

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6001053号
(P6001053)

(45) 発行日 平成28年10月5日(2016.10.5)

(24) 登録日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 471/14	(2006.01) C07D 471/14 102
C07D 487/04	(2006.01) C07D 487/04 140
C07D 491/147	(2006.01) C07D 491/147 CSP
C07D 495/14	(2006.01) C07D 495/14 D
C07D 209/52	(2006.01) C07D 209/52

請求項の数 19 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-502963 (P2014-502963)
(86) (22) 出願日	平成24年4月3日(2012.4.3)
(65) 公表番号	特表2014-510114 (P2014-510114A)
(43) 公表日	平成26年4月24日(2014.4.24)
(86) 國際出願番号	PCT/CA2012/000333
(87) 國際公開番号	W02012/135944
(87) 國際公開日	平成24年10月11日(2012.10.11)
審査請求日	平成27年4月2日(2015.4.2)
(31) 優先権主張番号	61/471,322
(32) 優先日	平成23年4月4日(2011.4.4)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	2,760,174
(32) 優先日	平成23年12月1日(2011.12.1)
(33) 優先権主張国	カナダ(CA)

(73) 特許権者	511283918 ファーマサイエンス・インコーポレイテッド P H A R M A S C I E N C E I N C. カナダ、エイチ4ピー・2ティ4、ケベック、モントリオール、スウィート100、アヴィニュ・ロワイヤルムン6111番
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 複男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

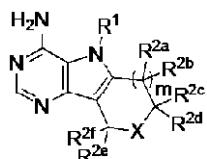
(54) 【発明の名称】タンパク質キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1:

【化1】



の化合物であって、

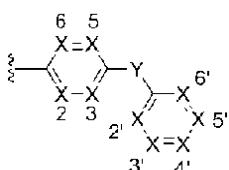
mは、0 - 1の整数であり、

Xは、CH₂、O、S(O)_n、NR⁶から選択され、

nは、0 - 2の整数であり、

R¹は、

【化2】



10

20

であり、

Yは、O又はC H₂から選択され、

X²、X³、X⁵、X⁶、X^{2'}、X^{3'}、X^{4'}、X^{5'}、X^{6'}は独立してCR及びNから選択され、

各Rは、独立して水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR³、-OC(O)R³、-OC(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-S(O)_nR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR²C(O)R³、-NR²S(O)_nR³、-NR²C(O)NR⁴R⁵、-NR²S(O)₂N⁴R⁵、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}は独立して水素又はアルキルから選択され、

R³は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R⁴及びR⁵は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、あるいはR⁴及びR⁵を縮合させて3-8員のヘテロシクリル環系を形成することができ、

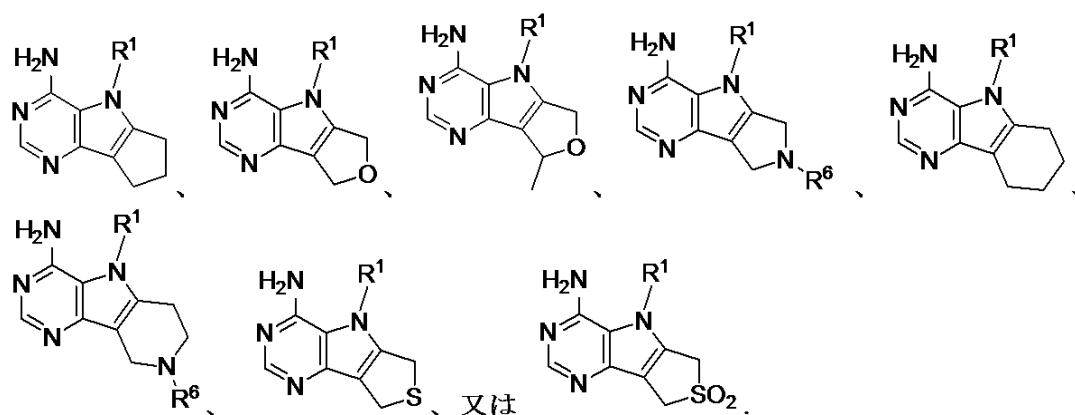
R⁶は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-S(O)₂R⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(S)NR⁴R⁵から選択される、

