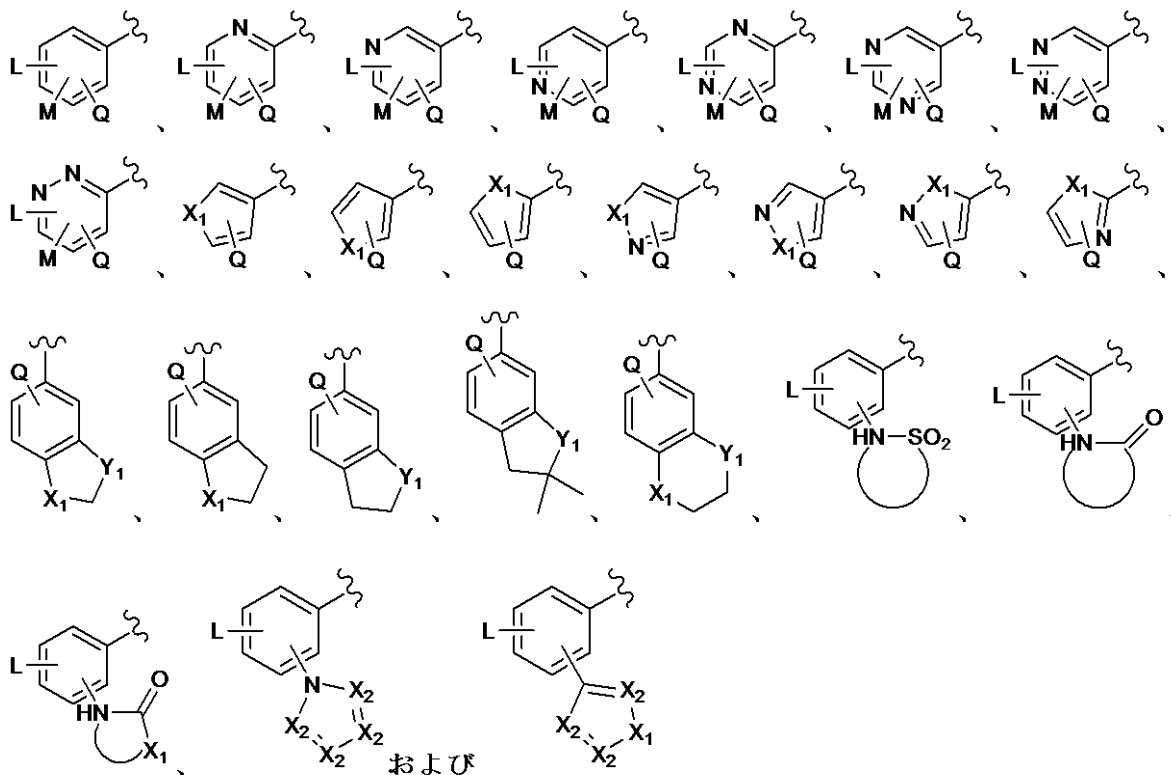
【 0 0 7 7 】

基Yは、 $-CH$ または $-N$ でありうる。ある実施態様において、Yは、 $-CH$ であることが好ましい。ある他の実施態様において、Yは $-CH$ であり、Ar基は、メトキシまたはヒドロキシル基で置換されているフェニルであることが好ましい。

【 0 0 7 8 】

上記に定義されるように、基Zは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、 OR^1 または NHR^1 であって、 R^1 は、H、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択されるものである。Zは、

【 化 9 】



[式中、

Lは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Mは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Qは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

Uは、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノまたはアミドであり；

X₁は、O、NH、N - アルキル、N - アリール、SまたはCH₂であり；

X₂は、NまたはCHであり；ならびに

Y₁は、O、NH、N - アルキル、N - アリール、SまたはCH₂である]

の群から選択される置換アリールまたは置換ヘテロアリールであることが好ましい。

【 0 0 7 9 】

さらにより好ましくは、Zは、置換フェニルである。Zは、窒素含有成分で置換されているフェニルであることが特に好ましい。この窒素含有成分は、例えば、アミン基、少な

10

20

30

40

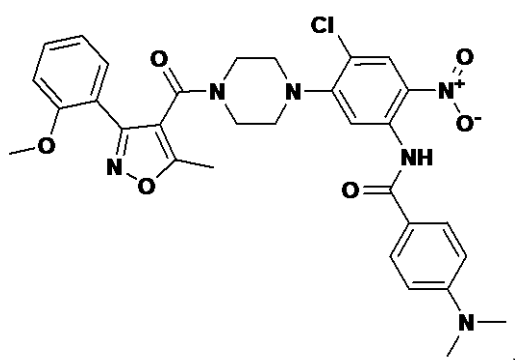
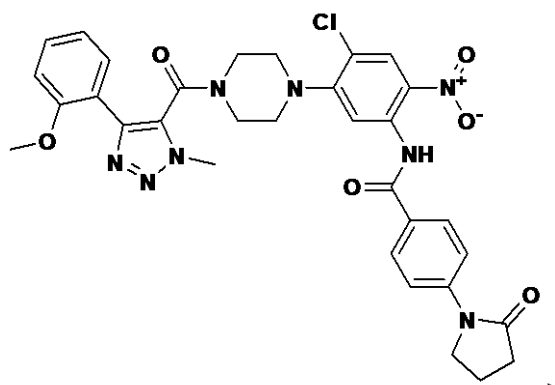
50

くとも1つの窒素有するヘテロアリール環または少なくとも1つの窒素有するヘテロ環である。

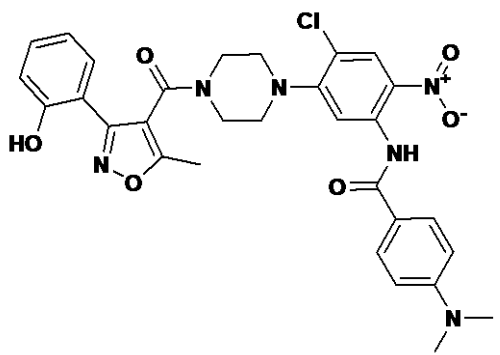
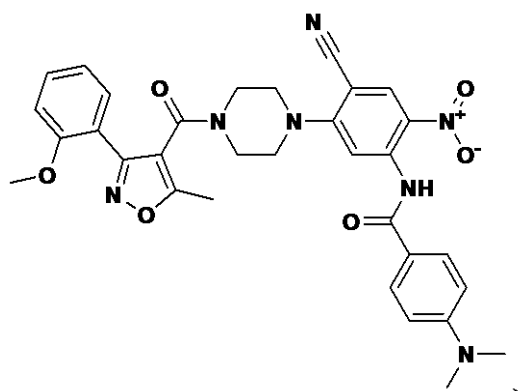
【0080】

好ましい式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩としては、下記：

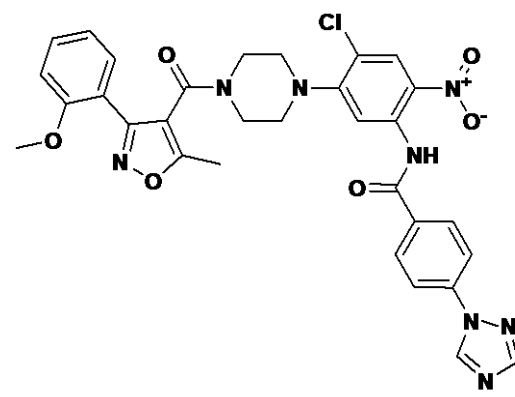
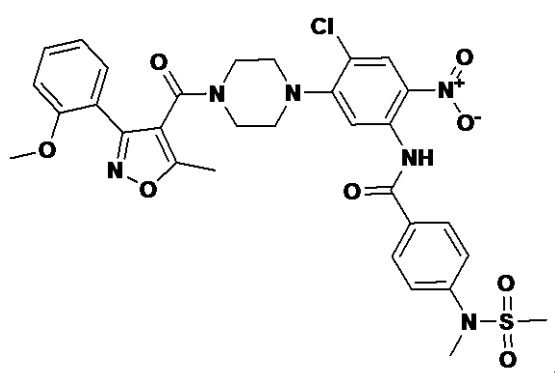
【化10】



10

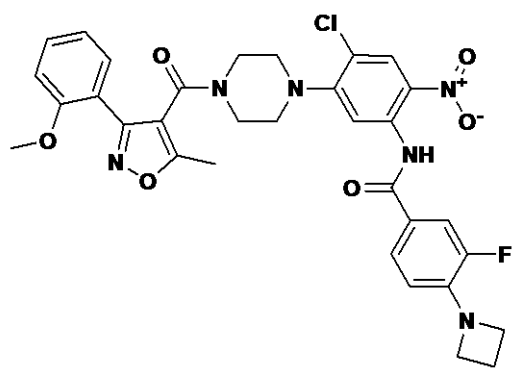
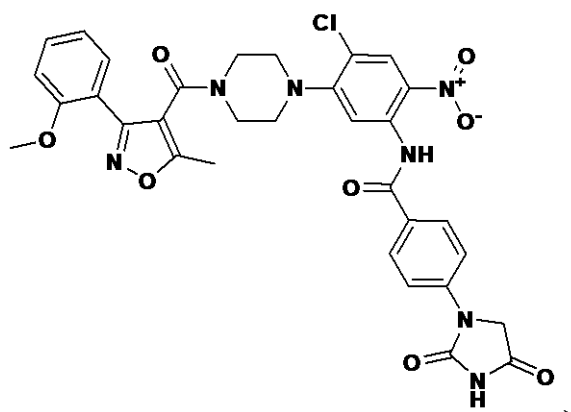


20

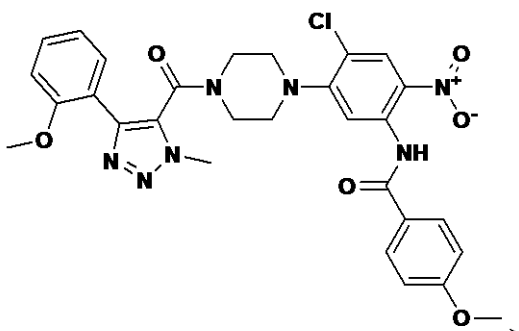
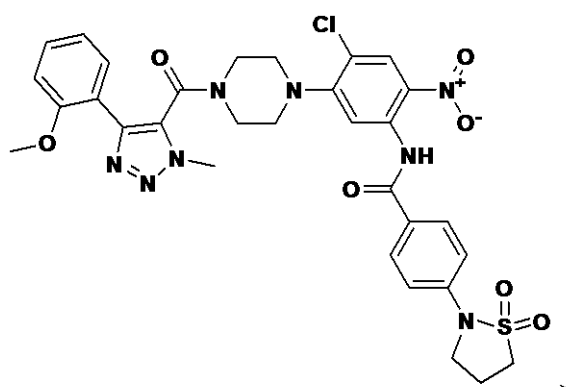


30

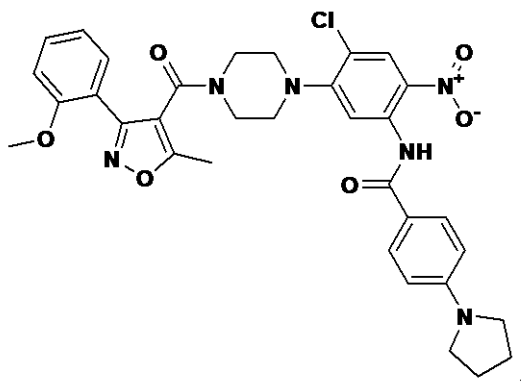
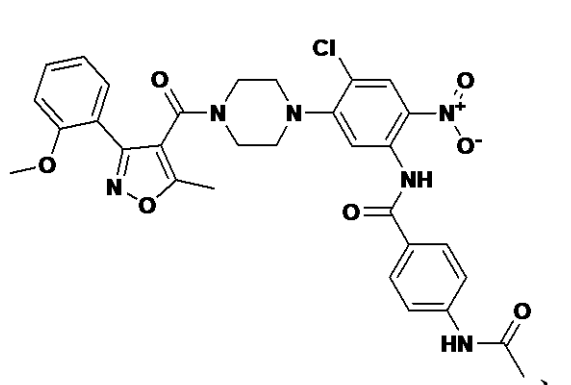
【化 1 1】



10

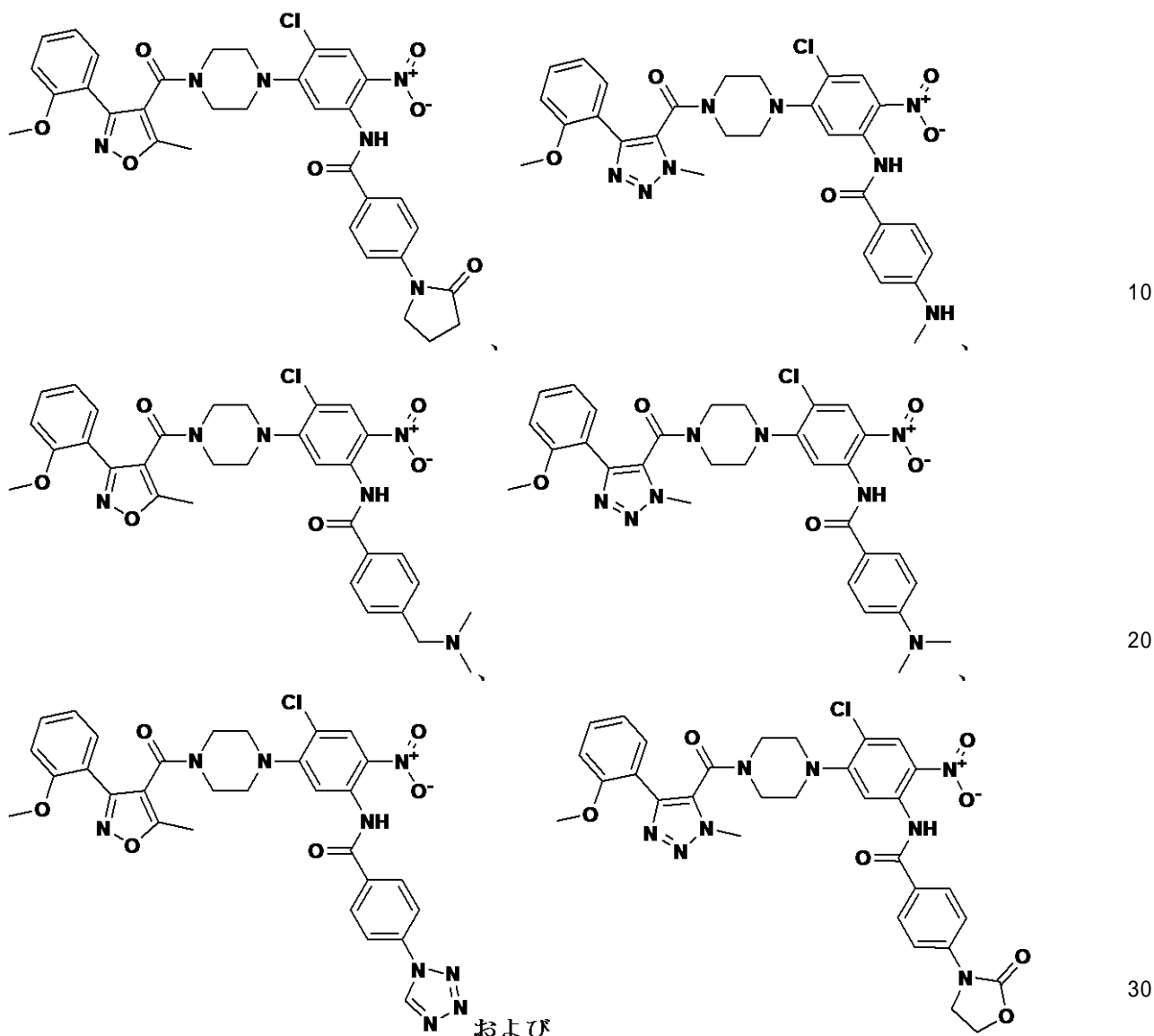


20



30

【化 1 2】



が挙げられる。

【0081】

本発明の化合物は、従来の非毒性の医薬的に許容される担体、補助剤および希釈剤を含有する用量単位製剤中において、経口、非経口（皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む）、吸入スプレーまたは経直腸で投与されるか、あるいは当該技術分野で利用可能な他の手法によって投与されうる。

【0082】

よって、本発明によれば、インフルエンザ感染などのウイルス感染を治療するための治療方法および医薬組成物がさらに提供される。前記治療は、かかる治療を必要とする患者に、医薬担体および治療上の有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を投与することを特徴とする。

【0083】

前記医薬組成物は、経口で投与可能な懸濁剤または錠剤；経鼻スプレー剤、滅菌注射用製剤（例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁剤または座剤として）の形態でありうる。

【0084】

懸濁液として経口で投与される場合、これらの組成物は、医薬製剤の分野で利用可能な技術によって調製され、当該分野で公知の微結晶セルロース（容積を満たすため）、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウム（懸濁剤として）、メチルセルロース（粘性増強剤として）および甘味料／香料を含有しうる。即放性錠剤として、これらの組成物は、当該技

10

20

30

40

50

術分野で公知の微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖および／または他の賦形剤（結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤）を含有しうる。

【 0 0 8 5 】

注射用溶剤または懸濁剤は、適当な非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒（例えば、マンニトール、1, 3 - ブタンジオール、水、リンガー溶液または等張性塩化ナトリウム溶液）、または適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤（例えば、滅菌した無刺激性の固定油（合成モノもしくはジグリセリドを含む）および脂肪酸（オレイン酸を含む））を用いて、公知の技術に従って製剤化されうる。

【 0 0 8 6 】

本明細書で説明される化合物は、1 ~ 1 0 0 m g / k g 体重の用量範囲にて経口で投与することができ、適宜、分割用量で投与されてもよい。ある好ましい用量範囲は、経口投与で分割用量にて、1 ~ 1 0 m g / k g 体重である。別の好ましい用量範囲は、分割用量で1 ~ 2 0 m g / k g 体重である。しかしながら、ある特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は、変動することがあり、用いられる具体的な化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、総体的な健康状態、性別、食事、投与様式および時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の疾患の重症度、患者の受けている療法などの様々な因子に依存するものと理解される。

【 0 0 8 7 】

本明細書に記載の本発明の組成物および方法において、用語「抗ウイルス有効量」は、有益な患者の利益（例えば、インフルエンザによる感染の予防またはインフルエンザ感染によって特徴付けられる急性疾患または症状の治癒）を示すのに十分である組成物または方法の各活性化化合物または構成成分の合計量を意味する。本明細書および特許請求の範囲で用いられる用語「治療する、治療」は、インフルエンザ感染に関連する疾患および症状を予防または軽減することを意味する。各活性成分に用いられる場合、用語「単独で投与する」は、活性成分のみを意味する。組み合わせ医薬に用いられる場合、用語「組み合わせ医薬」は、組み合わせで、連続して、または同時に投与するかのいずれかで治療効果を生じる活性成分の合わせた量を意味する。

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物を、インフルエンザの治療に有用な1つまたはそれ以上の他の薬剤と組み合わせた医薬に関する。例えば、本発明の化合物は、当該分野で利用可能な有効量の他のインフルエンザ抗ウイルス薬、免疫調節剤、抗感染薬またはワクチンと組み合わせ、暴露前および／または暴露後に効果的に投与されうる。

【 0 0 8 9 】

下記のスキームは、当業者によって本化合物を調製するための一般的な手順である。

【 0 0 9 0 】

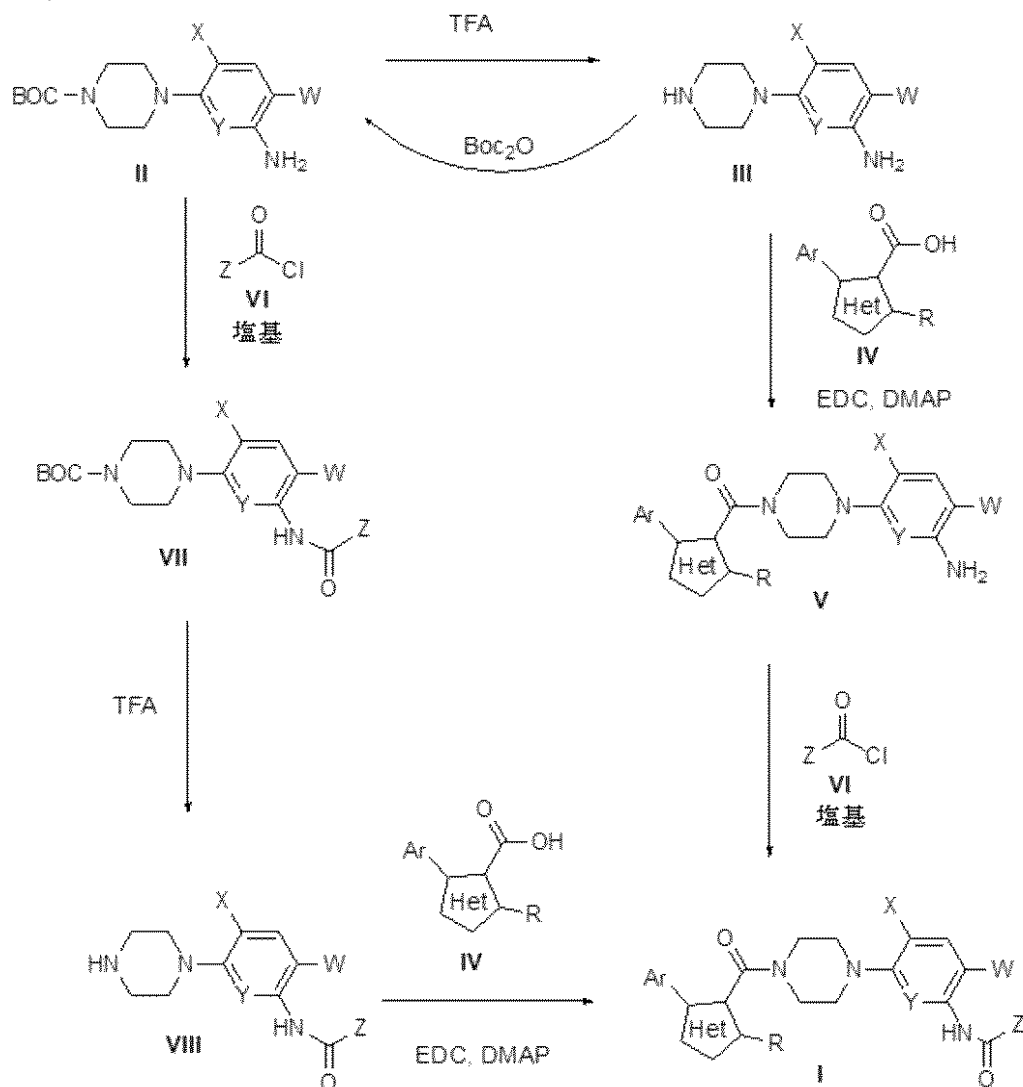
スキーム 1

10

20

30

【化 1 3】



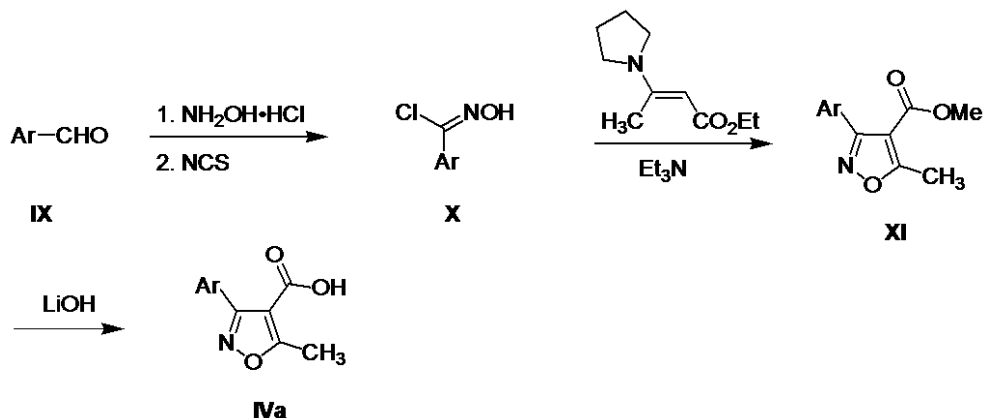
式 I の化合物は、スキーム 1 に示されるように、2 種類の相補的な経路を介して式 I の中間体化合物から調製した。第 1 の経路では、式 I の中間体化合物をトリフルオロ酢酸で処理して、式 I の中間体化合物を得た。式 I の中間体化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式 I の中間体化合物は、式 V のカルボン酸化合物およびアミド結合形成試薬（すなわち、EDC）で処理されて、式 V の中間体化合物を供した。式 V のカルボン酸化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式 V の中間体化合物を式 VI の酸クロリド化合物および強塩基で処理して、式 I の化合物を得た。式 VI の酸クロリド化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。第 2 の経路は、第 1 の経路に記載の合成ステップを逆にしたものである。式 I の中間体を式 VI の酸クロリド化合物および強塩基で処理して、式 I の中間体化合物を得た。上記に記載されるように、式 I の中間体化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。さらに、式 I の中間体化合物は、式 I の中間体化合物のピペラジン窒素に Boc 保護基を導入することによって入手することができる。式 VI の酸クロリド化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式 VII の中間体化合物をトリフルオロ酢酸で処理して、式 VII の中間体化合物を得た。式 VII の中間体化合物は

、式 I V のカルボン酸化合物およびアミド結合形成試薬（すなわち、E D C）で処理されて、式 I の化合物を供した。式 I V のカルボン酸化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。

【 0 0 9 1 】

スキーム 2

【 化 1 4 】



10

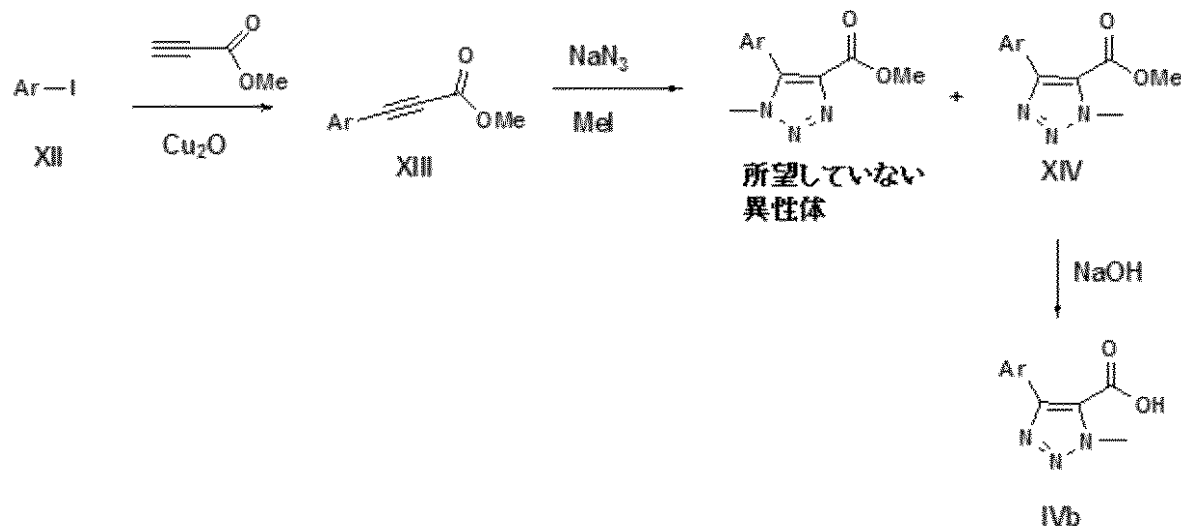
式 I V a の化合物は、スキーム 2 に概略が示され、文献に記載されるように調製することができる [Gerald W. Zamponi, Stephanie C. Stotz, Richard J. Staples, Tina M. Andro, Jared K. Nelson, Victoria Hulubei, Alex Blumenfeld, and Nicholas R. Natale, J. Med. Chem., 2003, 46, 87-96を参照のこと]。式 I X のアリアルアルデヒド誘導体は、ヒドロキシルアミン塩酸塩、続いて n - クロロコハク酸イミドで処理されて、式 X の中間体化合物を供した。式 I X のアルデヒド誘導体は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式 X I の中間体化合物は、式 X I I のクロロオキシム化合物を (E) - エチル 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エノエートで処理して式 X I のイソキサゾール化合物を得ることによって調製した。式 X I のイソキサゾール化合物のメチルエステルを加水分解して、式 I V a の化合物を得た。

20

【 0 0 9 2 】

スキーム 3

【 化 1 5 】



40

式 I V b の化合物は、スキーム 3 に概略が示されるように調製した。式 X I I のヨウ化アリアル化合物は、酸化銅 (I) の存在中でプロピオール酸メチルとカップリングされて [Liliebris, C.; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; and Pleasdale, J.E. J. Med. C

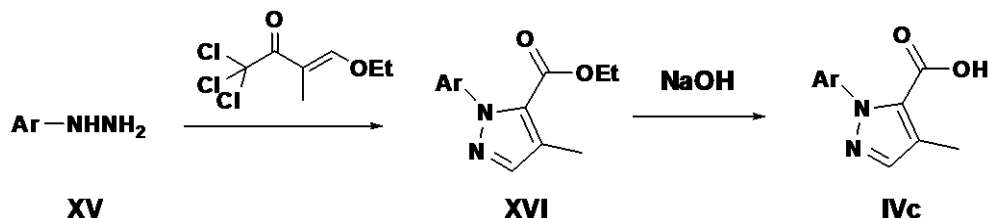
50

hem., 2002, 45, 1785を参照のこと]、式X I I Iの中間体化合物を供した。式X I Iのヨウ化アリール誘導体は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式X I I Iの中間体化合物をアジ化ナトリウムおよびヨウ化メチルで処理して、所望していない位置異性体をクロマトグラフィーで分離し、式X I Vのトリアゾール化合物を得た。式X I Vのトリアゾール化合物は、水酸化ナトリウムで処理されて式I V bの化合物を供した。

【0093】

スキーム4

【化16】

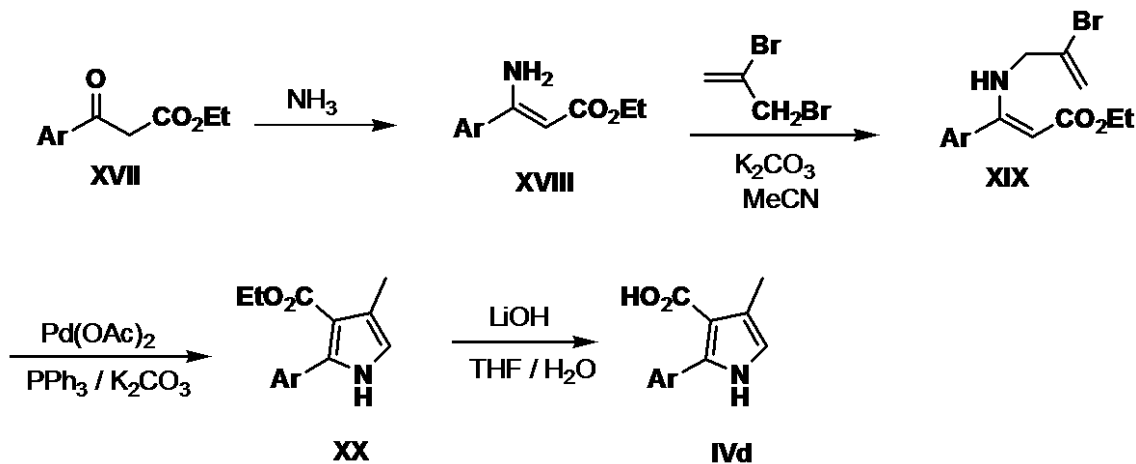


式I V cの化合物は、スキーム4に概略が示され、文献に記載されるように調製した。[Martins, M.A.P. et al., J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266, 100を参照のこと]。式X Vのアリールヒドラジン化合物を(E)-1,1,1-トリクロロ-4-エトキシ-3-メチルブタ-3-エン-2-オンで処理して、所望していない位置異性体をクロマトグラフィーで分離し、式X V Iのピラゾール化合物を得た。式X Vのアリールヒドラジン化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式X V Iのピラゾール化合物は、水酸化ナトリウムで処理されて式I V cの化合物を供した。

【0094】

スキーム5

【化17】



式I V dの化合物は、スキーム5に概略が示され、文献に記載されるように調製した[Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874を参照のこと]。式X V I Iのベータ-ケトエステル化合物をアンモニアで処理して、式X V I I Iのエナミン化合物を得た。式X V I Iのベータ-ケトエステル化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式X V I I Iのエナミン化合物は、2,3-ジブロモプロパ-1-エンで処理されて式X I Xの中間体化合物を供し、これを酢酸パラジウム(II)で処理して、式X Xのピロール化合物を得た。式X Xのピロール化合物は、水酸化リチウムで処理されて式I V dの化合物を供した。

【0095】

スキーム6

10

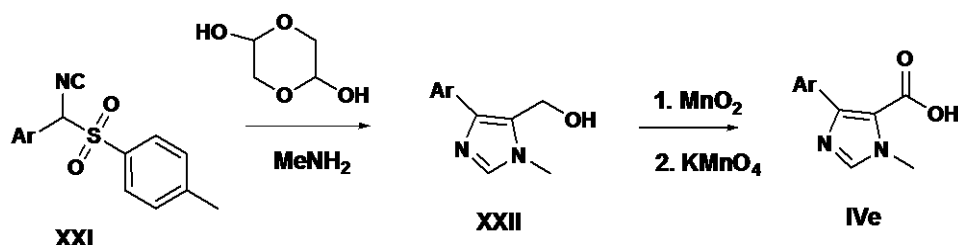
20

30

40

50

【化 18】

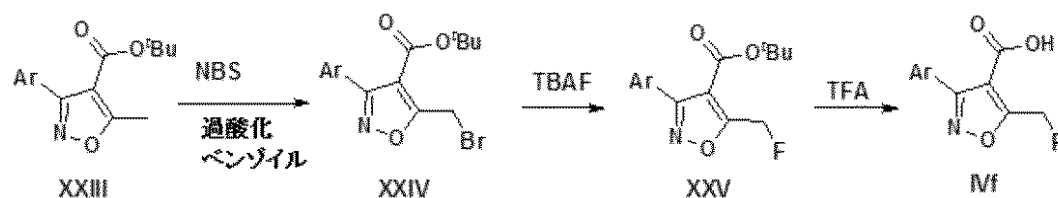


式 I V e の化合物は、スキーム 6 に概略が示され、文献に記載されるように調製した [Luke, R.W.A.; Jones, C.D.; McCoull, W; Hayter, B.R., WO2004013141, 2004を参照のこと]。式 X X I のイソシアネート化合物を 1, 4 - ジオキサン - 2, 5 - ジオールおよびメチルアミンで処理して、式 X X I I のイミダゾール化合物を得た。式 X X I のイソシアネート化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。続いて、式 X X I I のイミダゾール化合物を酸化マンガン (I V) および過マンガン酸カリウムで連続して処理して、式 I V e の化合物を得た。

【 0 0 9 6 】

スキーム 7

【化 19】

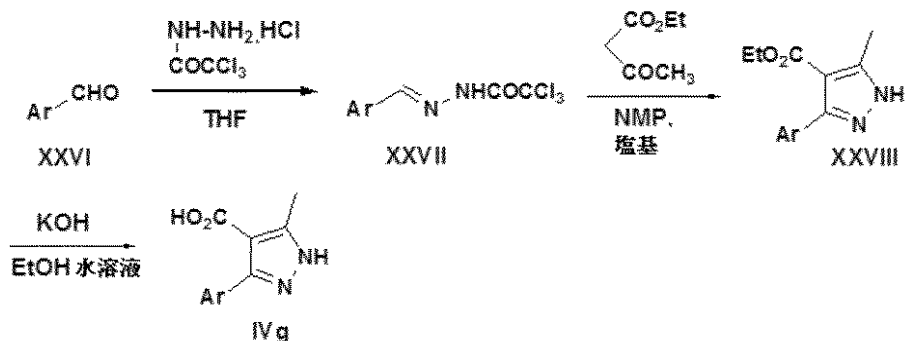


式 I V f の化合物は、スキーム 7 に概略が示されるように調製した。式 X X I I I のイソキサゾール化合物は、遊離ラジカル条件下で臭素化されて、式 X X I V の中間体化合物を供した。式 X X I V のイソキサゾール化合物は、市販品として入手できるか、スキーム 2 と同様の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式 X X I V の中間体化合物をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理して、式 X X V の中間体化合物を得た [Sun, H.; DiMaggio, S. G., J.Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051を参照のこと]。式 X X V の中間体化合物は、トリフルオロ酢酸で処理されて式 I V f の化合物を供した。

【 0 0 9 7 】

スキーム 8

【化 20】



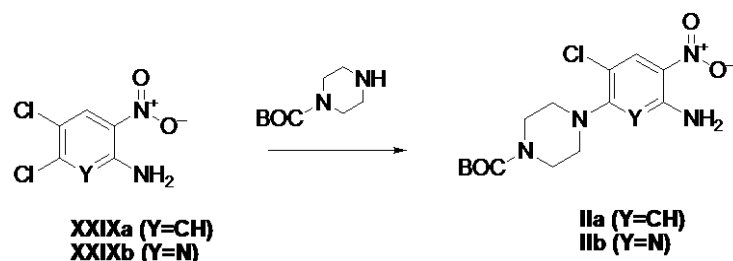
式 I V g の化合物は、スキーム 8 に概略が示され、文献に記載されるように調製した [El Kaim, L.; Lacroix, S. Synlett, 2000, 3, 353-354を参照のこと]。式 X X V I のアルデヒド化合物をトリクロロアセチルヒドラジドと縮合して、式 X X V I I のヒドラゾン

化合物を得た。式XXVIのアルデヒド化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式XXVIIのヒドラゾン化合物を塩基性条件下にてアセト酢酸エチルで処理して、式XXVIIIのピラゾール化合物を得て、次のステップで加水分解して、式IVgの化合物を得た。

【0098】

スキーム9

【化21】



10

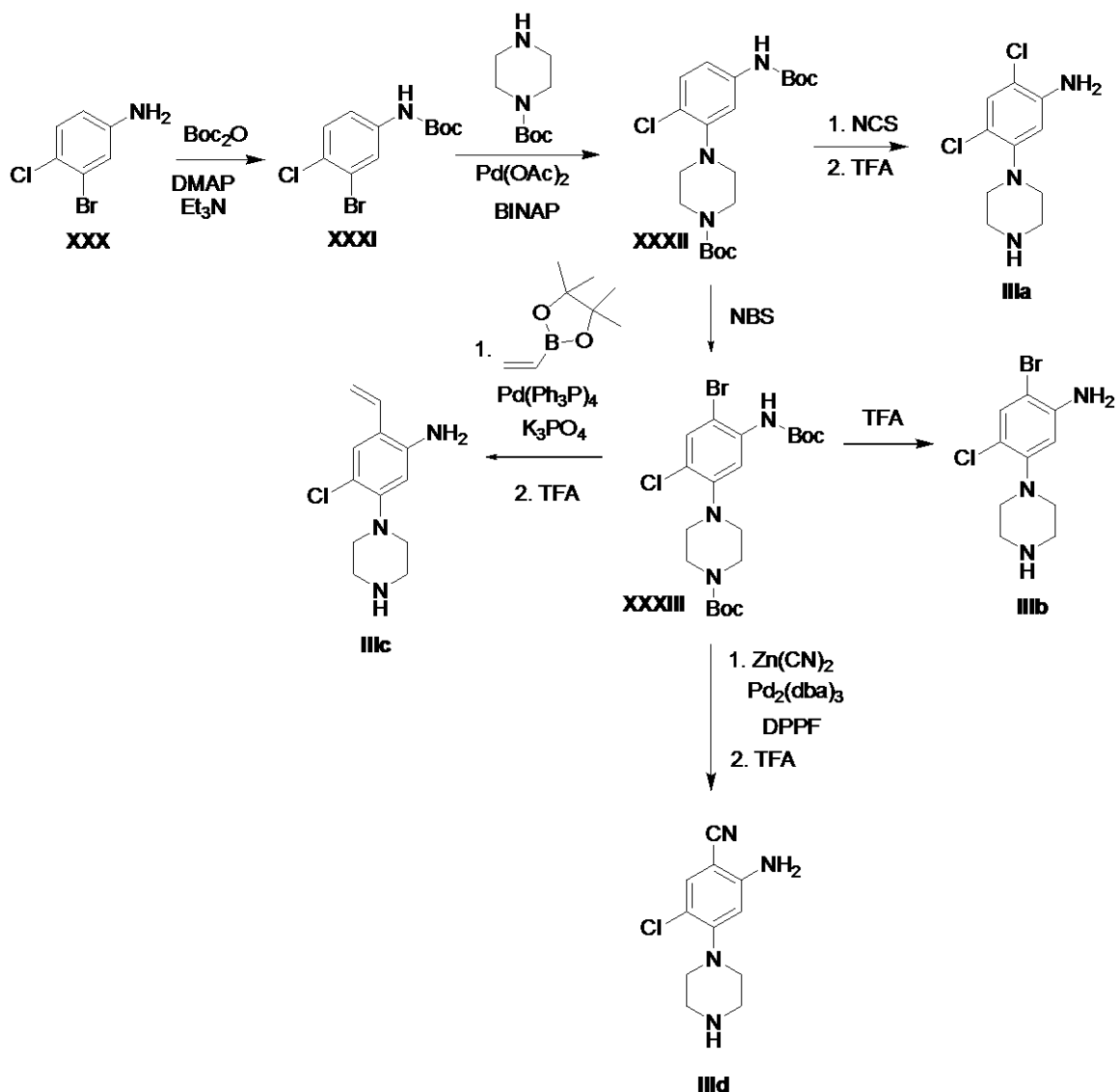
式IIa (Y=CH) および IIb (Y=N) の化合物は、スキーム9に概略が示されるように調製した。式XXIXaまたはXXIXbの中間体化合物をBOC保護ピペラジンで処理して、それぞれ、式IIaおよびIIbの化合物を得た。式XXIXaの中間体化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか、あるいは当業者によって容易に調製することができる。式XXIXaの中間体化合物は、市販品として入手できるか、文献に公知の方法によって調製することができるか [Micheli, F.; Cugola, A.; Donati, D.; Missio, A.; Pecunioso, A.; Reggiani, A.; Tarzia, G. Bioorg. Med. Chem., 1997, 5(12), 2129を参照のこと]、あるいは当業者によって容易に調製することができる。

20

【0099】

スキーム10

【化 2 2】

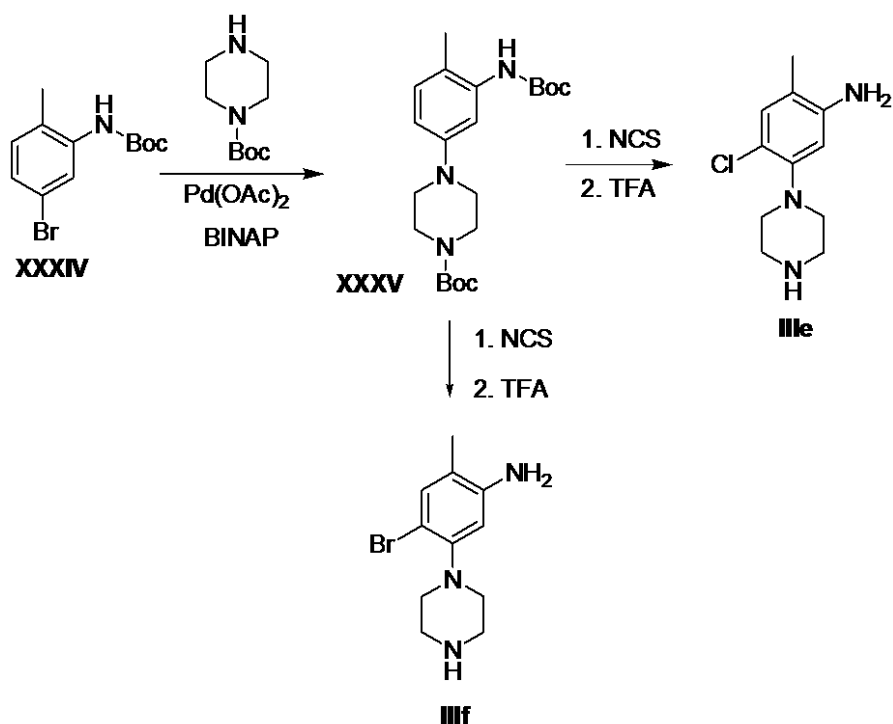


式 III a ~ d の化合物は、スキーム 10 に概略が示されるように調製した。3 - プロモ - 4 - クロロアニリン (XXX) は、Boc 無水物で処理されて式 XXXI の Boc アニリン化合物を供した。式 XXXI の Boc アニリンを Boc - ピペラジンおよび Pd (II) 触媒で処理して、式 XXXII の中間体化合物を得て、続いて N - クロロコハク酸イミドおよびトリフルオロ酢酸で処理して、式 III a の化合物が供された。あるいは、式 XXXII の中間体化合物を N - ブロモコハク酸イミドで処理して、式 XXXIII の中間体化合物を得た。式 XXXIII の中間体化合物は、トリフルオロ酢酸で処理されて、式 III b の化合物を供した。あるいは、式 XXXIII の中間体化合物は、ビニルピナコルボロネート (vinyl pinacolboronate) および Pd (0) 触媒、続いてトリフルオロ酢酸で処理されて式 III c の化合物を供した。あるいは、式 XXXIII の中間体化合物は、シアン化亜鉛 (II) および Pd (0) 触媒、続いてトリフルオロ酢酸で処理されて式 III d の化合物を供した。

【 0 1 0 0 】

スキーム 11

【化 2 3】



10

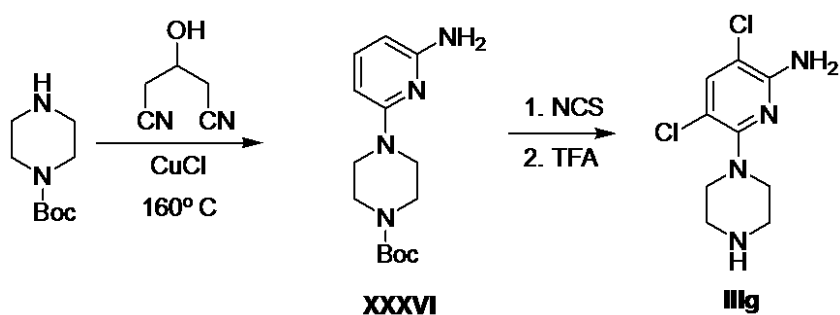
式 III e ~ f の化合物は、スキーム 11 に概略が示されるように調製した。式 XXXIV の Boc 保護アニリン化合物を Boc ピペラジンおよび Pd (II) 触媒で処理して、式 XXXV の中間体化合物を得た。式 XXXV の中間体化合物は、N - クロロコハク酸イミドおよびトリフルオロ酢酸で連続して処理されて、式 III e の化合物を供した。あるいは、式 XXXV の中間体化合物は、N - ブロモコハク酸イミドおよびトリフルオロ酢酸で連続して処理されて、式 III f の化合物を供した。

20

【 0 1 0 1】

スキーム 12

【化 2 4】



30

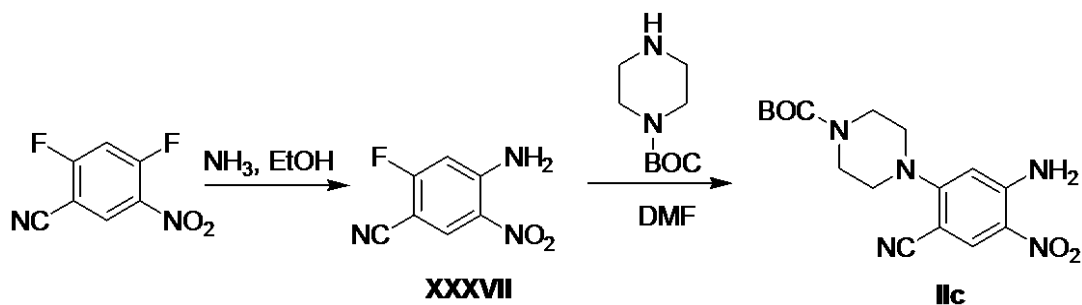
式 III g の化合物は、スキーム 12 に概略が示されるように調製した。Boc ピペラジンは、1, 3 - ジシアノ - 2 - プロパノールと一緒に加熱されて、式 XXXVI の中間体化合物を供した。続いて、式 XXXVI の中間体化合物は、N - クロロコハク酸イミドおよびトリフルオロ酢酸で処理されて、式 III g の化合物を供した。

40

【 0 1 0 2】

スキーム 13

【化 2 5】

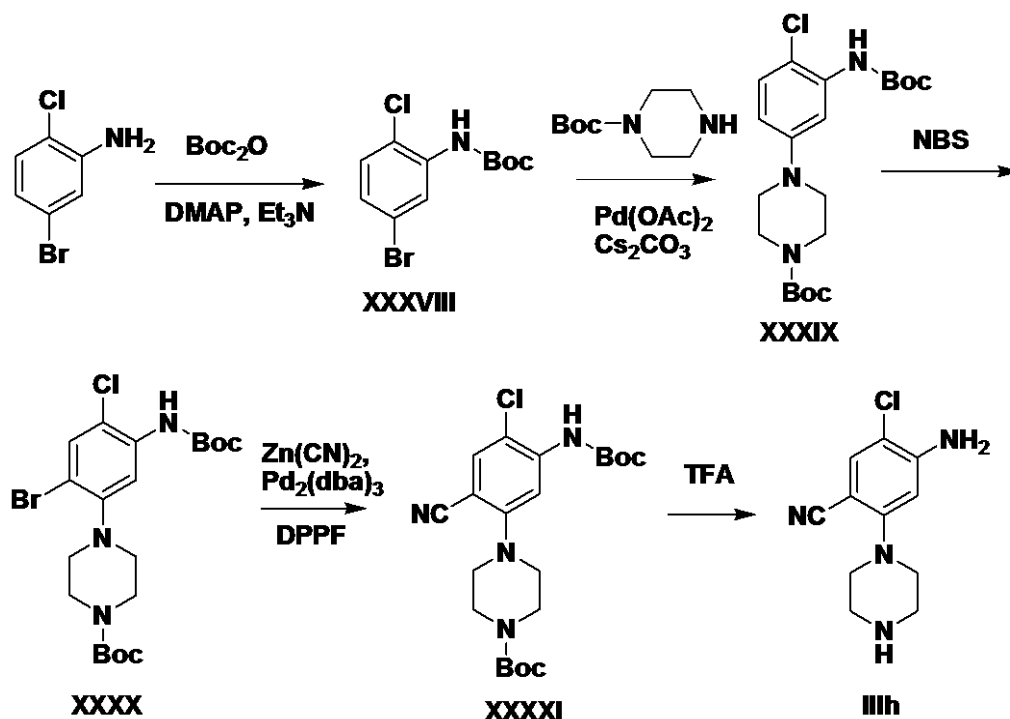


式 II c の化合物は、スキーム 1 3 に概略が示されるように調製した。2, 4 - ジフル
 オロ - 5 - ニトロベンゾニトリルは、エタノールアンモニアで処理されて、式 X X V I I
 の中間体化合物を供した [Ohmori, J.; Sakamoto, S.; Kubota, H.; Shimizu-Sasamata,
 M. et. al. J.Med.Chem., 1994, 37(4), 467-475 を参照のこと]。式 X X X V I I の中間
 体化合物は、B o c ピペラジンで処理されて、式 I I c の化合物を供した。

【 0 1 0 3】

スキーム 1 4

【化 2 6】



式 I I I h の化合物は、スキーム 1 4 に概略が示されるように調製した。3 - プロモ -
 2 - クロロアニリンは、B o c 無水物で処理されて、式 X X X V I I I の B O C アニリン
 化合物を供した。式 X X X V I I I の B O C アニリン化合物を B O C ピペラジンおよび P
 d (I I) 触媒で処理して、式 X X X I X の中間体化合物を得て、N - プロモコハク酸イ
 ミドで処理して、式 X X X X の中間体化合物が供された。式 X X X X の中間体化合物をシ
 アン化亜鉛 (I I) および P d (0) 触媒で処理して、式 X X X X I の中間体化合物を得
 て、トリフルオロ酢酸で処理して、式 I I I h の化合物が供された。

【実施例】

【 0 1 0 4】

本明細書に記載され、説明される化合物およびそれらの製造は、下記の実施例によっ
 てさらに理解されうる。これらの実施例は、本発明の例示であって、その範囲を限定するも
 のではない。