ことを特徴とする化合物。

【請求項2】

式1が、

【化3】



10

20

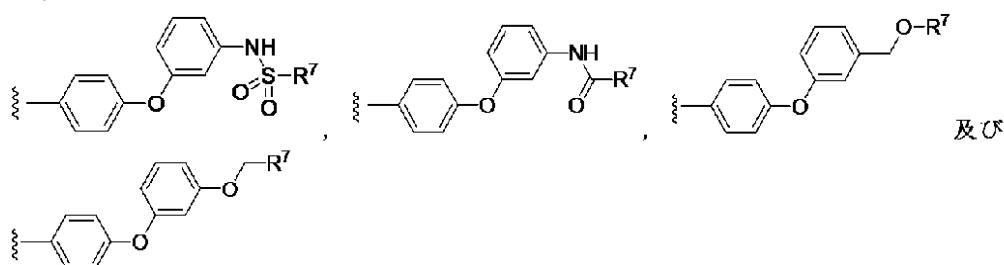
30

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、

【化4】

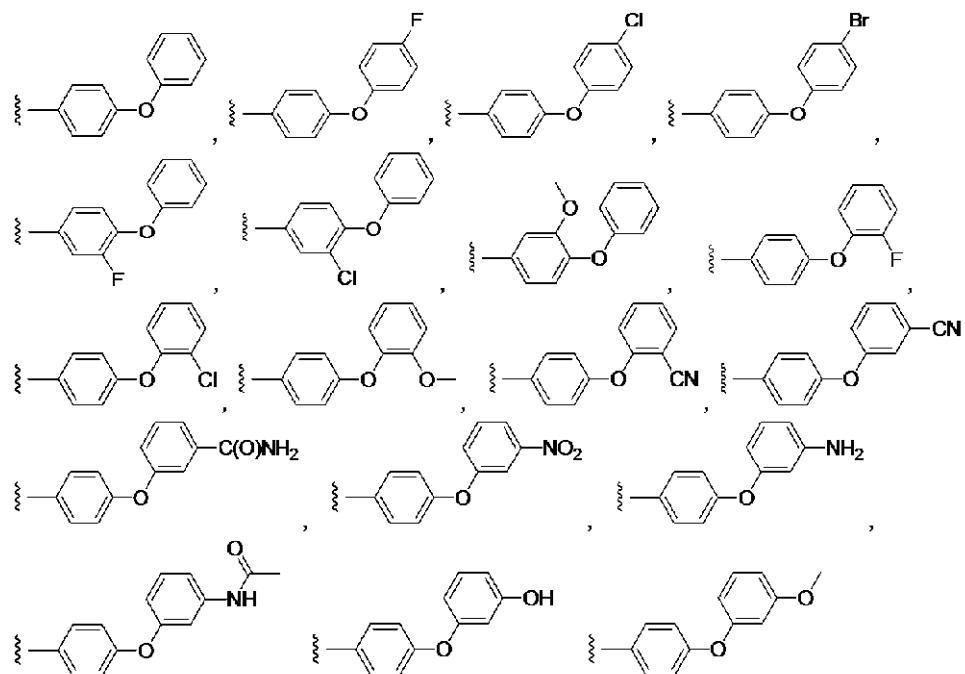


から成る群から選択され、R⁷が置換又は非置換アルキル、アリール及びヘテロアリールである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