【 0 1 0 5】

実施例で用いられる化学略語は、下記に記載されるように定義される：

10

20

30

40

50

酢酸について「Ac」、
 大気圧化学イオン化について「APCI」、
 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1
 , 3 , 2 - ジアザ - ホスホリンについて「BEMP」、
 t - ブチルオキシカルボニルについて「Boc」または「BOC」、
 ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサ
 フルオロホスフェートについて「BOP」、
 ベンジルオキシカルボニルについて「Cbz」、
 1 , 1' - カルボニルジイミダゾールについて「CDI」、
 重水素化メタノールについて「CD₃OD」、
 重水素化クロロホルムについて「CDCl₃」、
 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドについて「DCC」、
 1 , 2 - ジクロロエタンについて「DCE」、
 ジクロロメタンについて「DCM」、
 アゾジカルボン酸ジエチルについて「DEAD」、
 N , N - ジイソプロピルエチルアミンについて「DIEA」、「ヒューニツヒ塩基」また
 は「DIPEA」、
 N , N - ジメチルホルムアミドについて「DMF」、
 4 - ジメチルアミノピリジンについて「DMAP」、
 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - プリミドン (pyrimido
 ne) について「DMPU」、
 ジメチルスルホキシドについて「DMSO」、
 ジフェニルホスホリルアジドについて「DPPA」、
 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩について「ED
 C」または「EDCI」、
 エチルについて「Et」、
 酢酸エチルについて「EtOAc」、
 酢酸について「HOAc」、
 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物について「HOBt」、
 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウ
 ロニウムヘキサフルオロホスフェートについて「HATU」、
 ヘキサメチルホスホラミドについて「HMPA」、
 リチウムジイソプロピルアミドについて「LDA」、
 リチウムビス(トリメチルシリル)アミドについて「LiHMDS」、
 ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドについて「NaHMDS」、
 N - ブロモコハク酸イミドについて「NBS」、
 N - クロロコハク酸イミドについて「NCS」、
 4 - メチルモルホリンについて「NMM」、
 ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフル
 オロホスフェートについて「PyBOP」、
 (トリメチルシリル)ジアゾメタンについて「TMSCH₂N₂」、
 アジドトリメチルシランについて「TMSN₃」、
 O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウ
 ロニウムテトラフルオロボラートについて「TBTU」、
 トリエチルアミンについて「TEA」、
 トリフルオロ酢酸について「TFA」および
 テトラヒドロフランについて「THF」。

【0106】

実施例で用いられる略語は、下記：摂氏温度について「℃」、質量分析について「MS
 」、エレクトロスプレーイオン化質量分析について「ESI」、高分解能について「HR

」、液体クロマトグラフィー質量分析について「LC-MS」、当量について「eq」、グラムについて「g」、時間について「h」、ミリグラムについて「mg」、ミリリットルについて「mL」、ミリモルについて「mmol」、モルについて「M」、分について「min」、室温について「rt」、核磁気共鳴分光法について「NMR」、薄層クロマトグラフィーについて「tlc」、圧力について「atm」のように定義され、「 λ 」、「 μ 」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者によく知られている立体化学表記である。

【0107】

「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーについて本明細書で用いられる略語である。逆相HPLCは、緩衝液A中の10%～100%の緩衝液Bのグラジエント溶離液（緩衝液A：0.1% トリフルオロ酢酸を含有する水、緩衝液B：0.1% トリフルオロ酢酸を含有する10% 水、90% アセトニトリル）と共にVydac C-18カラムを用いて行うことができる。必要であれば、有機層は、特に示されていない限り、硫酸ナトリウムで乾燥させることができる。しかしながら、特に示されていない限り、一般的に下記の条件が適用される。「LC-MS」は、質量分析検出器を備えたHPLCについての定義に従って行う高速液体クロマトグラフィーを意味する。

【0108】

融点は、Mel-Temp II装置で測定し、修正しなかった。IRスペクトルは、KBr圧縮ディスクまたはKBrプレート上のフィルムとして調製したサンプルについて、シングルビームNicolet Nexus FT-IR分光計で $4,000\text{ cm}^{-1}$ の解像度にて16累積（accumulations）を用いて得た。プロトンNMRスペクトル（300 MHz，テトラメチルシランを標準物質とした）は、Varian INOVA 300、Bruker Avance 300、Avance 400またはAvance 500分光計で得た。データは、固定溶媒を標準とした。エレクトロスプレイイオン化（ESI）実験は、Micromass II プラットフォームシングル四重極型質量分光計またはFinnigan SSQ7000質量分光計で行った。

【表1】

方法	方法名	カラム	溶媒A	溶媒B	グラジエント 時間(分) *	流速(ml/ 分)	λ
A	GL-2	XTERRA 3.0 x 50MM S7	5% ACN – 95% H ₂ O –10mM N H ₄ Ac	95% ACN – 5% H ₂ O –10mM N H ₄ Ac	3	4	220
B	SZ-3	SunFire C18 5u 4.6 X 50 mm	90% 水/ 1 0% ACN/ 0.1% TFA	10% 水/ 9 0% ACN/ 0.1% TFA	3	4	220
C	SZ-4	Phenomenex– Luna 3.0 X 5 0mm S10	5% ACN – 95% H ₂ O –10mM N H ₄ Ac	95% ACN – 5% H ₂ O –10mM N H ₄ Ac	3	4	220

D	SZ-5	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM N H ₄ Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM N H ₄ Ac	2	4	220
E	SZ-6	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	10% MeO H- 90% H 2O - 0.1% TFA	90% MeO H- 10% H 2O - 0.1% TFA	3	4	220
F	SZ-8	Phenomenex- Luna, 2.0X50 mm,3u	90% H ₂ O - 10%ACN -0.1%TFA	10% H ₂ O - 90%ACN - 0.1%TF A	4	0.8	220
G	SZ-10	Luna 3.0 X 5 0mm S10	5% ACN - 95% H ₂ O -10mM N H ₄ Ac	95% ACN - 5% H ₂ O -10mM N H ₄ Ac	3	4	220
H	SZ-11	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	95% MeO H- 5% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	2	4	220
I	JS-12	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	90% 水/ 1 0% ACN/ 0.1% TFA	10% 水/ 9 0% ACN/ 0.1% TFA	2	4	254
J	JS-15	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	10% MeO H- 90% H 2O - 0.1% TFA	90% MeO H- 10% H 2O - 0.1% TFA	2	4	254
K	SZ-16	XTERRA MS C18 S7 3.0 x 50MM	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	95% MeO H- 5% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	2	5	220
L	SZ-17	Phenomenex- Luna 3.0 X 5 0mm S10	5% MeOH - 95% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	95% MeO H- 5% H ₂ O -10mM NH ₄ Ac	4	4	220
M	JS-18	Phenomenex- Luna C18, 30 x2, 3u	90% 水/ 1 0% ACN/ 0.1% TFA	10% 水/ 9 0% ACN/ 0.1% TFA	2	4	254
N	WZ-19	Phenomenex- Luna C18, 30 x2, 3u	90% H ₂ O - 10%ACN -0.1%TFA	10% H ₂ O - 90%ACN - 0.1%TF A	4	1	220

10

20

30

40

* 全ての H P L C グラジエントは 0 % ~ 1 0 0 % B で流動した。

分取 H P L C : 「標準条件」下で行うと記載される場合、試料 (約 2 0 m g) をメタノール (1 0 m g / m L) 中に溶解させ、緩衝液 A 中で 1 0 % ~ 1 0 0 % の緩衝液 B (緩衝液 A : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水 緩衝液 B : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する 1 0 % 水 , 9 0 % アセトニトリル) の 5 分グラジエント溶離液を 1 0 m L / 分で用いて、2 5 m m X 5 0 m m V y d a c C 1 8 カラム上で精製した。

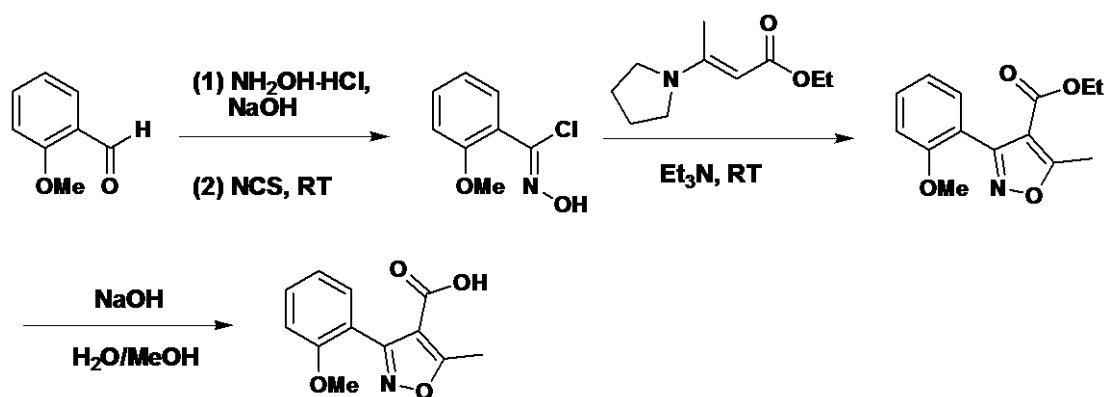
【 0 1 0 9 】

中間体化合物の合成

50

製造化合物 A : 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 7】



10

ステップ A 1

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸エチルは、[Zamponi, G. W.; Stotz, S. C.; Staples, R. J.; Andro, T. M.; Nelson, J. K.; Hulubei, V.; Blumenfeld, A.; Natale, N. R. J. Med. Chem. 2003, 46, 87-96.] に記載されるように 2 - メトキシベンズアルデヒドから合成した。

【 0 1 1 0 】

20

ステップ A 2

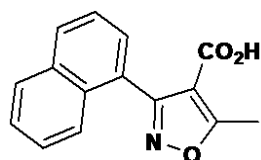
500 mL の丸底フラスコ内の MeOH (100 mL) および水 (10 mL) 中の 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (12.85 g, 49.2 mmol) および水酸化ナトリウム (9.84 g, 246 mmol) の反応混合液を、65 °C で 20 時間攪拌した。MeOH を減圧中で除去し、続いて濃縮した反応混合物を 150 mL の水および 100 mL のエーテルを入れた 500 mL の分液漏斗に移した。有機層を捨てた。水層を濃 HCl (26 mL) を加えることによって酸性にした。生成物が沈殿され、濾過により分離し、高真空中で乾燥させて、10.63 g を得た (93 % , 理論的収率 11.47 g)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 7.00-7.07 (m, 2H, アリール), 7.32-7.34 (m, 1H, アリール), 7.43-7.48 (m, 1H, アリール)。

30

【 0 1 1 1 】

製造化合物 B : 5 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) イソキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 8】



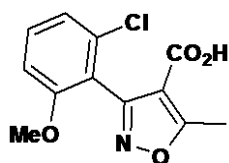
40

表題化合物は、1 - ナフトアルデヒドを 2 - メトキシベンズアルデヒドに置き換えて、製造化合物 A と同様に調製した。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) : 7.83-8.22 (m, 3H), 7.4-7.7 (m, 4H), 3.5 (2H, bs), 2.74 (3H, s). m/e 254 (M+H)⁺.

【 0 1 1 2 】

製造化合物 C : 3 - (2 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 29】



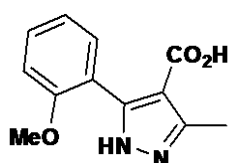
表題化合物は、2 - クロロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドを2 - メトキシベンズアルデヒドに置き換えて、製造化合物 A と同様に調製した。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz,) 7.41 (1 H, t, J=8.4 Hz), 7.09 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.2 Hz), 3.76 (3 H, s), 2.74 (3 H, s).

10

【0113】

製造化合物 D : 5 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 30】



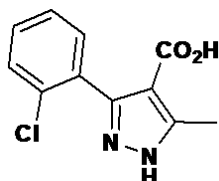
表題化合物は、文献の方法 : El Kaim, L.; Lacroix, S. Synlett, 2000, 3, 353-354 に従って調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.28-7.40 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 6.90-7.08 (2H, m), 2.38 (3H, s). m/e 233 (M+H)⁺.

20

【0114】

製造化合物 E : 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 31】



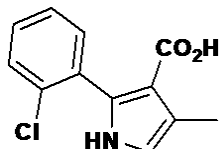
表題化合物は、製造化合物 D と同様に調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.45-7.55 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 2.44 (3H, s).

30

【0115】

製造化合物 F : 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【化 32】



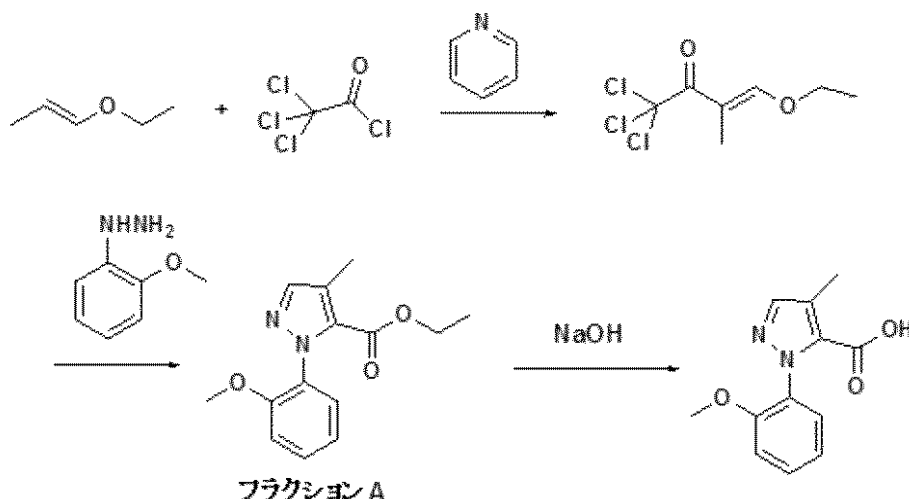
40

表題化合物は、文献の方法 : Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, (10), 873-874 に従って調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.52-7.63 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 2.17 (3H, s).

【0116】

製造化合物 G : 1 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

【化 3 3】



10

文献：Martins, M.A.P. et al.. J. Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 266,100.

【 0 1 1 7 】

ステップ G 1

(E)-1-エトキシプロパ-1-エン(6.41 mL, 57.9 mmol)およびピリジン(4.68 mL, 57.9 mmol)の混合物を、DCM(15 mL)中の2,2,2-トリクロロアセチルクロリド(10.53 g, 57.9 mmol)の溶液に-10℃にて6~10滴/分の速度で加えた。添加が完了した後、該混合物を室温で24時間攪拌した。濾過し、濾液を減圧中で濃縮した(最初に水浴の温度は室温であり、大半のDCMが留去したら、水浴を50℃に温めて、(E)-1,1,1-トリクロロ-4-エトキシ-3-メチルブタ-3-エン-2-オン(2.55 g, 10.79 mmol, 18.6%の収率)を得た)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 7.96(s, 1H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 1.94(s, 3H), 1.41(t, J=7.2Hz, 3H)。この物質をさらに精製することなくステップG2で使用した。

20

【 0 1 1 8 】

ステップ G 2

EtOH(5 mL)中の(E)-1,1,1-トリクロロ-4-エトキシ-3-メチルブタ-3-エン-2-オン(279 mg, 1.205 mmol)および(2-メトキシフェニル)ヒドラジン, HCl(253 mg, 1.446 mmol)の混合物を3時間加熱還流した。室温に冷まし、続いて分取HPLCで分離して、1-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(フラクシオンA, 30 mg, 0.113 mmol, 9.37%の収率)および1-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(フラクシオンB, 41 mg, 0.154 mmol, 12.81%の収率)を得た。

30

フラクシオンAの¹H-NMR:(500MHz, CD₃OD): 7.58(s, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.35(d, J=7Hz, 1H), 7.14(d, J=7.2Hz), 7.10-7.07(m, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.11(t, J=7Hz, 3H)。

40

異性体Bの¹H-NMR:(500MHz, CD₃OD): 7.91(s, 1H), 7.61(d, J=8.2Hz, 1H), 7.36(d, J=7Hz, 1H), 7.23(d, J=8.2Hz, 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 4.41(q, J=7 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.42(t, J=7Hz, 3H)。

【 0 1 1 9 】

ステップ G 3

フラクシオンAの加水分解: MeOH(2 mL)中の1-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(30 mg, 0.115 mmol)の溶液に、3N水酸化ナトリウム(2 mL, 6.00 mmol)を加えた。生じた混合

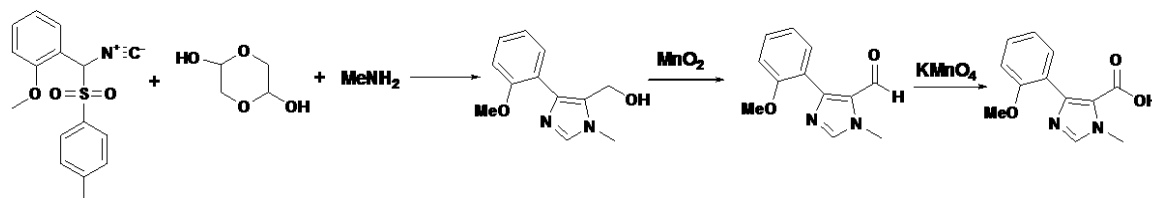
50

物を室温で2時間攪拌し、続いて蒸発させて、溶媒を除去した。残渣をEtOAcおよび水に入れ、6N HClでpH = 2まで酸性にし、分液処理し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、1-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(23mg, 0.094mmol, 収率82%)を得て、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【0120】

製造化合物H: 4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

【化34】



10

文献: Luke, R.W.A.; Jones, C.D.; McCoull, W; Hayter, B.R. WO2004013141, 2004.

【0121】

ステップH1

THF(8ml)中の1,4-ジオキサン-2,5-ジオール(120mg, 0.995mmol)の溶液に、メチルアミン(2.8mL, 0.664mmol)を室温に加えた。生じた混合物を室温で75分間攪拌した。続いて、1-(イソシアノ(トシル)メチル)-2-メトキシベンゼン(200mg, 0.664mmol)を、反応混合物を水浴でp < 3.0に保ちながら加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した。蒸発させて白色の固形物を得て、DMF中に溶解させ、分取HPLCで精製して、(4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(84mg, 0.377mmol, 収率38.6%)を無色の油状物として得た。¹H-NMR(MeOD), δ: 8.97(1H, s), 7.55(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.22(1H, d, 8.0Hz), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 4.67(2H, s), 4.05(3H, s), 3.89(3H, s)。

20

【0122】

ステップH2

1,4-ジオキサン(5ml)中の(4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(84mg, 0.385mmol)の溶液に、MnO₂(147mg, 1.693mmol)を加えた。該混合物を90℃で4時間またはLC/MSが反応の完了を示すまで加熱した。反応混合液をセライトに通して濾過し、蒸発させて、4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(78mg, 0.325mmol, 収率84%)を得て、w/o精製で次の反応に使用した。

30

【0123】

ステップH3

アセトン(5ml)および水(1ml)中の4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(78mg, 0.361mmol)の溶液に、炭酸カリウム(100mg, 0.721mmol)を加えた。カリウムが溶解した後、KMnO₄(123mg, 0.776mmol)を室温に加えた。該混合物を24時間攪拌した。LC/MSは完了を示した。該混合物をセライトに通して濾過し、w/水で洗浄した。該アセトンを濾液から蒸発させ、EtOAcで抽出した(2x)。水層をw/HOAcでpH = 5まで酸性にし、容積を半分まで減らし、凍結乾燥させて、固形物を得て、分取HPLCで精製して、表題化合物(41mg, 0.173mmol, 収率48%)を得た。¹H-NMR(MeOD), δ: 8.06(s, 1H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.05-6.99(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.80(s, 3H)。

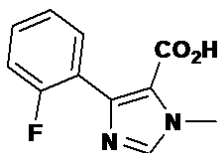
40

【0124】

50

製造化合物 I : 4 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸

【化 3 5】



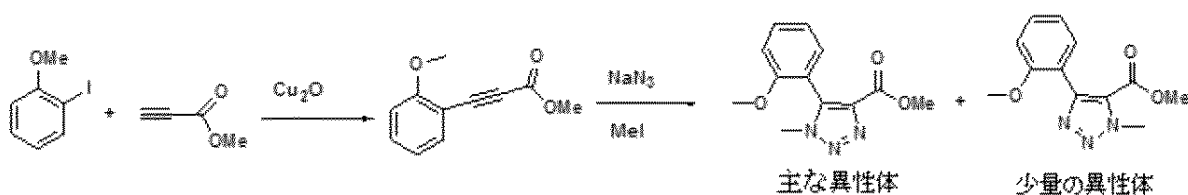
表題化合物は、製造化合物 H と同様にして、全体の 61% で調製した。¹H-NMR(DMSO),
: 7.93(s, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 7.23-7.17(m, 2H), 3.85(s, 3H).

10

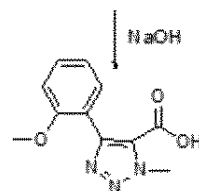
【0125】

製造化合物 J : 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸

【化 3 6】



20



ステップ J 1 : 文献 : Liliebris, C.; Larsen, S.D; Ogg, D.; Palazuk, B.J; および Plea
sdale, J.E. J.Med.Chem., 2002, 45, 1785.

D MF (20 m l) 中のプロピオール酸メチル (化合物 2 , 1 . 3 1 4 m L , 1 5 . 4
1 m m o l) および酸化銅 (I) (1 . 0 8 6 g , 7 . 5 9 m m o l) の懸濁液に、1 -
ヨード - 2 - メトキシベンゼン (化合物 1 , 1 . 2 6 2 m L , 9 . 4 8 m m o l) を加え
た。生じた混合物をマイクロ波リアクター中にて 110 で 2 時間加熱した。反応混合液
をシリカゲルの短パッドに通して濾過し、w / E t O A c で洗浄した。有機層を w / 1 M
H C l、食塩水および飽和 N a H C O₃ で洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮して
、油状物を粗生成物として得て、フラッシュクロマトグラフィーで精製して (S i O₂,
E t O A c / ヘキサン, 1 : 2)、3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオール酸メチル
3 を得た (9 3 2 m g , 4 . 6 6 m m o l , 4 9 . 1 % の収率)。¹H-NMR (500MHz, C D C l₃)
: 7.54(1H, dd), 7.44(1H, td), 6.98-6.92(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.86(s, 3H).

30

【0126】

ステップ J 2 : 水 (7 m l) および D M F (3 m l) 中の 3 - (2 - メトキシフェニル)
プロピオール酸メチル (化合物 3 , 9 3 2 m g , 4 . 9 0 m m o l)、アジ化ナトリウム
(4 7 8 m g , 7 . 3 5 m m o l) およびヨードメタン (0 . 4 5 8 m L , 7 . 3 5 m m
o l) の混合物を、マイクロ波リアクター中にて 100 で 6 時間加熱した。分取 H P L
C で精製して (V a r i a n , 数分で 15 ~ 90 B , B = 90 % M e O H / 10 % H
2 O)、5 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール
- 4 - カルボン酸メチル (701 m g , 2 . 6 9 m m o l , 収率 55 . 0 %) , ¹H-NMR (500MHz, C D₃OD)
: 7.52-7.56(m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.12, (td, 1H), 7.06, (d
, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H) および 4 - (2 - メトキシフェニル) -
1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸メチル (185 m g , 0
. 711 m m o l , 14 . 51 % の収率) , ¹H-NMR (500MHz, C D₃OD) , : 7.49-7.46(m

40

50

, 2H), 7.10-7.07(m, 2H), 4.32(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H)を得た。

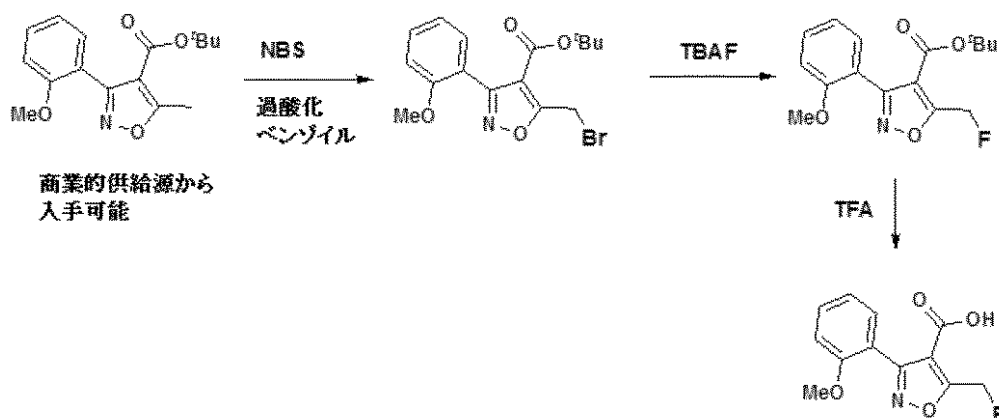
【0127】

ステップJ3: MeOH (5 mL) 中の 4-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル (183 mg, 0.74 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (1.3 mL, 3 M 水溶液) を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて減圧中で濃縮した。残渣を水中に入れ、w/エーテルで洗浄して (3 x)、可能性のある不純物を除去した。水層を w/6 M HCl で pH 3 まで酸性にし、w/EtOAc で抽出した (4 x)。有機層を合わせて、乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を得た (164 mg, 0.703 mmol, 収率 95%)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD), : 7.46-7.42(m, 2H), 7.09-7.05(m, 2H), 4.32(s, 3H), 3.73(s, 3H).

10

【0128】

製造化合物 K: 5-(フルオロメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸
【化37】



20

ステップK1: CCl₄ (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレート (0.795 g, 2.75 mmol)、NBS (0.978 g, 5.50 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.033 g, 0.137 mmol) の溶液を 90 ° で 16 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、該固形物を濾過して除去した。溶媒を減圧下で除去した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (DCM, Rf 0.56)、0.44 g (収率 44%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.49-7.37 (2H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.79 (2H, s), 3.79 (3H, s), 1.38 (9H, s).

30

【0129】

ステップK2: tert-ブチル 5-(フルオロメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-カルボキシレートは、Sun, H.; DiMagno, S. G., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2050-2051 に記載の方法によって、tert-ブチル 5-(プロモメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-カルボキシレートから調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.49-7.37 (2H, m), 7.08-7.01 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.72 (2H, d, J = 47.2 Hz), 3.79 (3H, s), 1.35 (9H, s).

40

【0130】

ステップK3: tert-ブチル 5-(フルオロメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-カルボキシレートは、TFA / DCM (1:1) で室温にて 1 時間処理され、続いて減圧中で DCM / TFA を蒸発させて、表題化合物を供した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.53-7.44 (1H, m), 7.42-7.35 (1H, m), 7.13-6.98 (2H, m), 5.74 (2H, d, J = 47.2 Hz), 3.78 (3H, s).

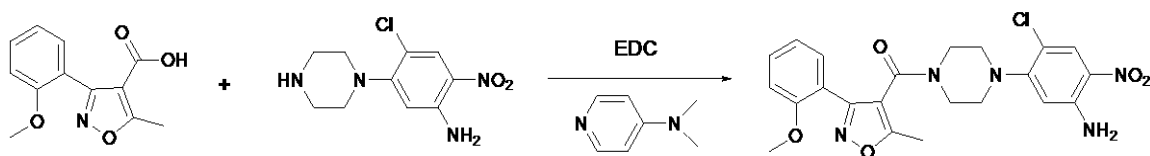
【0131】

製造化合物 L

(4-(5-アミノ-2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-

50

(2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン
 【化 3 8】



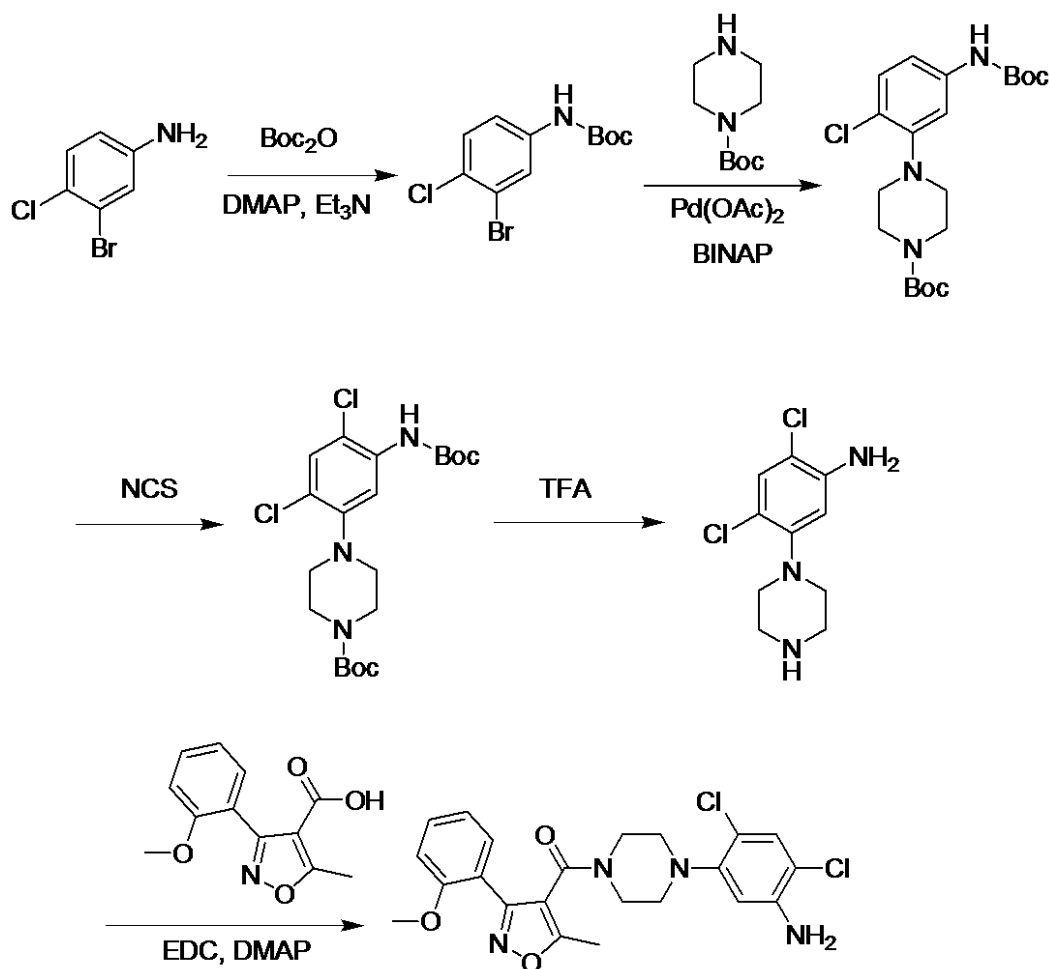
D C M (5 m L) / D M F (3 m L) 中の 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル
 イソキサゾール - 4 - カルボン酸 (3 6 3 m g , 1 . 5 5 8 m m o l , 製造化合物 A) 、
 4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 0 m g , 1 . 5
 5 8 m m o l , [El-Abadela, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A
 . M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.] に記載されるように製造
) 、 E D C (4 4 8 m g , 2 . 3 3 7 m m o l) および N , N - ジメチルピリジン - 4 -
 アミン (5 7 1 m g , 4 . 6 7 m m o l) の混合物を終夜攪拌した。該溶液を D C M で希
 釈し、次いで水で 3 回洗浄した。D C M 中の 2 0 % E t O A c を用いてフラッシュクロ
 マトグラフィーにより精製して、表題化合物が供された (2 8 6 m g , 0 . 6 0 6 m m o
 l , 収率 3 8 . 9 %) 。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.11 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.5
 3Hz), 7.47 (1H, t, J=8.53Hz), 7.08 (1H, t, J=7.53Hz), 6.99 (1H, d, J=7.28Hz), 6.0
 3 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.8 (2H, s) 3.22 (2H, s), 3.01 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.46 (2
 H, s).

【 0 1 3 2 】

製造化合物 M

(4 - (5 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 -
 メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン

【化 3 9】



10

20

ステップM1: DCM (20 mL) 中の3-ブロモ-4-クロロアニリン (2.26 g, 10.95 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.32 g, 32.8 mmol) を加えた。該溶液を0 に冷却し、続いて二炭酸-ジ-tert-ブチル (2.87 g, 13.14 mmol) を加えた。氷水浴を取り外し、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (1.337 g, 10.95 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン / DCM, 1:1, Rf 0.45)、2.96 g (収率88%) を得た。 H^1 -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.79 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.44 (1H, s), 1.53 (9H, s).

30

【0133】

ステップM2: トルエン (10 mL) 中のtert-ブチル 3-ブロモ-4-クロロフェニルカルバメート (1.39 g, 4.53 mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.689 g, 9.07 mmol)、ジアセトキシパラジウム (0.127 g, 0.567 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.282 g, 0.453 mmol) および炭酸セシウム (1.847 g, 5.67 mmol) の反応混合液を110 で終夜攪拌した。該反応混合液を室温に冷まし、水 (150 mL) を加え、該生成物をDCMで抽出した (3 x 120 mL)。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (5% EtOAc / DCM, Rf 0.45)、1.11 g (収率59%) を得た。 H^1 -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.27-7.22 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.45 (1H, s), 3.60 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.00 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.52 (9H, s), 1.49 (9H, s).

40

【0134】

ステップM3: -40 のDCM (3 mL) およびメタノール (6 mL) 中のtert-

50

ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (570 mg , 1.384 mmol) の溶液に、1.5 mL の DCM 中のトリフルオロ酢酸 (0.107 mL , 1.384 mmol) の溶液を加えた。NCS (222 mg , 1.661 mmol) を加え、温度をゆっくり室温まで上昇させた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を加え、該生成物を DCM で抽出した (3 × 50 mL)。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (5% EtOAc / DCM , Rf 0.73)、0.452 g (収率 73%) を得た。H¹-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.98 (1H, s), 7.34 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.60 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.01 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.54 (9H, s), 1.49 (9H, s).

10

【0135】

ステップ M4 : トリフルオロ酢酸 (0.5 mL , 6.49 mmol) および DCM (0.5 mL) 中の tert - ブチル 4 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2,4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (94.8 mg , 0.212 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去して、97 mg の生成物を得た (収率 96%)。H¹-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.23 (1H, s), 6.64 (1H, s), 3.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.22 (4H, t, J = 5.0 Hz).

【0136】

ステップ M5 : DCM (4 mL) 中の 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.131 g , 0.561 mmol)、2,4 - ジクロロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン、2 TFA (0.253 g , 0.534 mmol)、EDC (0.123 g , 0.641 mmol) および DMAP (0.130 g , 1.07 mmol) の反応混合液を室温で終夜攪拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (MeOH / DCM , グラジエント 2% ~ 4% , Rf 0.31 , 3% MeOH を含有)、0.221 g の表題化合物を得た (収率 90%)。H¹-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.57-7.50 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.18-7.07 (2H, m), 6.43 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.24 (2H, s), 2.88 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.35 (2H, s).

20

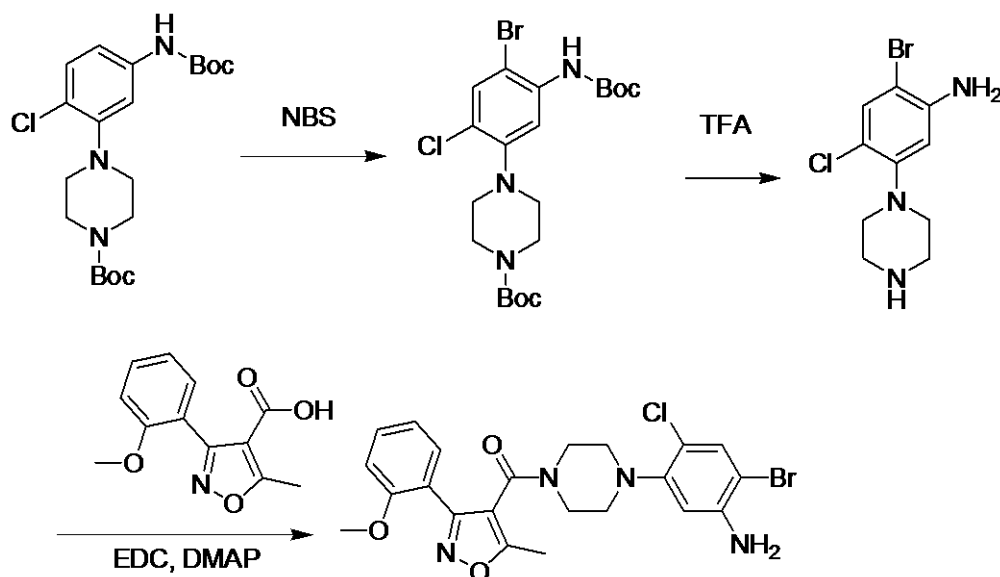
【0137】

製造化合物 N

(4 - (5 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) メタノン

30

【化 40】



40

ステップ N1 : DCM (10 mL) およびメタノール (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (363 mg , 0.881 mmol , 製造化合物 M のステップ M

50

2により取得)の溶液に、NBS(157mg, 0.881mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧中で留去し、該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(5% EtOAc/DCM)、435mgを得た(収率82%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.97 (1H, s), 7.50 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.60 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.02 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.54 (9H, s), 1.49 (9H, s)。

【0138】

ステップN2: この反応は、製造化合物MのステップM4と同様に行った。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.37 (1H, s), 6.63 (1H, s), 3.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.22 (4H, t, J = 5.0 Hz)。

【0139】

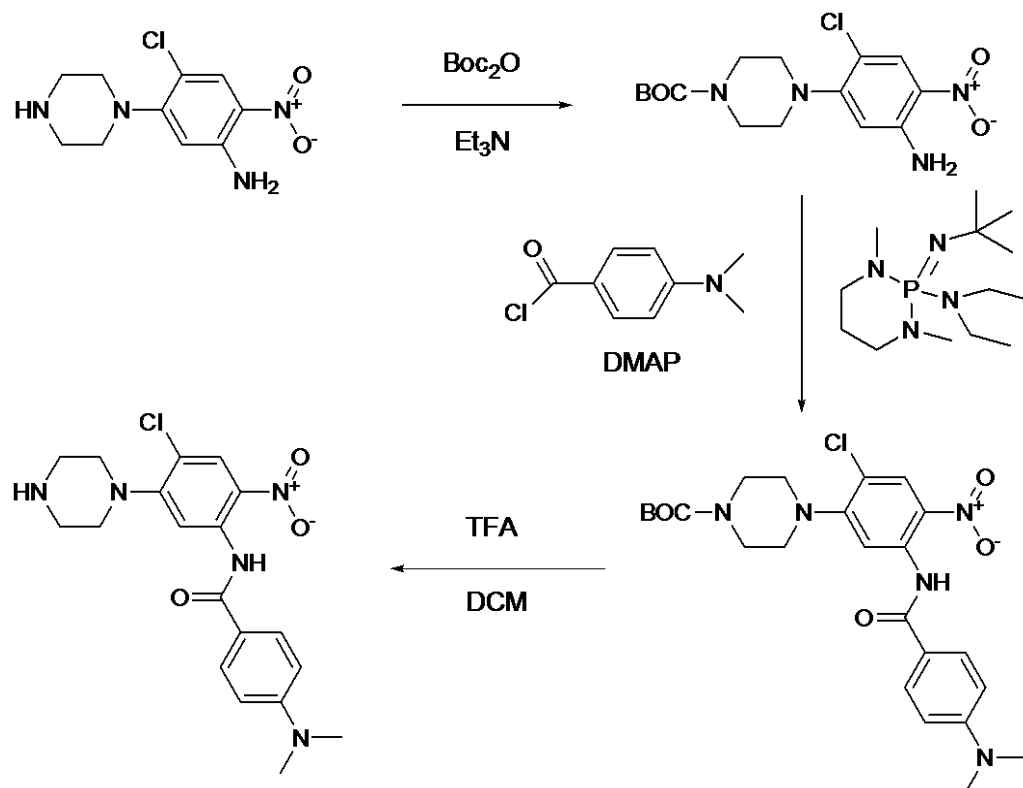
ステップN3: この反応は、製造化合物MのステップM5と同様に行われて、表題化合物を供した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.62-7.54 (1H, m), 7.50-7.40 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.11-6.95 (2H, m), 6.19 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.20 (2H, s), 2.87 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.34 (2H, s)。

【0140】

製造化合物O

N-(4-クロロ-2-ニトロ-5-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

【化41】



ステップO1: DCM(50mL)中の4-クロロ-2-ニトロ-5-(ピペラジン-1-イル)アニリン(1.4g, 5.45mmol, [El-Abadelah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.]に記載されるように調製)、二炭酸-ジ-tert-ブチル(1.190g, 5.45mmol)およびトリエチルアミン(0.552g, 5.45mmol)の混合物を2時間攪拌した。溶媒を留去し、該混合物を、DCM中の2% EtOAcを用いてシリコンゲルカラムで精製して、tert-ブチル 4-(5-アミノ-2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.8g, 91%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.16(1H,s), 6.22(1H,s), 3.61 (4H, m), 3.09(4H,m), 1.49(

10

20

30

40

50

9H, s).

【0141】

ステップO2: DCE (容積: 15 ml) 中の *tert*-ブチル 4-(5-アミノ-2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g, 3.36 mmol)、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリド (803 mg, 4.37 mmol)、BEMP (1846 mg, 6.73 mmol) および DMAP (411 mg, 3.36 mmol) の混合物を 85 °C で 4 時間加熱した。冷却し、数滴のピペラジンで 1 時間処理した。溶媒を留去し、混合物を MeOH で希釈し、橙色の沈殿物が形成した。濾過し、MeOH で洗浄して、*tert*-ブチル 4-(2-クロロ-5-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た (1.2 g, 2.381 mmol, 収率 70.8%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 11.53 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.85 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.85 Hz), 3.64 (4H, m), 3.27 (4H, m), 3.09 (6H, s), 1.50 (9H, s).

10

【0142】

ステップO3: *tert*-ブチル 4-(2-クロロ-5-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、TFA/DCM (50%, 10 ml) 中で 1 時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣を真空中で乾燥させて、表題化合物をその TFA 塩として得た (1.5 g, 2.374 mmol, 100%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 10.74 (1H, s), 8.89 (2H, s), 7.81 (2H, d, J=8.85 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.85 Hz), 3.35 (8H, m), 3.03 (6H, s).

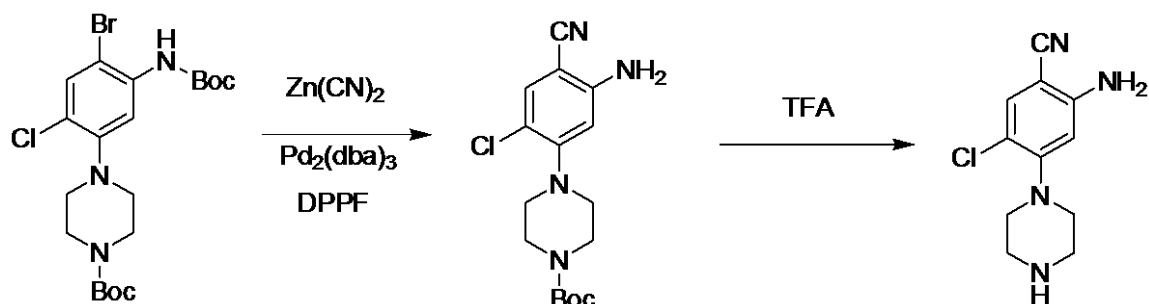
20

【0143】

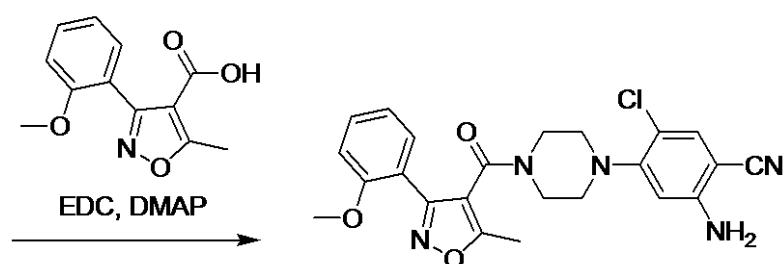
製造化合物 P

2-アミノ-5-クロロ-4-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンズニトリル

【化42】



30



40

ステップP1: *tert*-ブチル 4-(4-ブromo-5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.11 g, 2.26 mmol, 製造化合物NのステップN1により取得) およびジシアノ亜鉛 (159 mg, 1.36 mmol) の混合物に、DMF (22 mL) および水 (0.30 mL) を加えた。窒素を該混合物中で 5 分間泡立たせ、続いて Pd₂(dba)₃ (2.69 mg, 2.94 μmol) および DPPF (2.0 mg, 3.61 μmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 4 時間加熱した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精

50

製して (EtOAc / DCM, グラジエント 5% ~ 10%), 0.35 g の表題化合物を得た (5% EtOAc / DCM, Rf 0.31)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.35 (1H, s), 6.28 (1H, s), 4.38 (2H, s), 3.60 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.03 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.49 (9H, s)。

【0144】

ステップ P2: DCM (0.2 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-アミノ-2-クロロ-4-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (14 mg, 0.042 mmol) および TFA (0.2 mL, 2.60 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧中で留去して、生成物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.37 (1H, s), 6.54 (1H, s), 3.39 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.31 (4H, m)。

10

【0145】

ステップ P3: DCM (1 mL) 中の 3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (10.00 mg, 0.043 mmol)、2-アミノ-5-クロロ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル, 2 TFA (16.6 mg, 0.036 mmol)、EDC (9.59 mg, 0.050 mmol) および DMAP (8.73 mg, 0.071 mmol) の反応混合液を室温で終夜攪拌した。該生成物を分取 HPLC で精製して (0.1% TFA MeOH / H₂O)、11 mg (収率 52%) の表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.59 (1H, dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.8 Hz), 7.52-7.46 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.13-6.97 (2H, m), 6.06 (1H, s), 3.84 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.25 (2H, s), 2.98 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.43 (2H, s)。

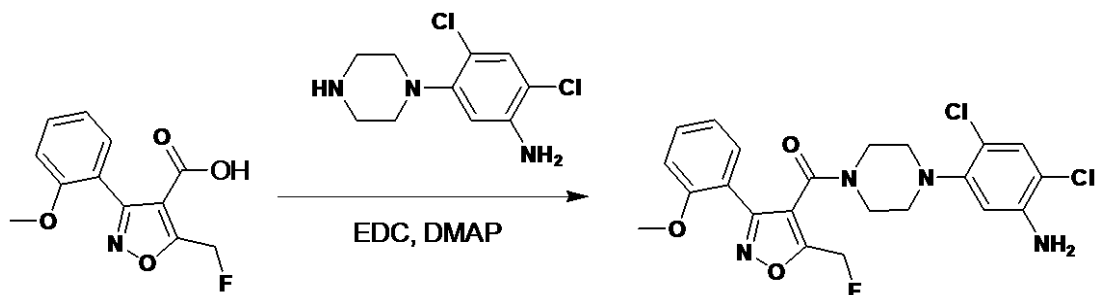
20

【0146】

製造化合物 Q

(4-(5-アミノ-2,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(5-(フルオロメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-イル)メタノン

【化43】



30

製造化合物 Q は、製造化合物 K を 3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸に置き換えて、製造化合物 M のステップ M5 と同様に合成した。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.60-7.51 (2H, m), 7.20-7.07 (3H, m), 6.41 (1H, s), 5.57 (2H, d, J = 47.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.24 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.36 (2H, m)。

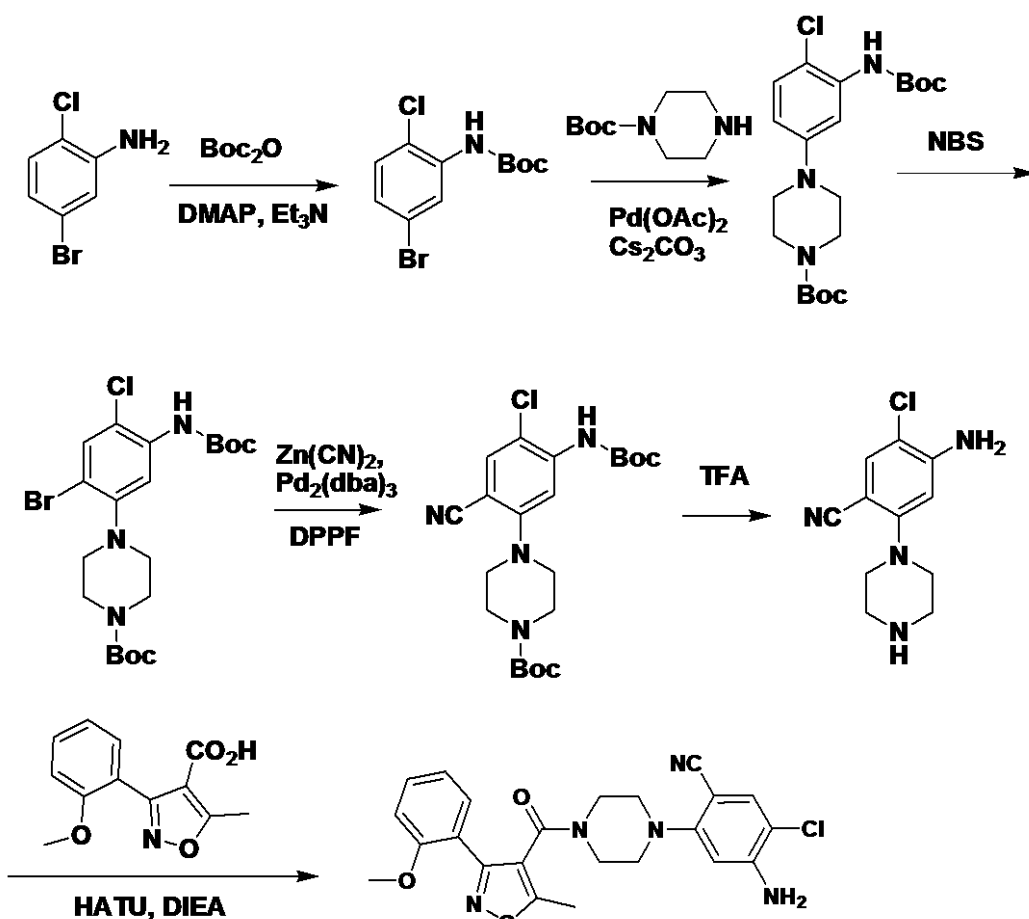
【0147】

製造化合物 R

4-アミノ-5-クロロ-2-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル

40

【化 4 4】



10

20

ステップ R1: DCM (15 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロアニリン (2.917 g, 14.13 mmol) に、トリエチルアミン (5.91 mL, 42.4 mmol) を加えた。該反応物を 0 に冷却し、二炭酸 - ジ - tert - ブチル (3.94 mL, 16.95 mmol) を加えた。該反応物を周囲温度に温め、DMAP (1.726 g, 14.13 mmol) を加えた。激しい泡立ちと沈殿物が 1 分以内に観察された。該反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (DCM / ヘキサン 1 : 1, Rf 0.61)、4.21 g (収率 97%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.99 (1H, s), 1.55 (9H, s).

30

【0148】

ステップ R2: トルエン (15 mL) 中の tert - ブチル 5 - ブロモ - 2 - クロロフェニルカルバメート (0.598 g, 1.951 mmol)、tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.727 g, 3.90 mmol)、ジアセトキシパラジウム (0.055 g, 0.244 mmol)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (0.121 g, 0.195 mmol) および炭酸セシウム (0.794 g, 2.438 mmol) の反応混合液を、110 で終夜攪拌した。該反応混合物を室温に冷まし、水 (150 mL) を加え、該生成物を DCM で抽出した (3 x 120 mL)。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (5% EtOAc / DCM, Rf 0.45)、0.56 g (収率 69%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.87 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz), 3.57 (4H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.15 (4H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.54 (9H, s), 1.49 (9H, s).