50

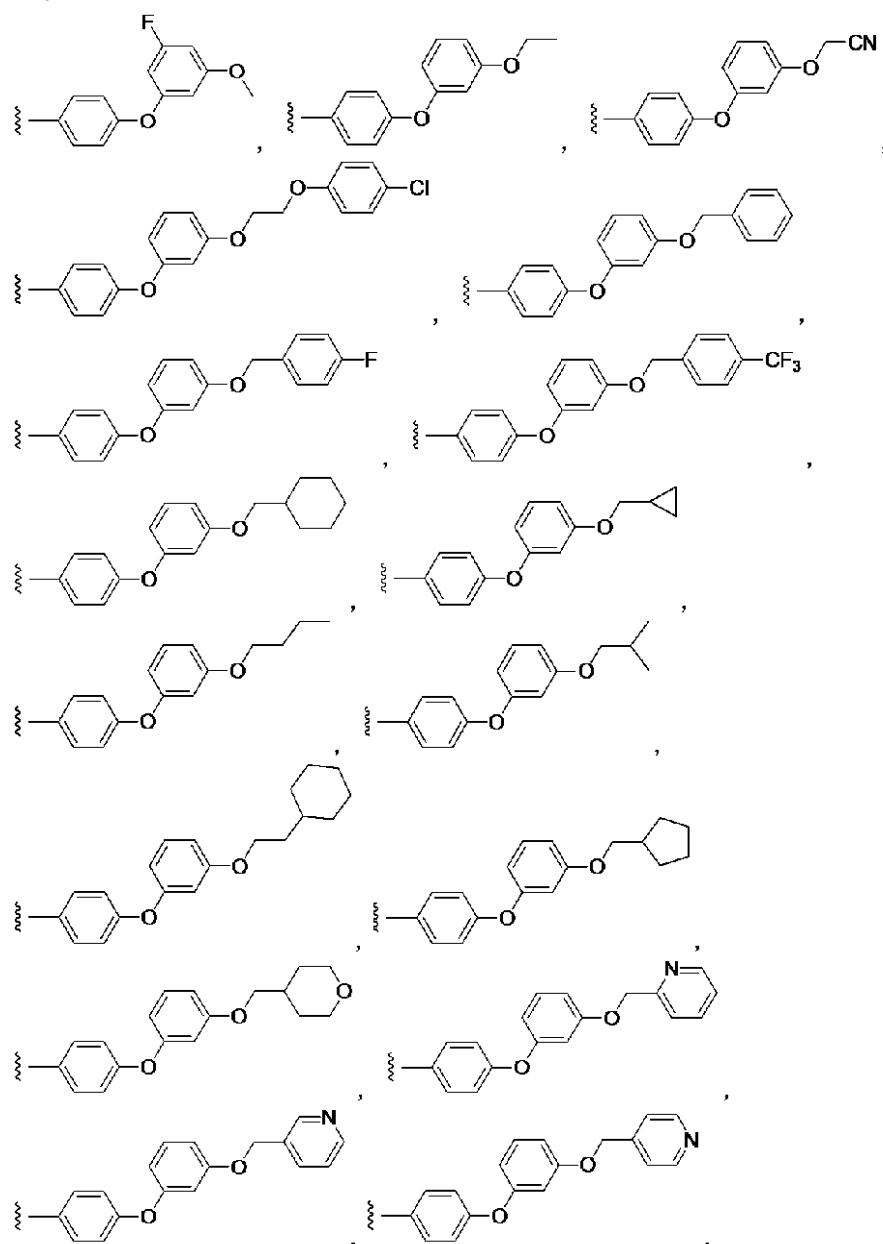
R¹が、
【化5】



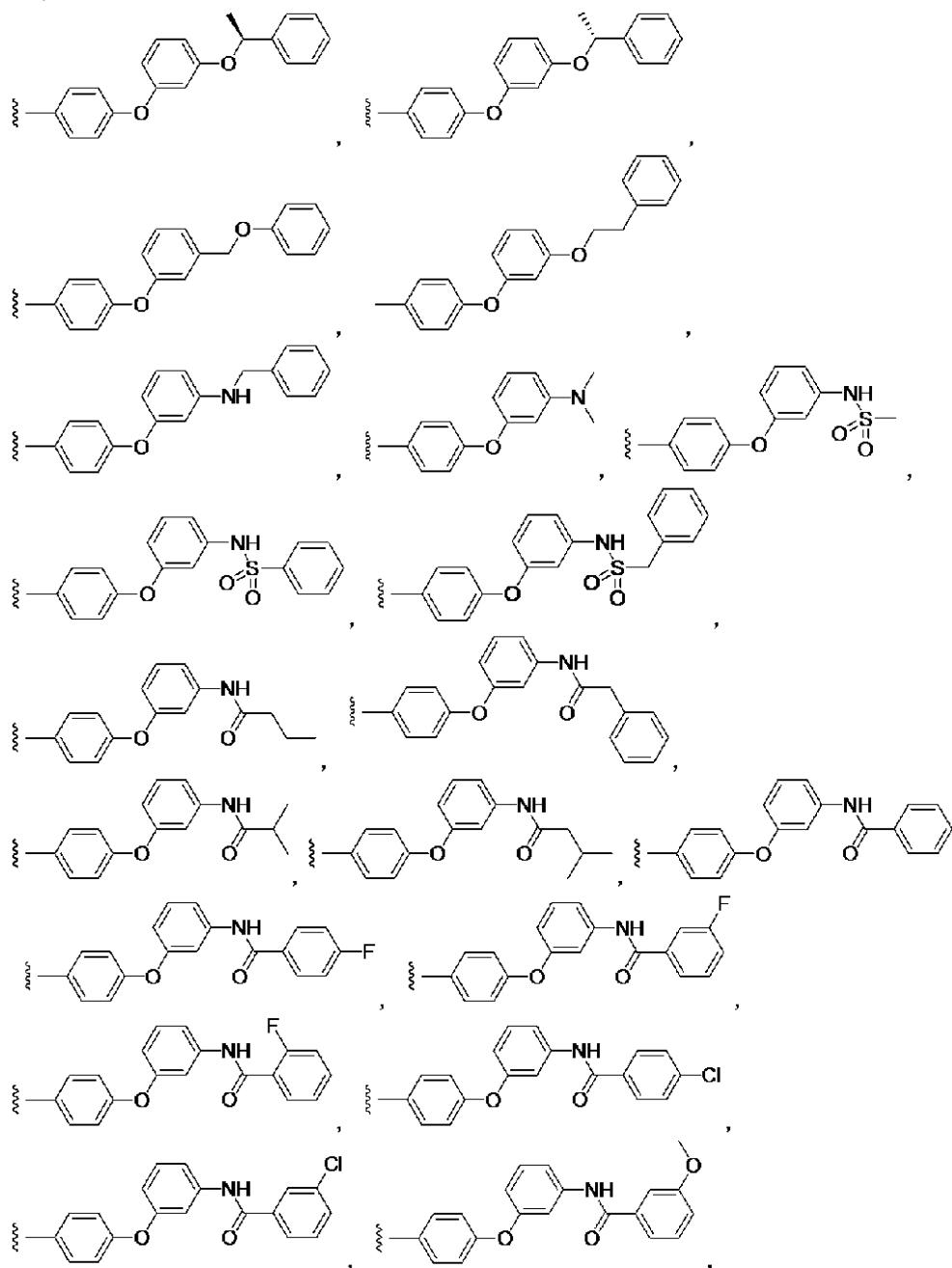
10

20