40

【0149】

ステップ R3: DCM (4 mL) および MeOH (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1

50

- カルボキシレート (190 mg , 0.461 mmol) および NBS (82 mg , 0.461 mmol) の反応混合液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (5% EtOAc / DCM)、216 mg を得た (収率 95%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.99 (1H, s), 7.53 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.61 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.00 (4H, t, J = 4.9 Hz), 1.54 (9H, s), 1.49 (9H, s)。

【 0 1 5 0 】

ステップ R 4 : [Maligres, P. E. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195.] に記載の手順に従った。該生成物を分取 HPLC で精製して (0.1% TFA を含有する MeOH / H₂O)、60 mg を得た (収率 42%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.42 (1H, s), 6.45 (1H, s), 3.63-3.53 (4H, m), 3.05 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.48 (9H, s)。

10

【 0 1 5 1 】

ステップ R 5 : DCM (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - (5 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (144 mg , 0.428 mmol) および TFA (2 mL , 26.0 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧中で留去して、該生成物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.47 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.42-3.37 (4H, m), 3.37-3.32 (4H, m)。

【 0 1 5 2 】

ステップ R 6 : NMP (1.5 mL) 中の 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸 (25.09 mg , 0.108 mmol)、4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル , 2 TFA (50 mg , 0.108 mmol) および HATU (49.1 mg , 0.129 mmol) の混合物に、DIEA (0.045 mL , 0.258 mmol) を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した。粗生成物を分取 HPLC で精製して (0.1% TFA を含有する MeOH / H₂O)、20 mg (収率 41%) の表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.58 (1H, dd, J=7.5, 1.5 Hz), 7.46 (1H, td, J=7.9, 1.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.09 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.23 (2H, br. s.), 3.01 (2H, br. s.), 2.57 (3H, s), 2.50 (2H, br. s.)。

20

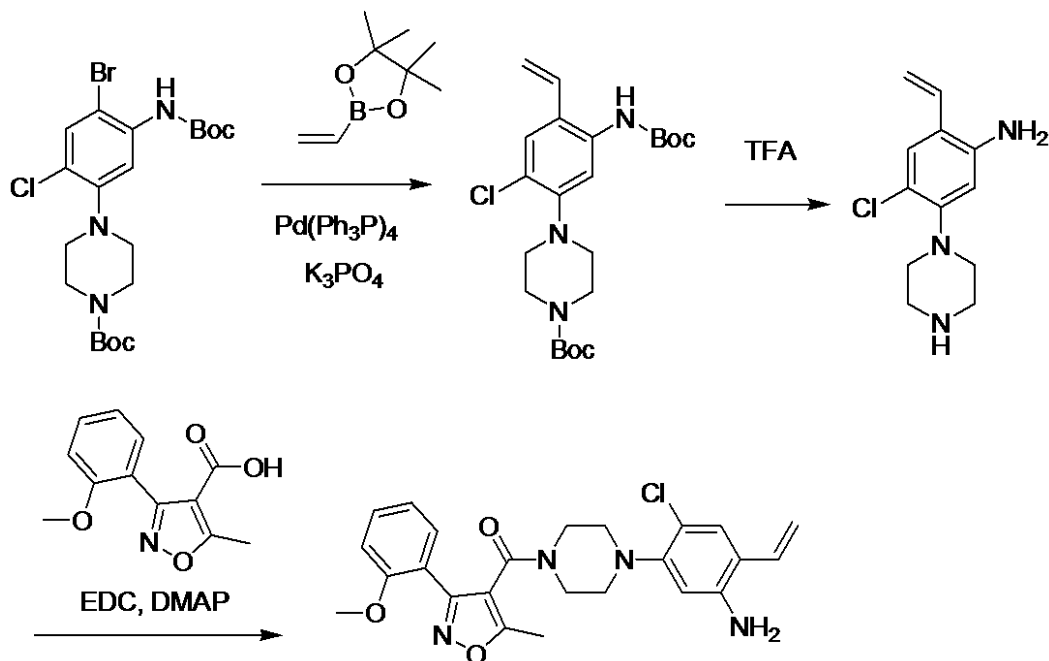
【 0 1 5 3 】

製造化合物 S

30

(4 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - ビニルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) メタノン

【化 4 5】



10

ステップ S1: tert-ブチル 4-(4-ブromo-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (162 mg, 0.330 mmol, 製造化合物 N のステップ N1 により取得) を、100 mL の丸底フラスコ内の DMF (4 mL) 中に溶解させ、続いて、4,4,5,5-テトラメチル-2-ピニル-1,3,2-ジオキサボロラン (50.8 mg, 0.330 mmol) およびリン酸三カリウム (0.495 mL, 0.990 mmol) を加えた。窒素を溶液に通して 10 分間泡立てた。Pd(PPh₃)₄ (19.07 mg, 0.017 mmol) を加え、該反応混合物を 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷まし、続いて 30 mL の水を加えた。該生成物を酢酸エチルで抽出した (3 × 30 mL)。抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過により除去した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (シリカゲル, 5% EtOAc / DCM, Rf 0.67)、75 mg を得た (収率 52%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.63 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 11.0 Hz), 6.42 (1H, s), 5.60 (1H, d, J = 17.3 Hz), 5.39 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.60 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.03 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.52 (9H, s), 1.49 (9H, s).

20

30

【0154】

ステップ S2: tert-ブチル 4-(5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ-4-ピニルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、室温にてトリフルオロ酢酸および DCM の 1:1 混合液で処理して、脱保護された生成物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.61 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 11.0 Hz), 5.76 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.42 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.41 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.31 (4H, m).

40

【0155】

ステップ S3: 100 mL の丸底フラスコ内の 3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸 (0.182 g, 0.779 mmol)、4-クロロ-5-(ピペラジン-1-イル)-2-ピニルアニリン, 2 TFA (0.279 g, 0.599 mmol) および HATU (0.296 g, 0.779 mmol) の混合物に、NMP (5.5 mL) およびトリエチルアミン (0.145 g, 1.438 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 13 時間攪拌した。水 (50 mL) および DCM (50 mL) を反応混合物に加え、二層を分液漏斗で分離した。該水層を DCM で抽出した (2 × 40 mL)。溶媒をロータリーエバポレーターで留去した。該生成物を分取 HPLC で精製

50

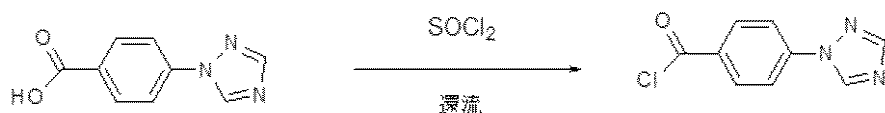
して（アセトニトリル／水 - 10 mM 酢酸アンモニウム）、0.146 g（収率 54%）の表題化合物を得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.58-7.48 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.18-7.06 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 11.0 Hz), 6.28 (1H, s), 5.50 (1H, d, J = 17.3 Hz), 5.17 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.24 (2H, s), 2.89 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.35 (2H, s).

【0156】

製造化合物 T

4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

【化 4 6】



10

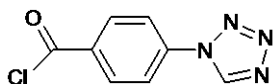
二塩化硫黄 (2 ml) 中の 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) 安息香酸 (100 mg, 0.529 mmol) を 110 °C で 2 時間還流させた。過剰量の SOCl₂ を除去し、該残渣を減圧中で乾燥させて、4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルクロリド (110 mg, 0.529 mmol, 収率 100%) を白色の固形物として得て、さらに精製することなく後の反応に使用した。

【0157】

製造化合物 U

4 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

【化 4 7】



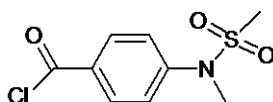
表題化合物は、製造化合物 T と同様に調製した。

【0158】

製造化合物 V

4 - (N - メチルメチルスルホンアミド) ベンゾイルクロリド

【化 4 8】



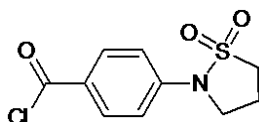
表題化合物は、製造化合物 T と同様に調製した。

【0159】

製造化合物 W

4 - (1,1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) ベンゾイルクロリド

【化 4 9】



表題化合物は、製造化合物 T と同様に調製した。

【0160】

製造化合物 X

4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

20

30

40

【化50】



ステップX1：硫酸（3 mL，0.00 μmol）中の4-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）ベンゾニトリル（200 mg，1.175 mmol，WO2006/067462であるPCT/GB2005/005007の57ページに記載されるように調製）（50%，3 mL）を120 で4時間還流させた。冷却し、水で希釈し、pHをNaOHおよびNa₂CO₃で4に調整し、次いで酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、白色の固形物として4-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）安息香酸を得た（180 mg，0.952 mmol，収率81%）。¹H-NMR（DMSO-d₆，500 MHz）： 8.80（1H，s），8.13（2H，d，J=8.55Hz），8.01（2H，d，J=8.55Hz），7.98（H，s）。

10

【0161】

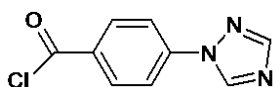
ステップX2：表題化合物は、製造化合物Tと同様に調製した。

【0162】

製造化合物Y

4-（1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンゾイルクロリド

【化51】



20

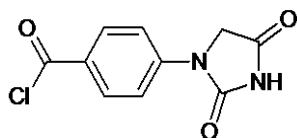
表題化合物は、製造化合物Tと同様に調製した。

【0163】

製造化合物Z

4-（2，4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル）ベンゾイルクロリド

【化52】



30

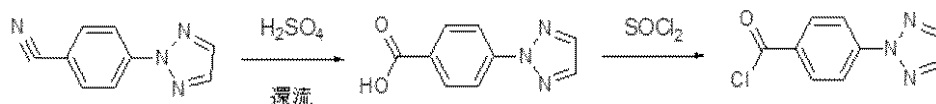
表題化合物は、製造化合物Tと同様に調製した。

【0164】

製造化合物AA

4-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ベンゾイルクロリド

【化53】



40

ステップAA1：硫酸（1 g，5.10 mmol）中の4-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ベンゾニトリル（170 mg，0.999 mmol，WO2006/067462であるPCT/GB2005/005007の57頁に記載されるように調製）（50%，5 mL）を、120 の油浴中で4時間還流させた。冷却し、該混合物を水中に注ぎ入れ、pHをNaOHおよびNa₂CO₃で3～4に調整した。白色の沈殿物が形成した。酢酸エチルで抽出し、排水し、表題化合物を得た（170 mg，0.899 mmol，収率90%）。¹H-NMR（CD₃OD-d₄，500 MHz）： 8.18（4H，d，J=1.22Hz），7.89（2H，s）。

【0165】

ステップAA2：表題化合物は、製造化合物Tと同様に調製した。

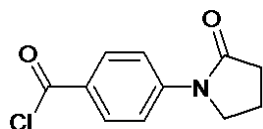
50

【 0 1 6 6 】

製造化合物 A B

4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

【 化 5 4 】



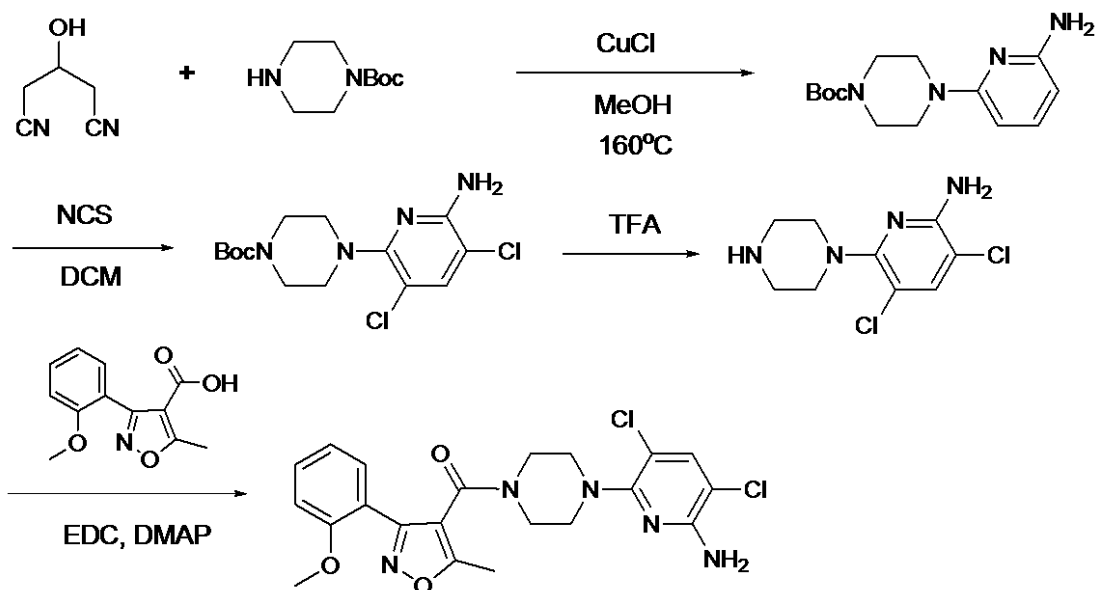
DCM (5 m l) 中の 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (1 9 . 9 4 m g , 0 . 0 9 7 m m o l) の懸濁液に、シュウ酸クロリド (D C M で 2 M 溶液 , 0 . 0 5 8 m L , 0 . 1 1 7 m m o l) および 2 滴の D M F を加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて減圧中で濃縮した。該残渣 (オフホワイト色の固形物) をさらに精製することなく後の反応に使用した。

10

【 0 1 6 7 】

製造化合物 A C : 4 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン

【 化 5 5 】



20

30

ステップ A C 1 : M e O H (9 . 5 m l) 中の 3 - ヒドロキシペンタンジニトリル (2 5 5 5 m g , 2 3 . 2 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 3 2 2 m g , 2 3 . 2 0 m m o l) および塩化銅 (I) (1 5 0 m g , 1 . 5 1 5 m m o l) の混合物を、密封した管の中にて 1 6 0 で 1 . 5 時間加熱した。M e O H で希釈し、セライトに通して濾過して、C u C l を除去した。濾液を濃縮し、残渣を、D C M 、続いて 3 % E t O A c / D C M を用いてシリコンゲルカラムで精製して、白色の固形物である t e r t - ブチル 4 , 4 ' - (ピリジン - 2 , 6 - ジイル) ジピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た (2 . 5 g , 5 . 5 9 m m o l , 2 4 . 0 7 % の収率) 。 1 0 % E t O A c / D C M で流動して、t e r t - ブチル 4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを油状物として得た (1 . 8 g , 6 . 4 7 m m o l , 収率 2 7 . 9 %) 。 ¹H-NMR (C D ₃ O D - d ₄ , 5 0 0 M H z) : 7 . 6 7 (1 H , t , J = 8 . 5 5 H z) , 6 . 2 1 (1 H , d , J = 2 . 7 5 H z) , 6 . 1 9 (1 H , d , J = 2 . 7 5 H z) , 3 . 4 9 (4 H , m) , 3 . 3 1 (4 H , m) , 1 . 4 9 (9 H , s)

40

【 0 1 6 8 】

ステップ A C 2 : 四塩化炭素 (1 0 m L) / C H ₂ C l ₂ (5 . 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 4 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3

50

20 mg, 1.150 mmol) および NCS (307 mg, 2.299 mmol) の混合物を、40 で2時間還流させた。DCM、続いてDCM中の2% EtOAcを用いてシリコンゲルカラム上で精製して、tert-ブチル 4-(6-アミノ-3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(110 mg, 0.305 mmol, 収率26.5%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.39 (1H, s), 4.71 (2H, s), 3.53 (4H, m), 3.21 (4H, m), 1.47 (9H, s)。

【0169】

ステップAC3: tert-ブチル 4-(6-アミノ-3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(110 mg, 0.305 mmol)を、50% TFA/DCMで1時間処理し、続いて排水し、真空中で乾燥させて、3,5-ジクロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンを得た(110 mg, 0.305 mmol)。¹H-NMR (CD₃OD-d₄, 500 MHz): 7.51 (1H, s), 3.51 (4H, m), 3.31 (4H, m)。

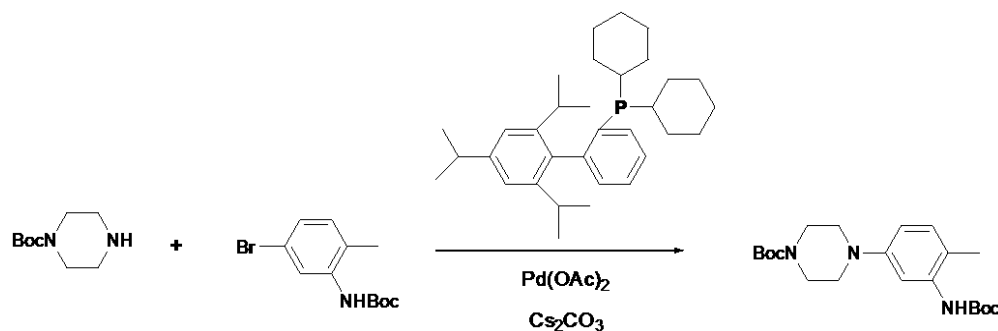
【0170】

ステップAC4: DCM(2 mL)中の3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸(71.0 mg, 0.305 mmol, 製造化合物A)、3,5-ジクロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(110 mg, 0.305 mmol)、EDC(76 mg, 0.396 mmol)およびDMAP(112 mg, 0.914 mmol)の混合物を、室温で3時間撹拌した。HPLCで精製して、表題化合物を得た(91 mg, 0.193 mmol, 白色の固形物, 収率63.3%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.58 (1H, d, J=7.53 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.53 Hz), 7.43 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=7.53 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.28 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (2H, m), 3.23 (4H, m), 2.72 (2H, s), 2.56 (3H, s)。

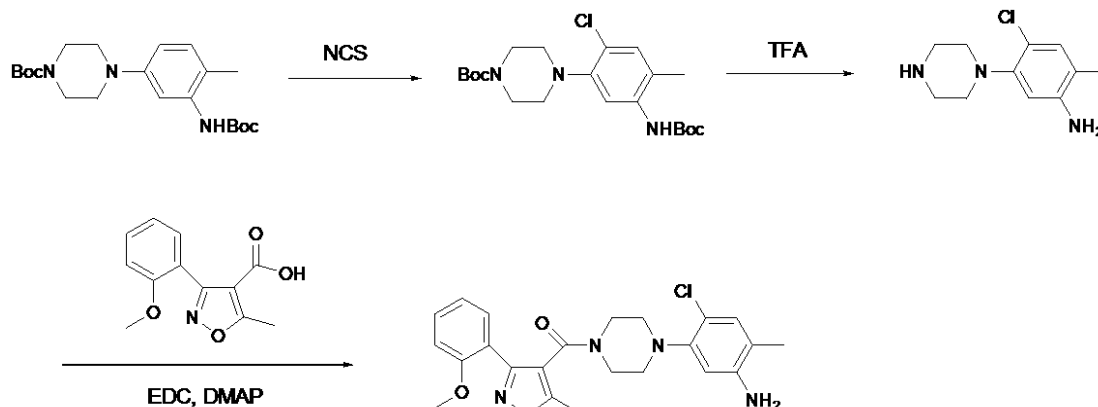
【0171】

製造化合物AD: (4-(5-アミノ-2-クロロ-4-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)メタノン

【化56】



【化57】



ステップAD1: トルエン(45 mL)中のtert-ブチルピペラジン-1-カルボ

キシレート (5 . 4 7 g , 2 9 . 4 m m o l)、tert - ブチル 5 - ブロモ - 2 - メチルフェニルカルバメート (2 . 8 g , 9 . 7 8 m m o l)、ジシクロヘキシル (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0 . 2 3 3 g , 0 . 4 8 9 m m o l)、ジアセトキシパラジウム (0 . 0 6 6 g , 0 . 2 9 4 m m o l) および反応剤 (Reactant) 5 (9 . 5 6 g , 2 9 . 4 m m o l) (Cs_2CO_3) の混合物を、100 ~ 110 で2日間加熱した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解させ、水で洗浄した。EtOAcを除去し、残渣を、DCM、次いでEtOAc / DCM (2 %) を用いてカラムで精製して、tert - ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た (2 . 5 g , 6 . 3 9 m m o l , 収率 6 5 . 3 % , 白色の固形物)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.57(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.55Hz), 6.55 (1H, d, J=8.24Hz), 6.31(1H, s), 3.56(4H, m), 3.09 (4H, m), 2.15(3H, s), 1.52(9H, s), 1.48(9H, s).

10

【 0 1 7 2 】

ステップAD2: DCM (2 m L) 中のtert - ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g , 0 . 2 5 5 m m o l) およびNCS (3 7 . 5 m g , 0 . 2 8 1 m m o l) の混合物を終夜攪拌した。HPLCで精製して、tert - ブチル 4 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート, TFAを得た (1 0 0 m g , 0 . 1 8 5 m m o l , 収率 7 2 . 5 %)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.65(1H, s), 7.13(1H, s), 6.32(1H, s), 3.59(4H, m), 2.99 (4H, m), 2.16(3H, s), 1.52(9H, s), 1.48(9H, s).

20

【 0 1 7 3 】

ステップAD3: tert - ブチル 4 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート, TFA (1 0 0 m g , 0 . 1 8 5 m m o l) を 5 0 % TFA / DCM で 1 時間処理した。溶媒を除去し、残渣を減圧中で乾燥させた。

【 0 1 7 4 】

ステップAD4: 表題化合物は、ステップAD3からの生成物を4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリンに置き換えて、製造化合物Lと同様に調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.25 (2H, s), 7.50(1H, dd, J=7.63Hz, 1.53Hz), 7.41 (1H, td, J=8.24Hz, 1.53Hz), 7.13 (1H, s), 7.01(1H, t, J=7.63Hz), 6.94(1H, d, J=8.55Hz), 6.66 (1H, s), 3.77(2H, s), 3.74(3H, s), 3.20(2H, s), 2.85(2H, s), 2.49(3H, s), 2.37(2H, s), 2.15(3H, s).

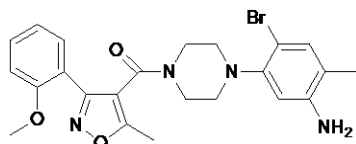
30

【 0 1 7 5 】

製造化合物AE

(4 - (5 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン

【 化 5 8 】



40

ステップAD2においてNBSをNCSに置き換えて、製造化合物ADと同様に調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.44 (2H, s), 7.47(1H, dd, J=7.63Hz, 1.53Hz), 7.40(1H, td, J=8.24Hz, 1.53Hz), 7.35 (1H, s), 6.98(1H, t, J=7.63Hz), 6.94(1H, d, J=8.55Hz), 6.76 (1H, s), 3.74(2H, s), 3.72(3H, s), 3.20(2H, s), 2.83(2H, s), 2.46(3H, s), 2.36(2H, s), 2.16(3H, s).

【 0 1 7 6 】

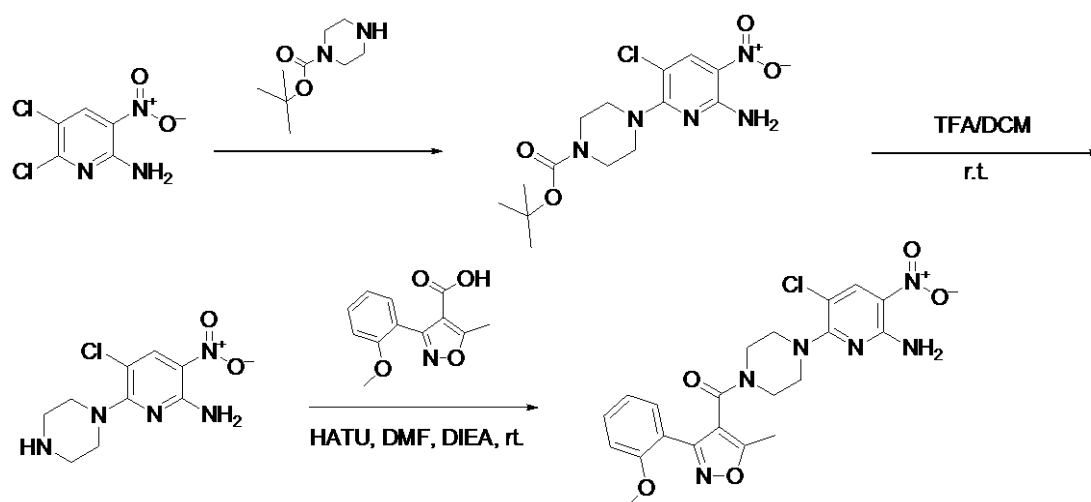
製造化合物AF

(4 - (6 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イ

50

ル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル) メタノ
ン

【化 5 9】



10

ステップ A F 1 : 5 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (4 0 m g , 0 . 1 9 2 m m o l , [Micheli , F . ; Cugola , A . ; Donati , D . ; Missio , A . ; Pecunioso , A . ; Reggiani , A . ; Tarzia , G . Bioorg . Med . Chem . , 1997 , 5(12) , 2129 .] に記載される
ように調製) および tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 3 . 0 m
g , 0 . 2 3 1 m m o l) の混合物に、 CH_2Cl_2 (5 m l) 、続いて DIEA (0 . 0
5 0 m l , 0 . 2 8 8 m m o l) を加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を
減圧下で蒸発させ、生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。 ^1H N
MR (500 MHz , MeOD) ppm 8.30 (1 H , s) , 3.64 - 3.71 (4 H , m) , 3.57 (4 H , br . s .
) , 1.50 (9 H , s) .

20

【 0 1 7 7 】

ステップ A F 2 : tert - ブチル 4 - (6 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2
- イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 9 2 m m o l) を、ジクロロメタン
(2 m l) 中の 5 0 % T F A で処理した。該反応混合液を室温で 1 / 2 時間攪拌した。
該溶媒を蒸発させ、残渣を真空ポンプで乾燥させて、5 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - (ピ
ペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン、T F A 塩を得た。LCMS - Phenom
enex Luna C18 3 . 0 x 5 0 m m S10 , 2 . 0 分にわたる 0 ~ 1 0 0
% B のグラジエント , 1 分の保持時間 , A = 1 0 % アセトニトリル / 9 0 % 水 / 0
. 1 % T F A , B = 9 0 % アセトニトリル / 1 0 % 水 / 0 . 1 % T F A 。流速 :
4 m l / 分。保持時間 : 0 . 6 3 0 分 , m/e 258.02 (M+1)⁺ .

30

【 0 1 7 8 】

ステップ A F 3 : DMF (2 m l) 中の 5 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - (ピペラジン - 1
- イル) ピリジン - 2 - アミン , T F A (0 . 1 9 2 m m o l) の溶液に、DIEA (0
. 1 3 4 m l , 0 . 7 6 8 m m o l) 、3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソ
キサゾール - 4 - カルボン酸 (4 4 . 8 m g , 0 . 1 9 2 m m o l) および HATU (7
3 . 0 m g , 0 . 1 9 2 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合
液を分取 HPLC で精製して、6 9 m g (3 ステップで 7 3 . 7 %) の表題化合物を得た
。 ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) ppm 8.25 (1 H , s) , 7.58 (1 H , dd , J=7.5 , 1.7 Hz) , 7
. 52 - 7.39 (1 H , m) , 7.08 - 7.06 (1 H , m) , 6.97 (1 H , d , J=7.9 Hz) , 3.79 (3 H , s)
, 3.72 (2 H , br . s .) , 3.55 (2 H , br . s .) , 3.16 (2 H , br . s .) , 2.98 (2 H , br . s .)
, 2.55 (3 H , s) .