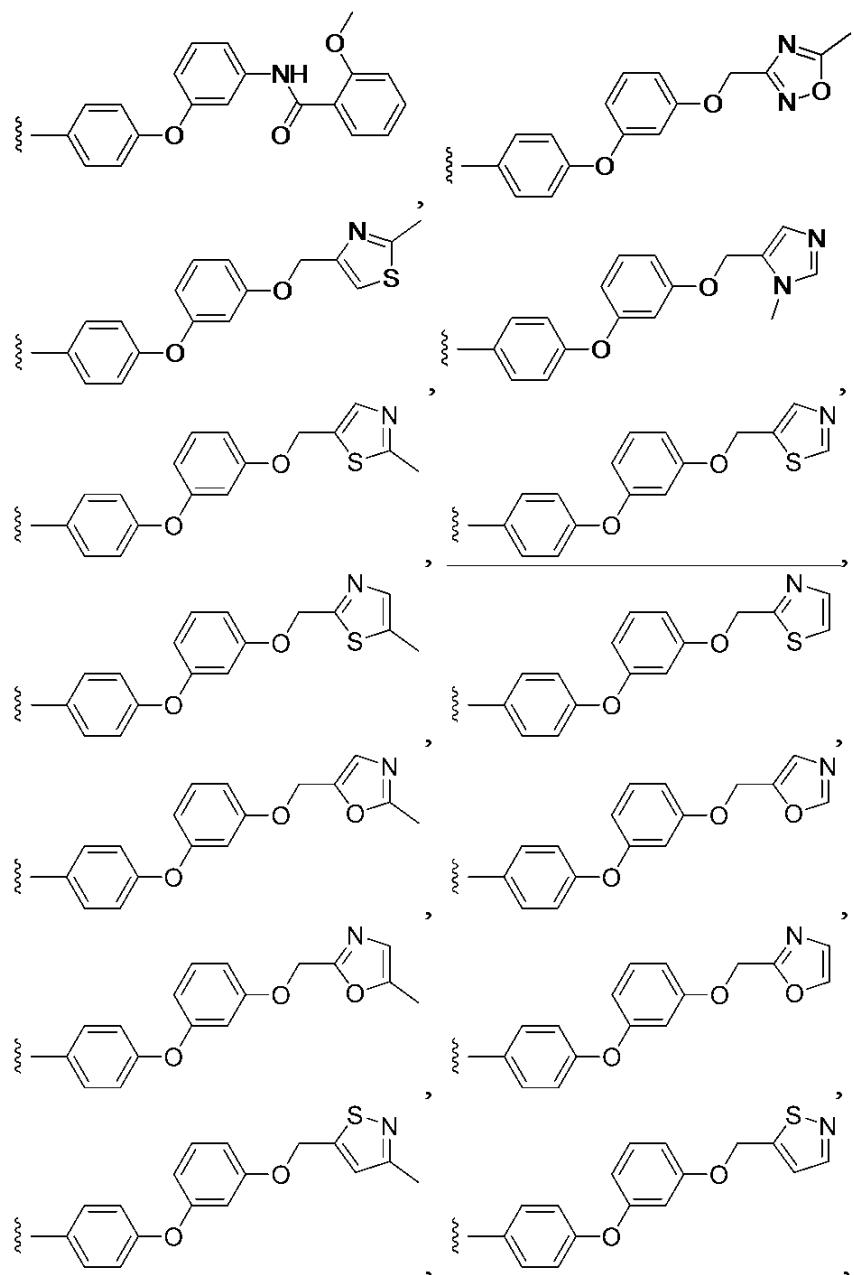
【化 6】



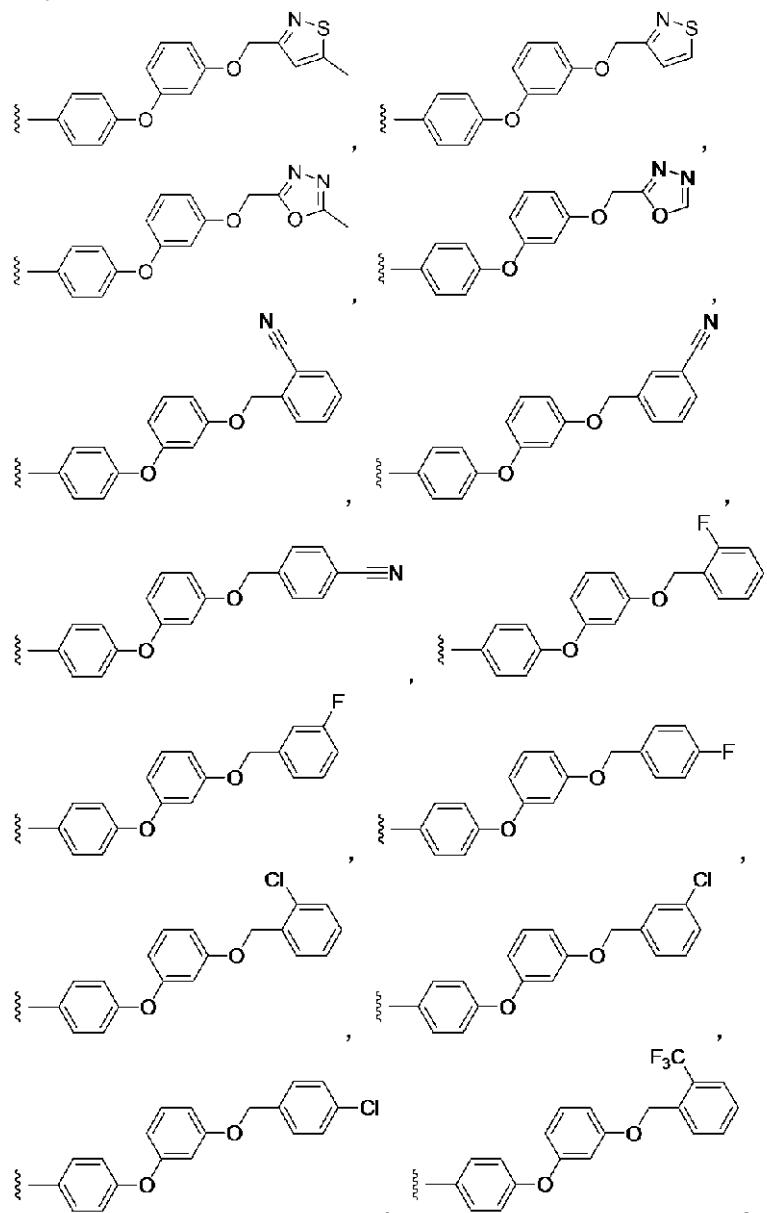
【化 7】