40

【 0 1 7 9 】

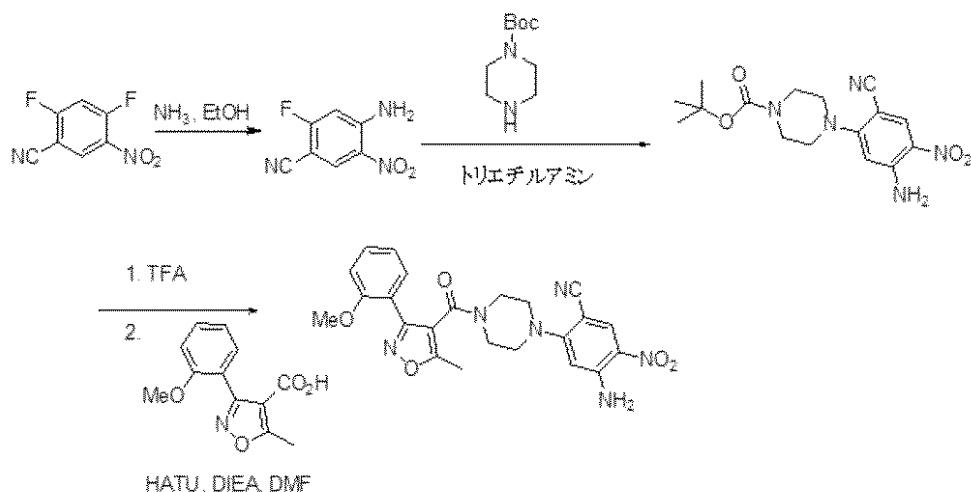
製造化合物 A G

4 - アミノ - 2 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール -

50

4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - ニトロベンゾニトリル

【化 6 0】



10

ステップ A G 1 : エタノール (1 . 2 5 m l) 中の 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリル (2 g , 1 0 . 8 6 m m o l , [Ohmori , J . ; Sakamoto , S . et . al . J . Med . C hem . , 1994 , 37 (4) , 467 - 475] に記載されるように調製) の混合物に、アンモニア (6 . 2 5 m L , 1 0 . 8 6 m m o l) を室温で加えた。該混合物を終夜攪拌した。濾過して、沈殿物を収集し、w / H₂O で洗浄した (3 x) 。該固形物を減圧中で 2 4 時間乾燥させて、1 . 9 g の 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリルを得て (1 . 8 g , 9 . 4 4 m m o l , 収率 8 7 %) 、さらに精製することなく次の反応で使用した。¹H-NMR (CD₃OD , 500 MHz) : 8 . 55 (1H , s) , 6 . 82 (1H , s) . m / e (M + H) : 182 . 1 .

20

【 0 1 8 0 】

ステップ A G 2 : D M F (3 m l) 中の 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリル (1 3 2 m g , 0 . 7 3 0 m m o l) および tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 3 6 m g , 0 . 7 3 0 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 0 2 m L , 0 . 7 3 0 m m o l) を加えた。該混合物をマイクロ波リアクター中にて 8 0 ° で 5 0 分間加熱し、室温に冷まし、分取 H P L C で精製して、tert - ブチル 4 - ((5 - アミノ - 2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 2 0 m g , 0 . 3 2 8 m m o l , 収率 4 4 . 9 %) を得た。¹H-NMR (CD₃OD , 500 MHz) : 8 . 42 (1H , s) , 6 . 45 (1H , s) , 3 . 65 - 3 . 61 (4H , m) , 3 . 28 - 3 . 25 (4H , m) , 1 . 51 (9H , s) . m / e (M + H) : 348 . 3 .

30

【 0 1 8 1 】

ステップ A G 3 : 4 - アミノ - 5 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリルは、tert - ブチル 4 - ((5 - アミノ - 2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)をtert - ブチル 4 - ((6 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)に置き換えて、製造化合物 A F のステップ A F 2 と同様に調製した。

40

【 0 1 8 2 】

ステップ A G 4 : 表題化合物は、4 - アミノ - 5 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリルを 5 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミンに置き換えて、製造化合物 A F のステップ A F 3 と同様に調製した。¹H-NMR (CD₃OD , 500 MHz) : 8 . 38 (1H , s) , 7 . 57 - 7 . 52 (2H , m) , 7 . 17 - 7 . 11 (2H , m) , 6 . 27 (1H , s) , 3 . 80 (3H , s) , 3 . 37 (4H , br . S) , 3 . 25 - 3 . 19 (4H , m) , 2 . 53 (3H , s) . m / e (M + H) : 463 . 1 .

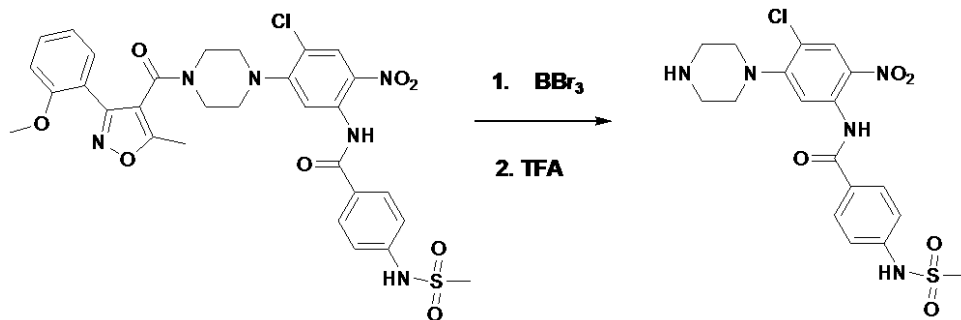
【 0 1 8 3 】

製造化合物 A H

N - (4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド

50

【化 6 1】



10

ステップ A H 1 : N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドは、実施例化合物 5 0 に記載されるように調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 11.56 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.29 (1 H, s), 7.99 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1 H, dd, J=7.5, 1.8 Hz), 7.45 - 7.52 (1 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (1 H, s), 7.11 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.83 (5 H, s), 3.34 - 3.15 (4 H, m), 3.13 (3 H, s), 2.59 (5 H, s).

【 0 1 8 4 】

ステップ A H 2 : N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミドは、実施例化合物 1 1 7 に記載されるように三臭化ホウ素で処理した。粗生成物 (1 4 0 m g) を、DCM (4 . 0 m L) 中の 0 . 8 M トリフルオロ酢酸で室温にて終夜処理した。溶媒を減圧中で蒸発させ、該生成物を分取 H P L C (0 . 1 % T F A M e O H / H₂O) で精製して、5 3 m g (収率 5 5 %) の表題化合物を得た。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.57 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.41 (2 H, d, J=8.9 Hz), 3.48 - 3.53 (4 H, m), 3.42 - 3.48 (4 H, m), 3.08 (3 H, s).

20

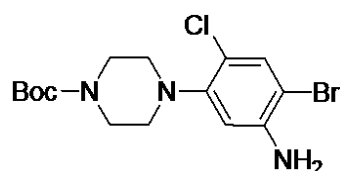
【 0 1 8 5 】

製造化合物 A I

t e r t - ブチル 4 - (5 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 6 2】



DCM (4 . 5 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン, 3 T F A (1 2 8 m g , 0 . 2 0 2 m m o l , 製造化合物 N のステップ N 2 に記載されるように調製) および D I E A (0 . 1 0 6 m L , 0 . 6 0 7 m m o l) の溶液に、二炭酸 - ジ - t e r t - ブチル (0 . 0 4 7 m L , 0 . 2 0 2 m m o l) を加えた。該溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (1 0 % エーテル / D C M , R f 0 . 6)、5 5 m g を得た (収率 7 0 %)。

40

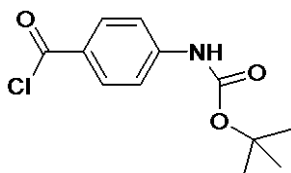
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.40 (1 H, s), 6.41 (1 H, s), 4.05 (2 H, br. s.), 3.54 - 3.63 (4 H, m), 2.88 - 2.98 (4 H, m), 1.49 (9 H, s).

【 0 1 8 6 】

製造化合物 A J

t e r t - ブチル 4 - (クロロカルボニル) フェニルカルバメート

【化 6 3】



表題化合物は、製造化合物 A B と同様に調製した。

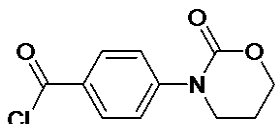
【 0 1 8 7】

製造化合物 A K

4 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサジナン - 3 - イル) ベンゾイルクロリド

10

【化 6 4】



表題化合物は、製造化合物 A B と同様に調製した。

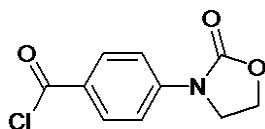
【 0 1 8 8】

製造化合物 A L

4 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾイルクロリド

【化 6 5】

20



表題化合物は、製造化合物 A B と同様に調製した。

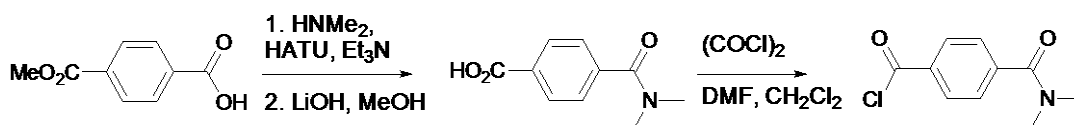
【 0 1 8 9】

製造化合物 A M

4 - (ジメチルカルバモイル) ベンゾイルクロリド

【化 6 6】

30



ステップ A M 1 : T H F (5 m l) 中の 4 - (メトキシカルボニル) 安息香酸 (1 0 0 m g , 0 . 5 5 5 m m o l) の溶液に、H A T U (2 1 1 m g , 0 . 5 5 5 m m o l)、ジメチルアミン (0 . 2 7 8 m L , 0 . 5 5 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 7 7 m L , 0 . 5 5 5 m m o l) を室温で加えた。該混合物を室温で 4 時間攪拌した。蒸発させて溶媒を除去した。該残渣を E t O A c (1 0 m l) 中に溶解させ、w / 水 (3 x)、食塩水で洗浄した。乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、蒸発させて、4 - (ジメチルカルバモイル) 安息香酸メチル (1 0 0 m g , 0 . 4 5 8 m m o l , 収率 8 3 %) を固形物として得た。¹H-NMR (C D ₃ O D , 5 0 0 M H z) : 8 . 1 0 (1 H , d , J = 6 . 4 H z) , 7 . 5 5 (1 H , d , J = 6 . 4 H z) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 3 . 1 3 (3 H , s) , 2 . 9 9 (3 H , s) . m / e (M + H) : 2 0 8 . 1

40

【 0 1 9 0】

ステップ A M 2 : M e O H (4 m l) 中の 4 - (ジメチルカルバモイル) 安息香酸メチル (1 0 0 m g , 0 . 4 8 3 m m o l , 上記製造からの粗生成物) の溶液に、L i O H (1 m L , 3 . 0 0 m m o l) を加えた。該混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。蒸発させて溶媒を除去した。残渣を水 (3 m l) 中に溶解させ、w / 6 M H C l で p H = 3 まで中和し、w / E t O A c で抽出した (3 x)。有機層を合わせて、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、蒸発させて、4 - (ジメチルカルバモイル) 安息香酸 (6 4 m g , 0 . 3 1 5 m m o l , 収率 6 5 . 2 %) を固形物として得て、次の反応に直接使用した。

50

【 0 1 9 1 】

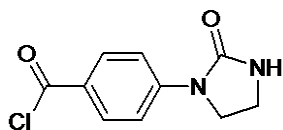
ステップ A M 3 : 表題化合物は、製造化合物 A B と同様に、ステップ A M 2 の生成物から調製した。

【 0 1 9 2 】

製造化合物 A N

4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

【 化 6 7 】



10

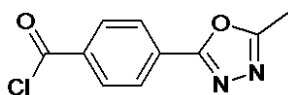
表題化合物は、製造化合物 A B と同様に調製した。

【 0 1 9 3 】

製造化合物 A O

4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ベンゾイルクロリド

【 化 6 8 】



表題化合物は、製造化合物 T と同様に調製した。

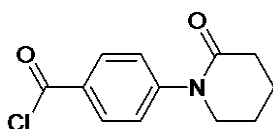
20

【 0 1 9 4 】

製造化合物 A P

4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ベンゾイルクロリド

【 化 6 9 】



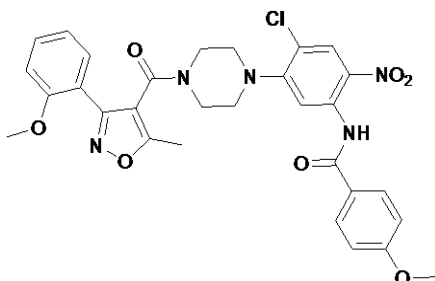
表題化合物は、製造化合物 A B と同様に調製した。

【 0 1 9 5 】

実施例化合物 1

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシベンズアミド

【 化 7 0 】



40

D C E (1 m L) 中の (4 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン (1 6 m g , 0 . 0 3 4 m m o l , 製造化合物 L) 、 4 - メトキシベンゾイルクロリド (1 2 m g , 0 . 0 6 8 m m o l) 、 D M A P (6 m g , 0 . 0 3 4 m m o l) および B E M P (1 9 m g , 0 . 0 6 8 m m o l) の混合物を、 8 0 で 3 時間加熱した。室温に冷まし、該混合物をピペリジン (0 . 3 m l) で 1 時間処理し、減圧中で濃縮した。H P L C で精製して、表題化合物 (1 5 . 7 m g , 0 . 0 2 5 m m o l , 収率 7

50

【表 2 - 2】

1 3	4-ジフルオロメ トキシフェニル	市販品	642	1.72	I
1 4	4-(N, N-ジ メチルアミノ) フェニル	市販品	641.26 (MNa+)	1.77	I
1 5	4-エトキシ フェニル	市販品	620	1.81	I
1 6	チオフェン-3 -イル	市販品	604 (MNa+)	1.65	I
1 7	4-メチルチオ フェン-2-イル	市販品	596	1.77	I
1 8	5-メチルイソ オキサゾール- 2-イル	市販品	603 (MNa+)	1.63	I
1 9	チアゾール-4 -イル	市販品	583	1.57	I
2 0	p-CO ₂ Me- フェニル	市販品	656 (MNa+)	1.68	I
2 1	ピラジン-2- イル	市販品	578	1.51	I
2 2	4-シアノ フェニル	市販品	601	1.6	I
2 3	4-アセト アミドフェニル	市販品	633	1.45	I
2 4	4-メチル フェニル	市販品	612 (MNa+)	1.78	I
2 5	4-エチル フェニル	市販品	604	1.89	I
2 6	4-トリフルオロ メチルフェニル	市販品	644	2.16	J
2 7	4-ニトロ フェニル	市販品	621	1.66	I
2 8	4-フルオロ フェニル	市販品	594	1.7	I
2 9	5-ブロモピリジ -2-イル	市販品	657	2.21	J

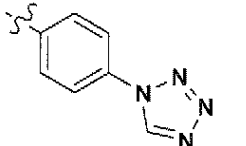
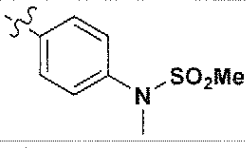
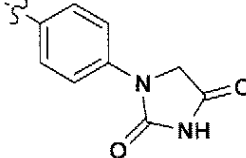
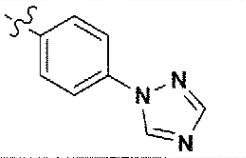
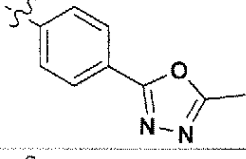
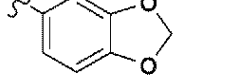
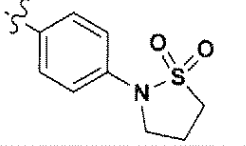
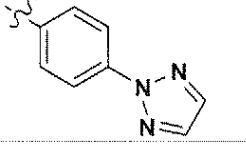
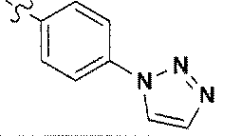
10

20

30

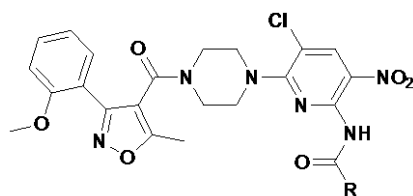
40

【表 2 - 3】

3 0	4 - (N, N - ジ エチルアミノ) フ ェニル	市販品	669 (MNa+)	1.77	I
3 1	5 - トリフルオロ メチルピリジ - 2 - イル	市販品	646	2.19	M
3 2	3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニ ル	市販品	625	2.05	M
3 3	2, 4 - ジフルオ ロフェニル	市販品	678	2.34	M
3 4		U	645	1.81	M
3 5		V	684	1.88	M
3 6		Z	675	1.73	M
3 7		T	644	1.81	M
3 8		AO	658	1.72	I
3 9		市販品	620	2.09	J
4 0		W	695	1.91	M
4 1		AA	643	2.17	J
4 2		X	643	1.81	M

実施例化合物 43 ~ 46

【化 7 2】



実施例化合物 43 ~ 46 は、製造化合物 A F を製造化合物 L に、適当な酸クロリド製造化合物を 4 - メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 1 と同様に合成した。

【表 3】

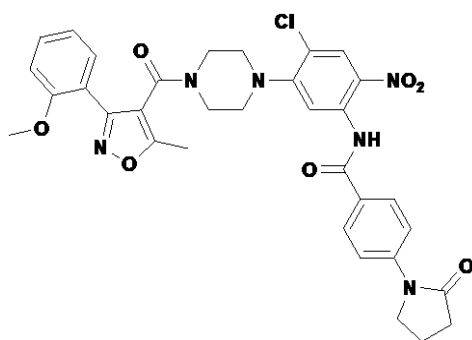
実施例化合物	R	酸クロリド製造化合物	MH ⁺	RT	LC/MS 方法
43	4 - メトキシフェニル	市販品	607	2.04	A
44	4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェニル	市販品	620	2.11	A
45	ピリジ - 2 - イル	市販品	578	2.88	N
46	4 - アセトアミドフェニル	市販品	634	1.79	C

【0198】

実施例化合物 47

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド

【化 7 3】



アセトニトリル (3 m l) 中の (4 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン (製造化合物 L , 27 m g , 0 . 046 m m o l) および 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (18 . 91 m g , 0 . 092 m m o l) の溶液に、トリクロロホスフィン (12 . 66 m g , 0 . 092 m m o l) を加えた。生じた混合物をマイクロ波リアクター中にて 150 で 50 分間加熱した。室温に冷まし、水でクエンチし、蒸発させて溶媒を除去した。残渣を E t O A c 中に入れ、w / E t O A c

で抽出した(3×)。有機層を合わせて、乾燥させ、蒸発させ、分取HPLCで精製して、N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンズアミド, TFA(7.8mg, 9.58μmol, 20.80%の収率)を得た。¹H-NMR(500MHz, CD3OD), δ: 11.59(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.04(d, J=9Hz, 2H), 7.81-7.94(m, 2H), 7.61(dd, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 7.51(td, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.14(t, J=7.5Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 3.98(t, J=7.2Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.35-3.21(m, 8H), 2.76(t, J=8.2Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.31-2.23(m, 2H). HPLC/MS(方法F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 659; R_t = 3.42分.

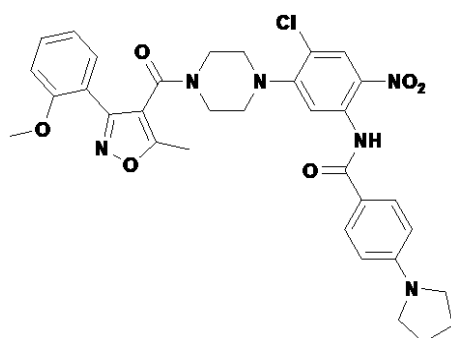
【0199】

10

実施例化合物48

N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド

【化74】



20

実施例化合物48は、4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸を4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸に置き換えて、実施例化合物47と同様に調製した。HPLC/MS(方法D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 2.12分.

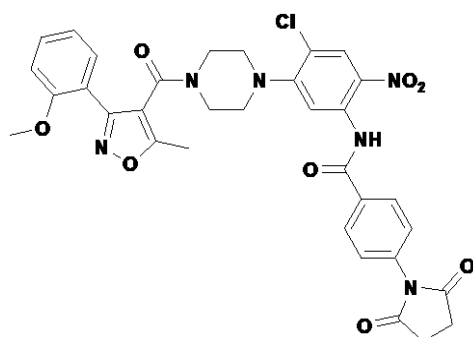
【0200】

実施例化合物49

N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ベンズアミド

30

【化75】



40

実施例化合物49は、4-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)安息香酸を4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸に置き換えて、実施例化合物47と同様に合成した。HPLC/MS(方法D): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 673; R_t = 1.71分.

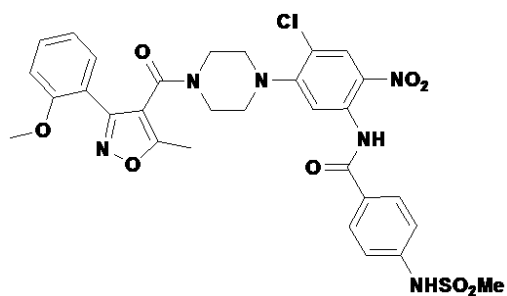
【0201】

実施例化合物50

N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド

50

【化 76】

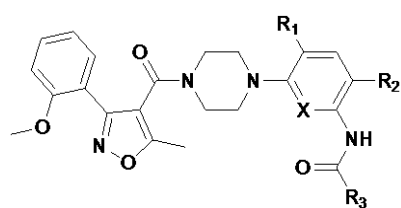


実施例化合物 50 は、4 - (メチルスルホンアミド)安息香酸を 4 - (2 - オキシピロ
リジン - 1 - イル)安息香酸に置き換えて、実施例化合物 47 と同様に合成した。HPLC/M
S (方法 H): (ES+) m/z $(M+H)^+ = 669$; $R_t = 1.87$ 分.

【0202】

実施例化合物 51 ~ 68

【化 77】



実施例化合物 51 ~ 68 は、適当なアミン製造化合物を製造化合物 L に、適当な酸クロ
リド製造化合物を 4 - メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 1 と同様
に合成した。

【 表 4 】

実施例	X	R ₁	R ₂	R ₃	アミン 製造化合物	酸クロリド 製造化合物	MH ⁺	RT	LC/MS 方法
51	N	Cl	Cl	チアゾール-2-イル	AC	市販品	573	1.53	I
52	N	Cl	Cl	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	AC	市販品	631 (MNa ⁺)	1.43	I
53	CH	Cl	CH ₃	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	AD	市販品	588	1.85	M
54	CH	Br	CH ₃	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	AE	市販品	632, 634	1.91	J
55	CH	Cl	Cl	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	M	市販品	608	2.35	G
56	CH	Cl	Cl	チアゾール-2-イル	M	市販品	572	2.80	B
57	CH	Cl	Cl	4-(アセトアミド)フェニル	M	市販品	622	2.16	B
58	CH	Cl	Br	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	N	市販品	652	2.04	H
59	CH	Cl	Br	フェニル	N	市販品	609	1.50	K
60	CH	Cl	Br	4-メトキシフェニル	N	市販品	639	2.77	E

10

20

30

【表 5】

実施例	X	R ₁	R ₂	R ₃	アミン 製造化合物	酸クロリド 製造化合物	MH ⁺	RT	LC/MS 方法
61	CH	Cl	Br	4-エトキシフェニル	N	市販品	653	2.86	E
62	CH	Cl	Br	チアゾール-2-イル	N	市販品	616	3.66	L
63	CH	Cl	Br	フル-2-イル	N	市販品	599	3.42	L
64	CH	Cl	Br	4-アセトアミドフェニル	N	市販品	666	1.84	H
65	CH	Cl	CN	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	P	市販品	599	1.85	H
66	CH	CN	Cl	4-メトキシフェニル	R	市販品	586	1.88	H
67	CH	Cl	CN	4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル	P	AB	639	1.71	H
68	CH	CN	NO ₂	4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル	AG	市販品	610	1.92	L

【0203】

実施例化合物 69

N-(2, 4-ジクロロ-5-(4-(5-(フルオロメチル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

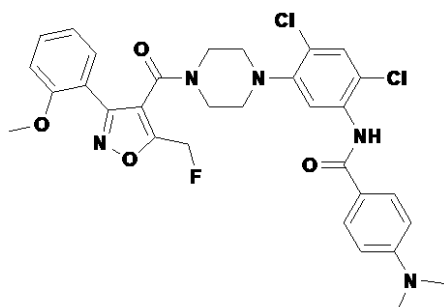
10

20

30

40

【化 78】



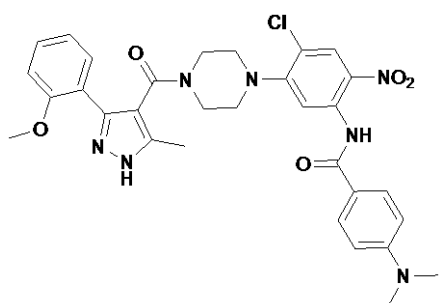
実施例化合物 69 は、製造化合物 Q を製造化合物 L に、および 4 - (N , N - ジメチル
アミノ) ベンゾイルクロリドを 4 - メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化
合物 1 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 626; R_t = 2.02 分.

【 0204】

実施例化合物 70

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピ
ラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジ
メチルアミノ) ベンズアミド

【化 79】

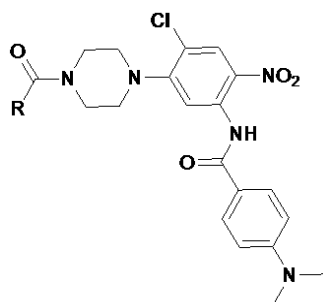


D M F (2 m l) 中の N - (4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)
フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド , 2 T F A (製造化合物 D , 35 m g
, 0.055 mmol) の溶液に、 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - カルボン酸 (製造化合物 O , 15.44 m g , 0.066 mmol) 、
H A T U (25.3 m g , 0.066 mmol) 、続いて D I E A (0.048 m L , 0
.277 mmol) を加えた。該反応物を室温で 10 分間攪拌した。分取 H P L C で精製
して、 14 m g (33%) の表題化合物を得た。HPLC/MS (方法 S Z 6): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 618; R_t = 2.98 分.

【 0205】

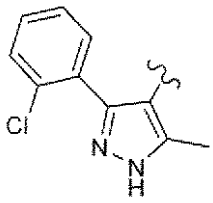
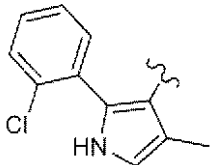
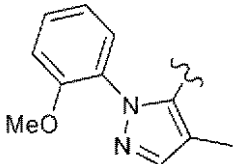
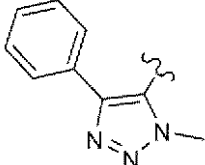
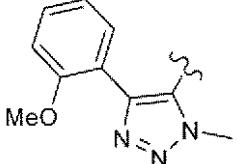
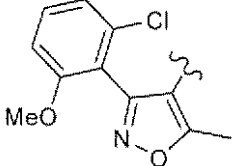
実施例化合物 71 ~ 76

【化 80】



実施例化合物 71 ~ 76 は、適当なヘテロ環製造化合物を製造化合物 D に置き換えて、
実施例 70 化合物と同様に調製した。

【表 6】

実施例化合物	R	ヘテロ環製造化合物	MH ⁺	RT	LC/M S 方法
7 1		E	622	3.07	E
7 2		F	621	3.18	E
7 3		G	618	2.11	D
7 4		市販品	589	2.09	D
7 5		J	620	3.69	F
7 6		C	653	2.54	G

10

20

30

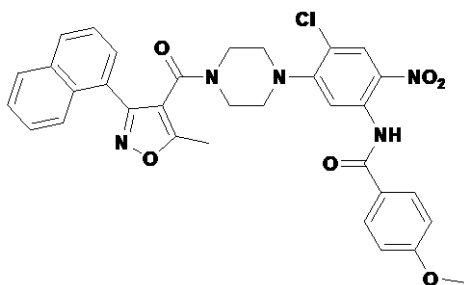
40

【0206】

実施例化合物 7 7

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (5 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) イソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシベンズアミド

【化 8 1】

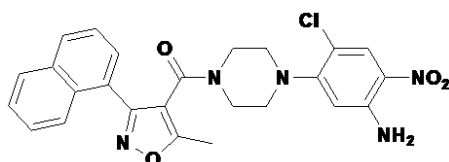


ステップ 7 7 A

10

(4 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) イソキサゾール - 4 - イル) メタノン

【化 8 2】



D C M (5 m L) / D M F (3 m L) 中の 3 - (1 - ナフチル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸 (3 9 4 m g , 1 . 5 5 8 m m o l)、4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 0 m g , 1 . 5 5 8 m m o l , [El-Abadlah, M. M.; Nazer, M. Z.; El-Abadla, N. S.; Awadallah, A. M. Asian Journal of Chemistry 1999, 11(4), 1463-1468.] に記載されるように調製)、E D C (4 4 8 m g , 2 . 3 3 7 m m o l) および D M A P (5 7 1 m g , 4 . 6 7 m m o l) の混合物を終夜攪拌した。

20

【 0 2 0 7 】

ステップ 7 7 B

実施例化合物 7 7 は、ステップ 7 7 A からの生成物を製造化合物 L に置き換えて、実施例化合物 1 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J) : (ES+) m/z (M+H) ⁺ = 626; R_t = 2.22 分。

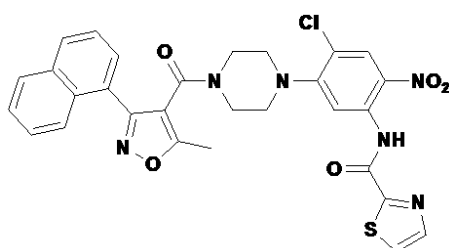
30

【 0 2 0 8 】

実施例化合物 7 8

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (5 - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) イソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 8 3】



40

実施例化合物 7 8 は、ステップ 7 7 B においてチアゾール - 2 - カルボニルクロリドを p - メトキシルベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 7 7 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 J) : (ES+) m/z (M+H) ⁺ = 603; R_t = 2.16 分。

【 0 2 0 9 】

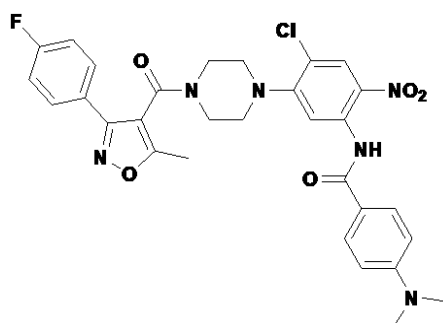
実施例化合物 7 9

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチ

50

ルアミノ)ベンズアミド

【化 8 4】

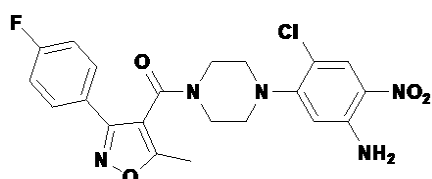


10

ステップ 7 9 A

(4 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル)ピペラジン - 1 - イル) (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル)メタノン

【化 8 5】



20

ステップ 7 9 A は、3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸を 3 - (1 - ナフチル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸に置き換えて、ステップ 7 7 A と同様に行った。

【0 2 1 0】

ステップ 7 9 B

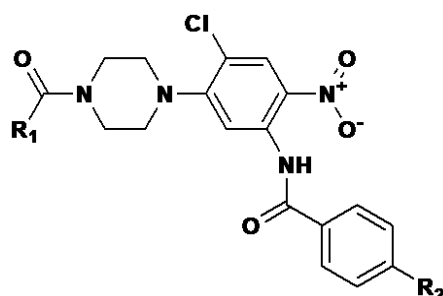
実施例化合物 7 9 は、ステップ 7 9 A からの生成物を製造化合物 L に、4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリドを p - メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 1 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 I): (ES+) m/z (M+Na)⁺ = 629; R_t = 1.82 分。

【0 2 1 1】

30

実施例化合物 8 0 ~ 8 3

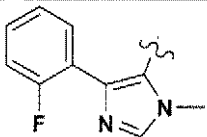
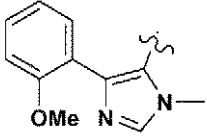
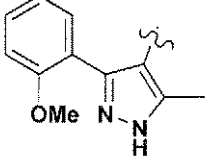
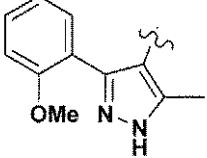
【化 8 6】



40

実施例化合物 8 0 ~ 8 3 は、適当なヘテロ環製造化合物を 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸に、適当な市販品の酸クロリド化合物を 4 - (N, N - ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 7 9 と同様に合成した。

【表 7】

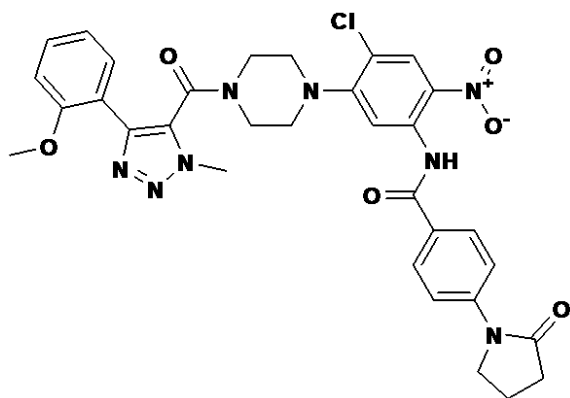
実施例 化合物	R ₁	R ₂	ヘテロ環 製造化合物	MH ⁺	RT	LC/M S 方法
8 0		N, N-ジメ チルアミノ	I	606	2.07	D
8 1		N, N-ジメ チルアミノ	H	618	1.79	J
8 2		メトキシ	D	605	3.27	F
8 3		アセトアミド	D	632	2.78	F

【 0 2 1 2 】

実施例化合物 8 4

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド

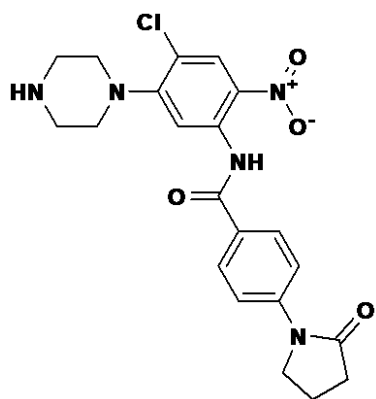
【化 8 7】



ステップ 8 4 A

N - (4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド

【化 8 8】



10

N - (4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (2 - オキサピロリジン - 1 - イル) ベンズアミドは、製造化合物 A B を 4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベンゾイルクロリドに置き換えて、製造化合物 O と同様に調製した。

【 0 2 1 3 】

ステップ 8 4 B

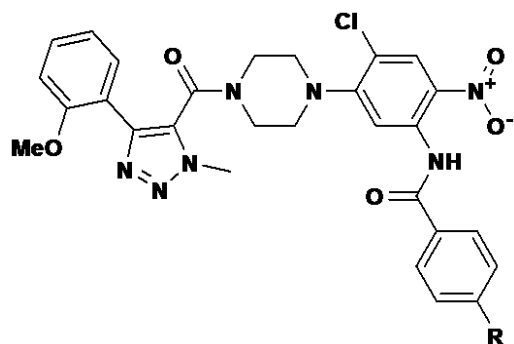
表題化合物は、製造化合物 J を製造化合物 D に置き換えて、実施例化合物 7 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 F) : (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 660 ; R_t = 3.24 分 .

【 0 2 1 4 】

実施例化合物 8 5 ~ 9 9

20

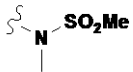
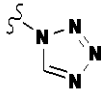
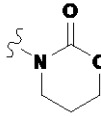
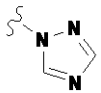
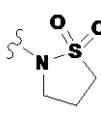
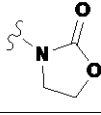
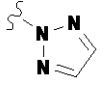
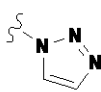
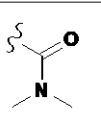
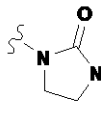
【化 8 9】



30

実施例化合物 8 5 ~ 9 9 は、ステップ 8 4 A において、適当な酸クロリド製造化合物を製造化合物 A B に置き換えて、実施例化合物 8 4 と同様に調製した。

【表 8】

実施例化合物	R	酸クロリド製造化合物	MH ⁺	RT	LC/MS 方法
8 5	メトキシ	市販品	607	3.51	F
8 6	アセトアミド	市販品	648	2.99	F
8 7		V	683	1.79	M
8 8	N-メチルアミノ	AJ	605	3.38	F
8 9		U	644	1.71	M
9 0		AK	675	1.76	D
9 1		T	643	1.87	J
9 2		W	695	1.82	J
9 3		AL	661	1.81	D
9 4		AA	643	1.96	M
9 5		X	643	1.83	J
9 6		AM	647	2.95	F
9 7		AN	660	2.98	F

10

20

30

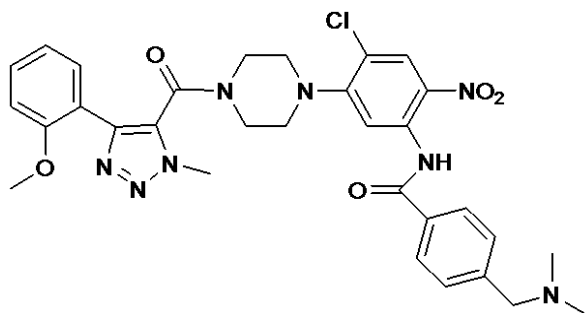
40

【 0 2 1 5 】

実施例化合物 9 8

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ベンズアミド

【化 9 0】

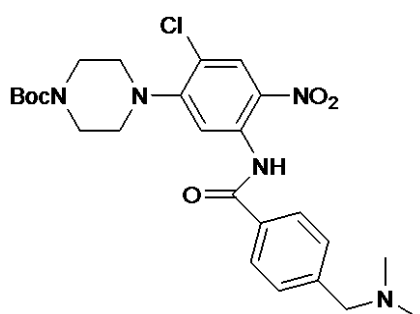


10

ステップ 9 8 A

tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド)-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 9 1】



20

アセトニトリル(2 mL)中の*tert*-ブチル 4-(5-アミノ-2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(100 mg, 0.280 mmol)、4-(クロロメチル)ベンゾイルクロリド(106 mg, 0.561 mmol)、BEMP(154 mg, 0.561 mmol)およびDMAP(34 mg, 0.28 mmol)の混合物を80℃で終夜加熱した。冷却し、0.5 mLの水中のジメチルアミン(40%)で2時間処理した。HPLCで精製して、*tert*-ブチル 4-(2-クロロ-5-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド)-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(94 mg, 0.165 mmol)を得た。

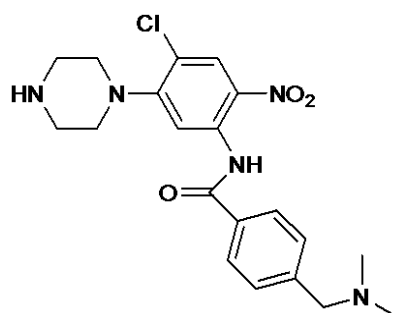
30

【0216】

ステップ 9 8 B

N-(4-クロロ-2-ニトロ-5-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド

【化 9 2】



40

tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド)-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートをTFA/DCM(50%)中で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を減圧中で終夜乾燥させた。

【0217】

ステップ 9 8 C

50

NMP (2 mL) 中の 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (44.7 mg, 0.192 mmol)、N - (4 - クロロ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - ((ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド (85 mg, 0.160 mmol)、HATU (79 mg, 0.208 mmol) および DMA P (78 mg, 0.639 mmol) の混合物を 3 時間攪拌した。HPLC で精製し、続いてシリカカラムで精製して、表題化合物 (28 mg, 0.041 mmol) を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 11.62 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8.24Hz), 7.81 (1H, d, J=7.24Hz),), 7.69 (2H, d, J=7.93Hz), 7.43 (1H, t, J=8.24Hz), 7.13 (1H, t, J=7.32Hz), 7.01 (1H, d, J=7.24Hz), 4.28 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.94 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.25 (4H, s), 2.83 (6H, s), 2.68 (2H, m). HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_t = 1.52 分.

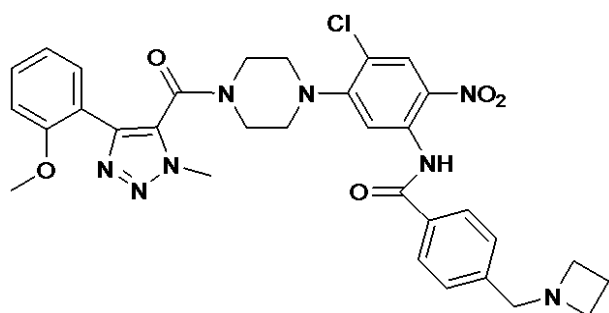
10

【0218】

実施例化合物 99

4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル)ベンズアミド

【化93】



20

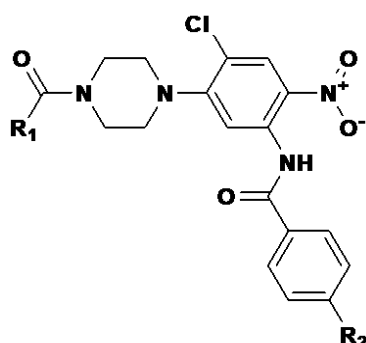
表題化合物は、ステップ 98A においてアゼチジンをジメチルアミンに置き換えて、実施例化合物 98 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 645; R_t = 1.36 分.

【0219】

30

実施例化合物 100 ~ 106

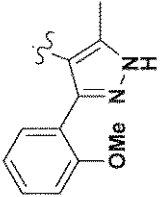
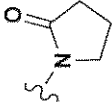
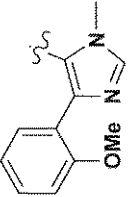
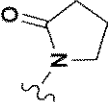
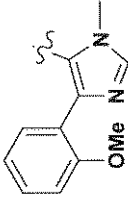
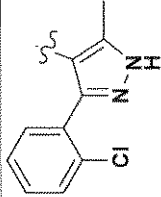
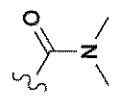
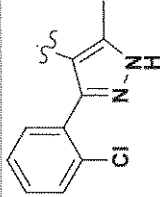
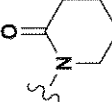
【化94】



40

実施例化合物 100 ~ 106 は、適当な酸クロリド製造化合物を製造化合物 AB に、適当なヘテロ環製造化合物を製造化合物 J に置き換えて、実施例化合物 84 と同様に調製した。

【表 9】

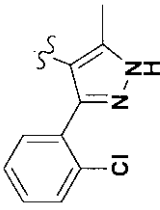
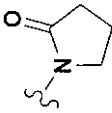
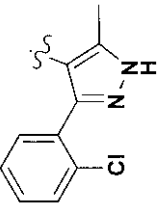
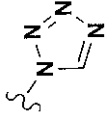
実施例	R ₁	R ₂	ヘテロ環 製造化合物	酸クロリド 製造化合物	MH+	RT	LC/MS 方法
100			D	AB	659	2.99	F
101			H	AB	659	2.59	F
102		メトキシ	H	市販品	605	2.73	F
103			E	AM	650	2.86	F
104			E	AP	676	3.01	F

10

20

30

【表 10】

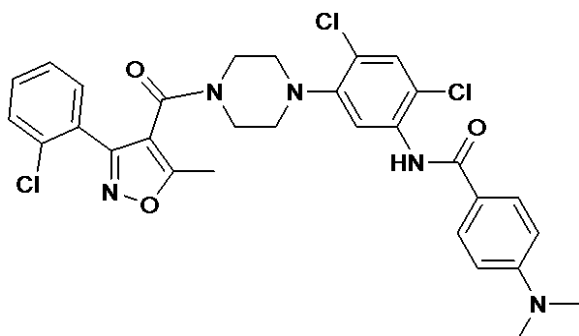
実施例	R ₁	R ₂	ヘテロ環 製造化合物	酸クロリド 製造化合物	MH ⁺	RT	LC/MS 方法
105			E	AB	662	3.14	F
106			E	U	647	2.16	J

【0220】

実施例化合物 107

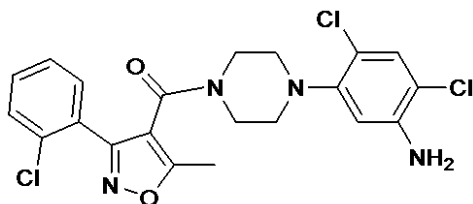
N - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 95】



ステップ 107A

【化 9 6】



(4-(5-アミノ-2,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)メタノンは、ステップM5において3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸を3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸に置き換えて、製造化合物Mと同様に調製した。

【0221】

ステップ107B

表題化合物は、N,N-ジメチルアミノベンゾイルクロリドをp-メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物1と同様に調製した。

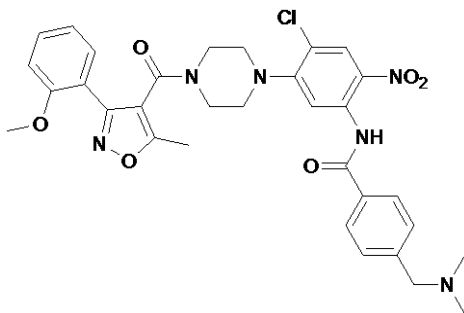
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) 7.89 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.59 - 7.63 (1 H, m), 7.46 - 7.58 (5 H, m), 6.87 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 3.74 (2 H, br. s.), 3.40 (2 H, br. s.), 3.09 (6 H, s), 2.93 (2 H, br. s.), 2.58 (3 H, s), 2.43 (2 H, br. s.). HPLC/MS (方法H): (ES+) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ = 612; R_t = 2.12 分.

【0222】

実施例化合物108

N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド

【化 9 7】



DCE (1 mL) 中の製造化合物L (20 mg, 0.042 mmol)、4-(クロロメチル)ベンゾイルクロリド (16 mg, 0.084 mmol)、BEMP (23 mg, 0.084 mmol) およびDMAP (5.2 mg, 0.042 mmol) の混合物を4時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、ジメチルアミン (0.3 mL, 水中で50%) で処理し、3時間攪拌した。HPLCで精製して、表題化合物をそのTFA塩 (20.6 mg, 0.027 mmol, 収率64.4%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz):

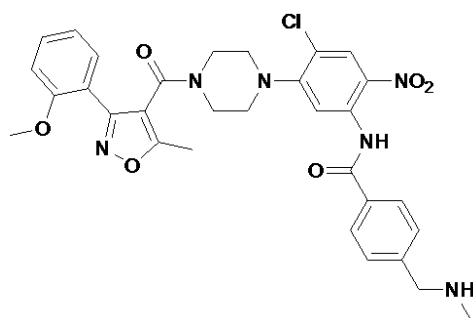
8.26 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12 (2H, d, $J=8.24$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.24$ Hz), 7.54 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.04 (3H, m), 4.45 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.31 (4H, s), 3.15 (2H, s), 2.91 (6H, s), 2.55 (3H, s). HPLC/MS (方法M): (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 634; R_t = 1.39 分.

【0223】

実施例化合物109

N-(4-クロロ-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル)-4-((メチルアミノ)メチル)ベンズアミド

【化 9 8】



10

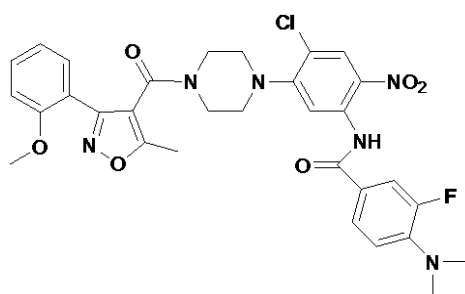
表題化合物は、メチルアミンをジメチルアミンに置き換えて、実施例化合物 108 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 619; R_t = 1.33 分。

【0224】

実施例化合物 110

4 - (アゼチジン - 1 - イル) - N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 3 - フルオロベンズアミド

【化 9 9】



20

DCE (1 mL) 中の製造化合物 L (12 mg, 0.025 mmol)、3,4 - ジフルオロベンゾイルクロリド (22.45 mg, 0.127 mmol)、BEMP (34.9 mg, 0.127 mmol) および DMAP (3.11 mg, 0.025 mmol) の混合物を 3 時間加熱した。反応混合液を冷まし、アゼチジン (72.6 mg, 1.271 mmol) で終夜処理した。HPLC で精製して、表題化合物をその TFA 塩として得た (4.5 mg, 5.78 μ mol, 22.73% 収率)。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 11.47 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.61 (3H, m), 7.50 (1H, t, J=8.85 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.32 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.24 Hz), 6.47 (1H, t, J=8.85), 4.17 (4H, t, J=9.2 Hz), 3.83 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.27 (2H, s), 3.17 (2H, s), 2.59 (3H, s), 2.45 (2H, m). HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 649; R_t = 2.26 分。

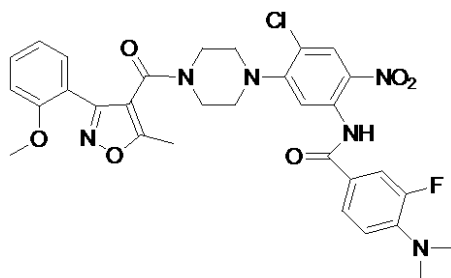
【0225】

実施例化合物 111

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロベンズアミド

40

【化 1 0 0】



表題化合物は、ジメチルアミンをアゼチジンに置き換えて、実施例化合物 1 1 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 M): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 637; R_t = 2.18 分.

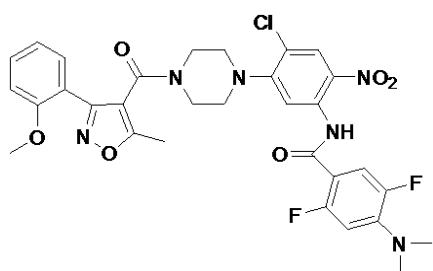
10

【 0 2 2 6】

実施例化合物 1 1 2

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 , 5 - ジフルオロベンズアミド

【化 1 0 1】



20

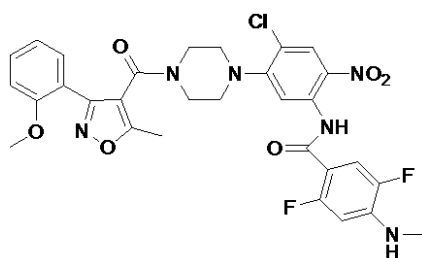
表題化合物は、3 , 4 , 6 - トリフルオロベンゾイルクロリドを 3 , 4 - ジフルオロベンゾイルクロリドに、ジメチルアミンをアゼチジンに置き換えて、実施例化合物 1 1 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 655; R_t = 2.25 分.

【 0 2 2 7】

実施例化合物 1 1 3

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 0 2】



40

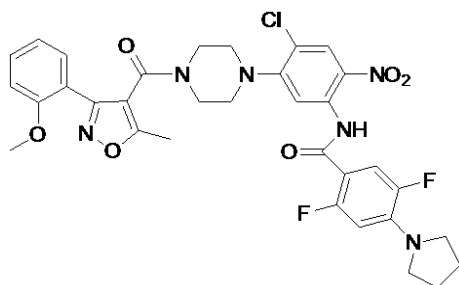
表題化合物は、メチルアミンをジメチルアミンに置き換えて、実施例化合物 1 1 2 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 641; R_t = 2.17 分.

【 0 2 2 8】

実施例化合物 1 1 4

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド

【化 1 0 3】



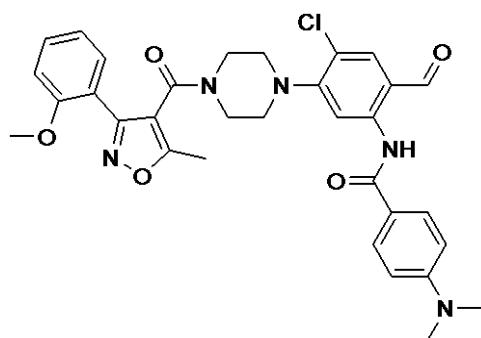
表題化合物は、ピロリジンをジメチルアミンに置き換えて、実施例化合物 1 1 2 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 681; R_t = 2.37 分.

【 0 2 2 9】

実施例化合物 1 1 5

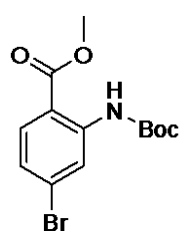
N - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 0 4】



ステップ 1 1 5 A

【化 1 0 5】



2 - アミノ - 4 - ブロモ安息香酸メチル (1 . 2 6 g) を、製造化合物 M のステップ M 1 に記載されるように Boc で保護して、0 . 8 6 g の 4 - ブロモ - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸メチルを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.32 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J1 = 8.5 Hz, J2 = 2.0 Hz), 3.92 (3H, s), 1.54 (9H, s).

【 0 2 3 0】

ステップ 1 1 5 B

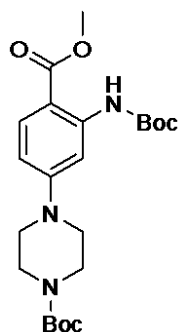
10

20

30

40

【化 1 0 6】



10

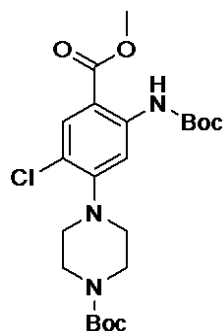
トルエン (4 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸メチル (0.62 g, 1.878 mmol)、tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.350 g, 1.878 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0.045 g, 0.094 mmol) および炭酸セシウム (1.835 g, 5.63 mmol) の混合物中に窒素で 10 分間泡立て、続いてジアセトキシパラジウム (0.013 g, 0.056 mmol) を加えた。反応混合液を 110 で 2 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷ました。水および酢酸エチル (30 mL / 30 mL) を加えた。二層を分液漏斗で分離した。水層を 30 mL の酢酸エチルで 1 回より多く抽出した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (1% EtOAc / DCM, Rf 0.44)、0.56 g (収率 69%) の tert - ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.48 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.46 (1H, dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.36 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.53 (9H, s), 1.49 (9H, s).

20

【0 2 3 1】

ステップ 1 1 5 C

【化 1 0 7】



30

- 78 で DCM (4 mL) 中の tert - ブチル 4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (360 mg, 0.827 mmol) の溶液に、TFA (0.064 mL, 0.827 mmol) を加えた。反応混合液を 0 に温め、続いて NCS (110 mg, 0.827 mmol) および MeOH (2.000 mL) を加えた。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (2% EtOAc / DCM, Rf 0.50)、150 mg (収率 77%) の tert - ブチル 4 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.31 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.98 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.61 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.14 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.53 (9H, s), 1.49 (9H, s).

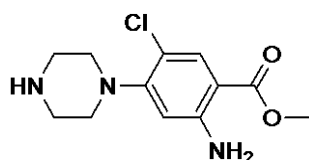
40

【0 2 3 2】

ステップ 1 1 5 D

50

【化108】



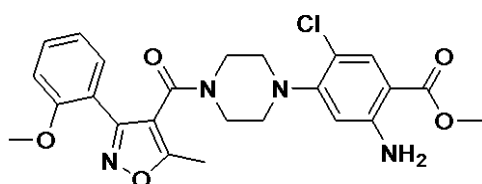
D C M (0 . 4 m L) 中の *tert* - ブチル 4 - (5 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (130 mg , 0 . 277 mmol) および T F A (0 . 4 m L , 5 . 19 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧中で蒸発させて、89 mg の

10

【0233】

ステップ115E

【化109】



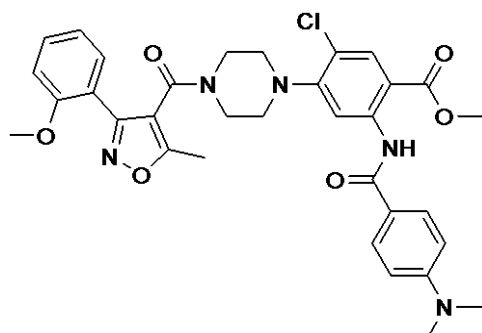
20

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸および 2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (T F A 塩) を、製造化合物Mに記載の条件下でカップリングさせて、2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチルを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.82 (1H, s), 7.60-7.47 (2H, m), 7.13-6.97 (2H, m), 6.01 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.25 (2H, s), 2.99 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.42 (2H, s).

【0234】

ステップ115F

【化110】



30

D C E (1 . 5 m L) 中の 2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (27 . 5 mg , 0 . 057 mmol)、4 - (ジメチルアミノ) ベンゾイルクロリド (52 . 1 mg , 0 . 284 mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (0 . 693 mg , 5 . 67 μmol) および 2 - *tert* - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン (78 mg , 0 . 284 mmol) の反応混合液を 80 °C で 6 時間攪拌した。該生成物を分取 H P L C で精製して (0 . 1 % T F A M e O H / H₂O)、25 mg (収率 49 %) の 5 - クロロ - 2 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド) - 4 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸メチルを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 12.06 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.05

40

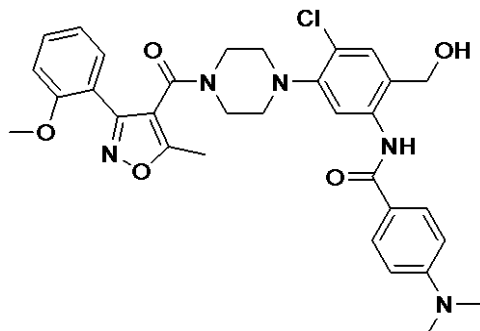
50

-7.99 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J1 = 7.5 Hz, J2 = 1.5 Hz), 7.53-7.46 (1H, m), 7.15-6.99 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.15 (6H, s), 2.59 (3H, s).

【 0 2 3 5 】

ステップ 1 1 5 G

【 化 1 1 1 】



10

室温でMeOH (1 mL) およびTHF (3 mL) 中の5-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-4-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル (108 mg, 0.171 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (32.3 mg, 0.854 mmol) を加えた。生じた反応混合物を40℃で2時間攪拌した。該生成物を分取HPLCで精製して(CH₃CN/H₂O = 10 nM 酢酸アンモニウム)、90 mg (収率81%) のN-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミドを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.39 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J1 = 7.5 Hz, J2 = 1.8 Hz), 7.52-7.45 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.11-6.99 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.71 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.23 (2H, s), 2.97 (2H, s), 3.07 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.46 (2H, s).

20

【 0 2 3 6 】

ステップ 1 1 5 H

DCM (1.2 mL) 中のN-(4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (60 mg, 0.099 mmol) の溶液を、8 mL バイアル内のPCC (300 mg, 0.278 mmol) に加えた。反応混合液を室温で40分間攪拌した。塩基性アルミナ上のPCCを濾過により除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(EtOAc/DCM, 20% グラジエント ~ 40%, Rf 0.66)、11.0 mg の表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 12.00 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.61-7.56 (2H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.15-6.99 (2H, m), 6.77 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.26 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.09 (6H, s), 2.59 (3H, s). HPLC/MS (方法H): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 602; R_t = 2.07 分.

30

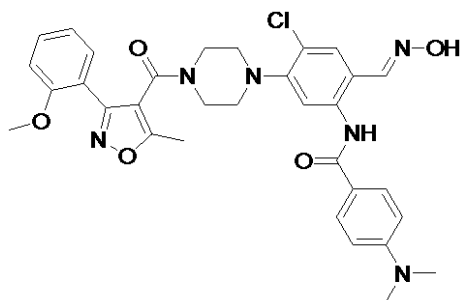
40

【 0 2 3 7 】

実施例化合物 1 1 6

(E)-N-(4-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-(4-(3-(2-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

【化 1 1 2】



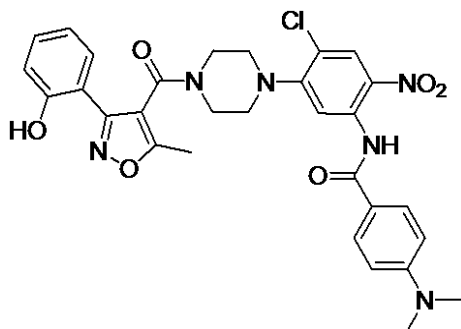
DMF (1.2 mL)、MeOH (0.240 mL) および DCM (0.240 mL) 中の N - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド (実施例化合物 115, 7.7 mg, 0.013 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.8 mg, 0.026 mmol) およびトリエチルアミン (3.6 μ L, 0.026 mmol) の反応混合液を室温で終夜攪拌した。該生成物を分取 HPLC で精製して (10 mM NH_4OAc / AcCN / H_2O)、2.7 mg の表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 11.46 (1 H, br. s.), 8.48 (1 H, s), 8.31 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.58 (1 H, s), 7.55 - 7.44 (2 H, m), 7.18 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.10 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 6.81 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 3.75 (3 H, s), 3.03 (6 H, s). HPLC/MS (方法 H): (ES+) m/z ($M+H$) $^+$ = 617; R_t = 1.98 分.

【0 2 3 8】

実施例化合物 117

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 1 3】



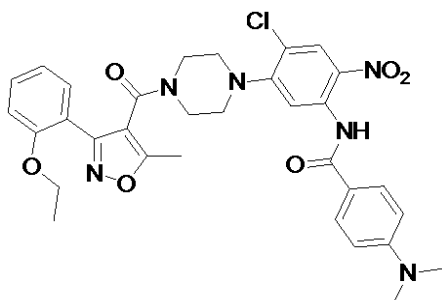
- 78 で 7 mL の DCM 中の N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド (実施例化合物 14, 50 mg, 0.081 mmol) に、0.24 mL の DCM 中の 1.0 M 三臭化ホウ素を加えた。該溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧中で蒸発させ、該生成物を分取 HPLC で精製して (アセトニトリル / 水, 10 mM NH_4OAc)、42 mg の表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 11.52 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45-7.33 (2H, m), 7.15-7.07 (1H, m), 7.04-6.95 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.07-4.00 (2H, m), 3.38 (4H, s), 3.12 (6H, s), 2.99 (2H, s), 2.57 (3H, s). HPLC/MS (方法 G): (ES+) m/z ($M+H$) $^+$ = 605; R_t = 2.29 分.

【0 2 3 9】

実施例化合物 118

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - エトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 1 4】



0 で THF (2 mL) 中の N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド (実施例化合物 1 1 7 , 1 7 m g , 0 . 0 2 8 m m o l) 、 エタノール (2 . 4 6 1 μ L , 0 . 0 4 2 m m o l) およびトリ - n - ブチルホスフィン (1 0 . 4 0 μ L , 0 . 0 4 2 m m o l) の溶液に、D I A D (8 . 1 9 μ L , 0 . 0 4 2 m m o l) を加えた。該反応混合液を 0 で 3 分間、続いて室温で終夜攪拌した。該溶媒を減圧中で蒸発させた。該生成物を分取 H P L C で精製して (0 . 1 % T F A , M e O H / H ₂ O) 、 6 m g の表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 11.48 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.58-7.43 (2H, m), 7.14-6.98 (2H, m), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.79 (2H, s), 3.25-3.12 (4H, m), 3.10 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.47 (2H, s). HPLC/MS (方法 B): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 633; R_t = 2.94 分.

10

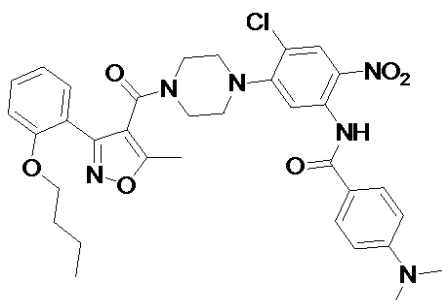
20

【 0 2 4 0】

実施例化合物 1 1 9

N - (5 - (4 - (3 - (2 - ブトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 1 5】



30

表題化合物は、n - ブタノールをエタノールに置き換えて、実施例化合物 1 1 8 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 B): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 647; R_t = 3.14 分.

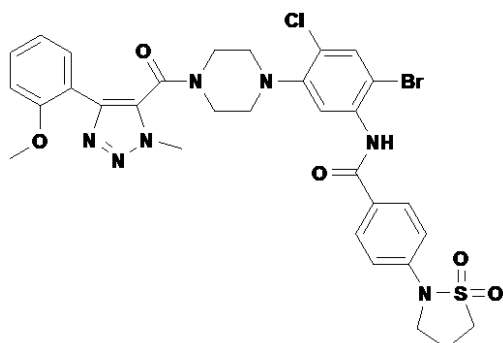
【 0 2 4 1】

実施例化合物 1 2 0

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - プロモフェニル) - 4 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) ベンズアミド

40

【化 1 1 6】

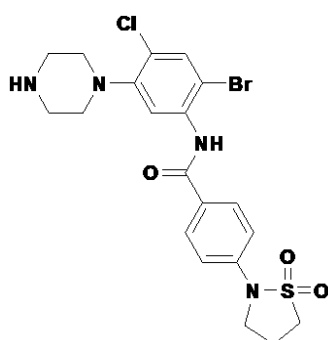


10

ステップ 1 2 0 A

N - (4 - クロロ - 2 - ブロモ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) ベンズアミド

【化 1 1 7】



20

N - (4 - クロロ - 2 - ブロモ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) ベンズアミドは、製造化合物 A I をステップ 0 1 からの生成物に、製造化合物 W を 4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベンゾイルクロリドに置き換えて、製造化合物 O と同様に調製した。

【 0 2 4 2】

ステップ 1 2 0 B

表題化合物は、製造化合物 J を製造化合物 D に置き換えて、実施例化合物 7 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z ($M+Na$)⁺ = 730; R_t = 1.75 分。

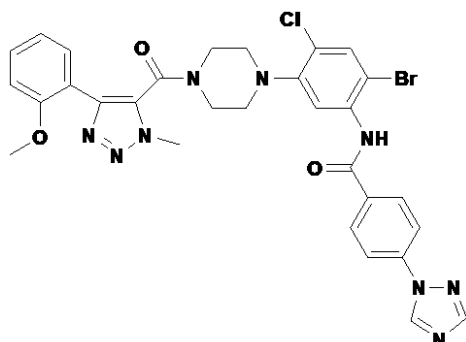
30

【 0 2 4 3】

実施例化合物 1 2 1

N - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンズアミド

【化 1 1 8】



40

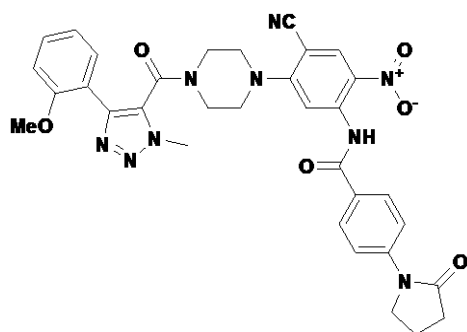
表題化合物は、ステップ 1 2 0 A において製造化合物 Y を製造化合物 W に置き換えて、実施例化合物 1 2 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 678; R_t = 1.77 分。

【 0 2 4 4】

50

実施例化合物 1 2 2

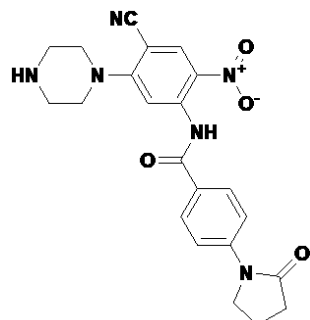
N - (4 - シアノ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド
【化 1 1 9】



10

ステップ 1 2 2 A

N - (4 - シアノ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド
【化 1 2 0】



20

N - (4 - シアノ - 2 - ニトロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミドは、製造化合物 A G のステップ A G 2 からの生成物をステップ O 1 からの生成物に、製造化合物 A B を N , N - ジメチルベンゾイルクロリドに置き換えて、製造化合物 O と同様に調製した。

30

【 0 2 4 5】

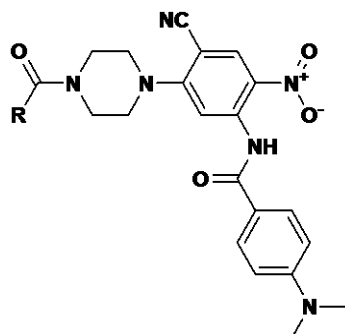
ステップ 1 2 2 B

表題化合物は、製造化合物 J を製造化合物 D に置き換えて、実施例化合物 7 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 F): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 651; R_t = 2.93 分。

【 0 2 4 6】

実施例化合物 1 2 3 ~ 1 2 4

【化 1 2 1】



40

実施例化合物 1 2 3 ~ 1 2 4 は、4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベンゾイルクロリドを製造化合物 A B に、適当なヘテロ環製造化合物を製造化合物 J に置き換えて、実施例化合物 1 2 2 と同様に調製した。

50

【表 1 1】

実施例化合物	R	ヘテロ環 製造化合物	MH ⁺	RT	LC/M S 方法
1 2 3		D	609	3.12	F
1 2 4		H	609	2.68	F

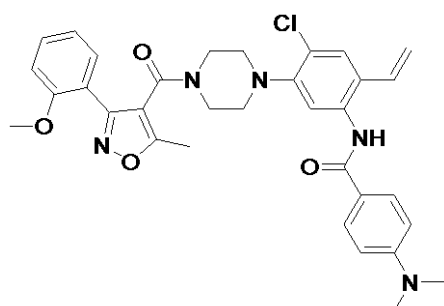
10

【 0 2 4 7 】

実施例化合物 1 2 5

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ビニルフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ベンズアミド

【化 1 2 2】



20

表題化合物は、製造化合物 S を製造化合物 O に、4 - (N , N - ジメチルアミノ) ベンゾイルクロリドを 4 - メトキシベンゾイルクロリドに置き換えて、実施例化合物 1 と同様に合成した。HPLC/MS (方法 H) : (ES⁺) m/z (M+H) ⁺ = 600 ; R_t = 1.88 分 .

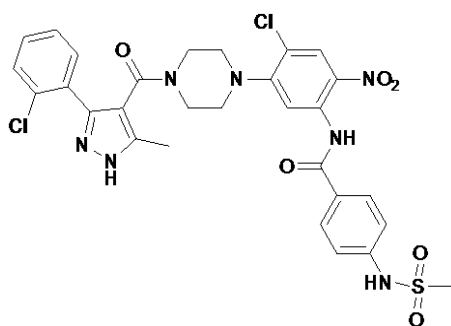
30

【 0 2 4 8 】

実施例化合物 1 2 6

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド

【化 1 2 3】



40

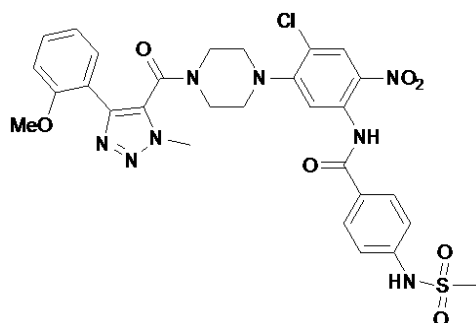
表題化合物は、製造化合物 A H を製造化合物 O に、製造化合物 E を製造化合物 D に置き換えて、実施例化合物 7 0 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 H) : (ES⁺) m/z (M+H) ⁺ = 670 ; R_t = 1.76 分 .

【 0 2 4 9 】

実施例化合物 1 2 7

50

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド
【化 1 2 4】



10

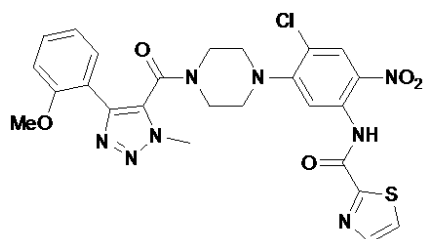
表題化合物は、製造化合物 J を製造化合物 E に置き換えて、実施例化合物 1 2 6 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 H): (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 669; R_t = 1.82 分.

【0 2 5 0】

実施例化合物 1 2 8

N - (4 - クロロ - 5 - (4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) チアゾール - 2 - カルボキサミド
【化 1 2 5】

20



表題化合物は、ステップ 8 4 A においてチアゾール - 2 - カルボニルクロリドを製造化合物 A B に置き換えて、実施例化合物 8 4 と同様に調製した。HPLC/MS (方法 J): (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 583; R_t = 1.91 分.

30

【0 2 5 1】

材料および方法

細胞およびウイルス

メイディン・ダービー・イヌ腎臓 (MDCK) 細胞およびインフルエンザ A / WSN / 33 は、ATCC から入手した。インフルエンザ A / ソロモン諸島 (Solomon Islands) / 3 / 06 およびインフルエンザ A / プリスパン / 10 / 2007 は、CDC から入手した。

【0 2 5 2】

化合物

40

100x の最終試験濃度の試験化合物は、3回のステップで DMSO 中にて順次希釈した。1 μ l の希釈化合物を 96 ウェルプレートの各ウェルに加えた。

【0 2 5 3】

抗ウイルスアッセイ

抗ウイルスアッセイについて、MDCK 細胞を 1 ml あたり 4.5×10^5 細胞でアッセイ培地 (ペニシリン / ストレプトマイシンと、0.125% BA (ウシアルブミン) および 1 μ g / ml TPCK で処理したトリプシンを含有する MEM) 中に再懸濁させた。ウイルスを 1 細胞あたり 0.001 プラーク形成単位 (plaque forming unit) の最終感染多重度 (MOI) で加え、100 μ l を 96 ウェルプレート (1 μ l の化合物 / ウェル) の各ウェルに加えた。細胞毒性アッセイについては、細胞のみをアッセイプレート

50

に加えた。感染 48 時間後、阻害剤の存在中でのウイルスの複製は、クエンチ基質の 2'-
 - (4-メチルウンベリフェリル (methylumbelliferyl)) - D - N - アセチルノイ
 ラミン酸 (MUNANA) の活性を介したウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 活性を測
 定することによって調べた。5 × 基質溶液を加えて、100 μM MUNANA、50 mM
 MES、2 mM CaCl_2 および 0.25% NP-40 の最終濃度を得た。37
 で 30 分間インキュベートし、プレートに 360 nm の励起および 460 nm の発光で
 蛍光プレートリーダー装置にて読み取った。細胞毒性は、処理した細胞のクリスタルバイ
 オレット染色により確認した。細胞を PBS で 1 回洗浄し、20% メタノール中の 0.5
 % クリスタルバイオレットで 20 分間染色し、水で洗浄し、空気乾燥させた。50 μ
 l のメタノールを各ウェルに加えて、クリスタルバイオレットを溶解させ、50 μl の P
 BS を加え、吸光度を 540 nm で読み取った。

10

【0254】

文献

Chen J, Deng YM. 2009. Influenza virus antigenic variation, host antibody produc
 tion and new approach to control epidemic. Virol J. Mar 13;6:30.

Deyde VM, Sheu TG, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Garten R, Klimov AI, Gubareva
 LV. 2010. Detection of molecular markers of drug resistance in 2009 pandemic inf
 luenza A (H1N1) viruses by pyrosequencing. Antimicrob Agents Chemother. Mar;54(3
):1102-10.

Moscona A. 2009. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. N Engl
 J Med. Mar 5;360(10):953-6.

20

Soepandi PZ, Burhan E, Mangunnegoro H, Nawas A, Aditama TY, Partakusuma L, Isban
 iah F, Malik S, Benamore R, Baird JK, Taylor WR. 2010. Clinical course of H5N1 a
 vian influenza in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 200
 5-2008. Chest 09-2644.

Zimmer SM, Burke DS. 2009. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N
 1) viruses. N Engl J Med. Jul 16;361(3):279-85.

【0255】

活性の表 1

【表 1 2】

実施例化合物	A/H1N1/WSN 活性	A/H1N1/ソロモン諸島 活性	A/H3N2/プリズパン 活性
1	+++	+++	++
5	+++	+++	++
9	+++	++	+
1 4	+++	+++	+++
2 4	+++	+++	+
3 5	+++	+++	++
3 7	+++	+++	++
3 8	++	++	+++
4 3	++	++	+++
4 7	+++	+++	++
5 2	++	++	+
5 4	++	++	+
5 5	+++	+++	++
5 6	++	+	+
6 5	+++	++	+
6 6	+	+	+
6 8	++	+++	+++
6 9	++	++	+
7 0	+++	++	+
7 2	+++	+++	++
7 3	++	+++	++
8 1	+++	+++	+
8 4	+++	+++	+++
9 2	+++	+++	++
9 3	+++	+++	++
1 0 2	+++	++	+
1 2 0	++	++	+
1 2 2	++	++	++
1 2 4	+++	+++	+++
1 2 5	++	++	+

表の意味：+ = $EC_{50} < 10 \mu M$; ++ = $EC_{50} < 1 \mu M$; +++ = $EC_{50} < 0.1 \mu M$

【 0 2 5 6】

活性の表 2

【表 1 3】

実施例化合物	A/H5N1/カモ_MN	A/H5N1/カモ_PA	A/H5N1/カモメ_PA
5	+++	+++	+++
8	++	+++	+++
1 1	++	+++	+++
1 3	++	++	+++
1 4	+++	++	+++
1 5	++	++	+++
7 7	++	++	+++
7 8	++	++	+++
9 3	++	++	+++

10

20

30

40

50

表の意味： $+ = EC_{50} < 10 \mu M$ ； $++ = EC_{50} < 1 \mu M$ ； $+++ = EC_{50} < 0.1 \mu M$
【0257】

前記説明は、単なる例示であって、決して、本発明の範囲または基本原理を限定するものと理解されるべきではない。実際、本は明細書に示され、記載される発明に加えて、本発明の様々な改変は、下記の実施例および上記の説明から当業者にとって明らかである。このような改変はまた、特許請求の範囲の範囲内に含まれるものとされる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 233/90	(2006.01)	C 0 7 D 233/90	A
C 0 7 D 249/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 6
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 クリストファー・ダブリュー・チャンチ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 サミュエル・ゲリッツ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リ・グオ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブラッドリー・シー・ピアース

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンナバーナ・ペンドリ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シュハオ・シ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウェイス・チャイ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シロン・ジュー

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 井上 典之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 5 0 3 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 0 7 3 2 (WO, A 1)

欧州特許出願公開第 0 1 3 9 6 4 8 7 (EP, A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 4 5 5 8 (WO, A 1)

Pinna, Gerard Aime; Loriga, Giovanni; Murineddu, Gabriele; Grella, Giuseppe; Mura, Massimo; Vargiu, Laura; Murgioni, Chiara; La Colla, Paolo, Synthesis and anti-HIV-1 activity of new delavirdine analogues carrying arylpyrrole moieties, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2 0 0 1 年, Vol. 49, No.11, P. 1406-1411

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 1 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5
A 6 1 P 3 1 / 1 2
A 6 1 P 3 1 / 1 6
C 0 7 D 2 3 3 / 9 0
C 0 7 D 2 4 9 / 0 4
C 0 7 D 2 6 1 / 1 8
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)