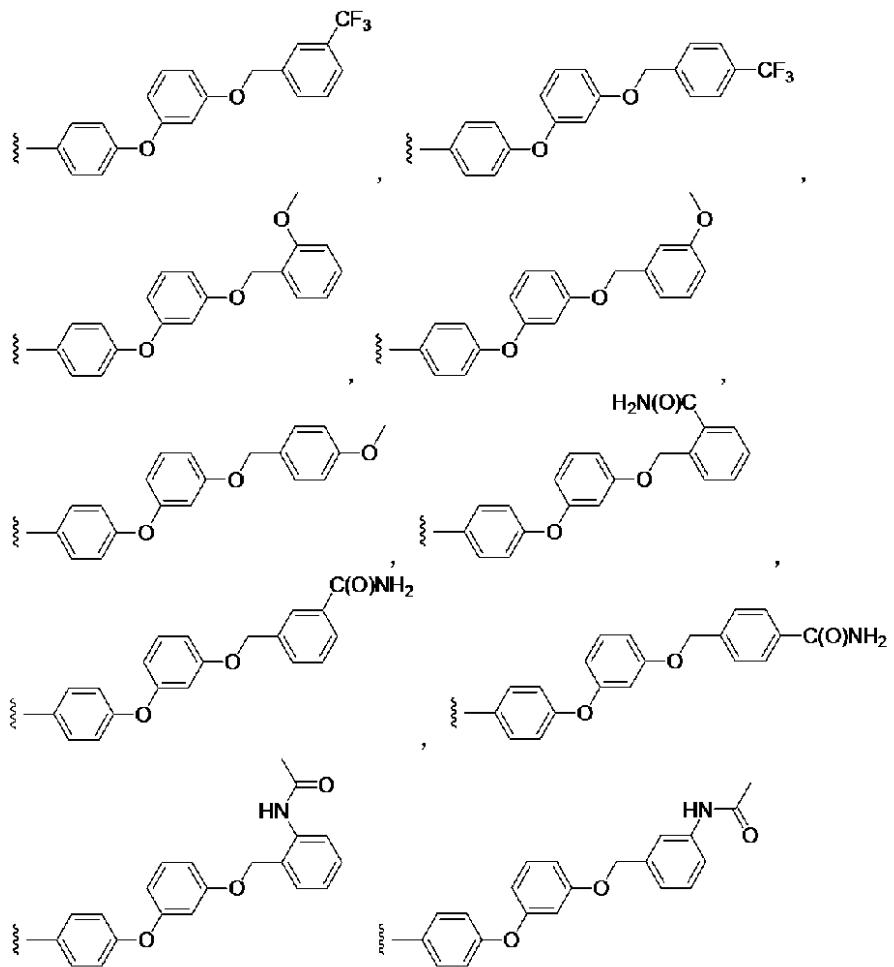
【化 8】



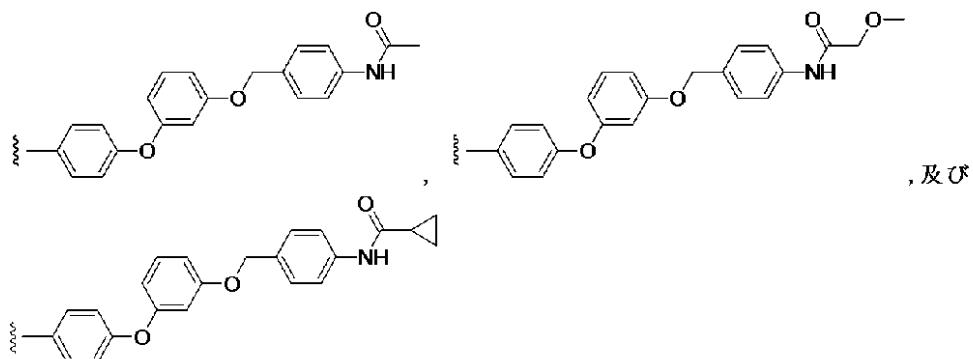
【化9】



【化 1 0】



【化 1 1】

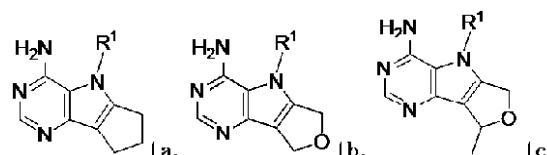


から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

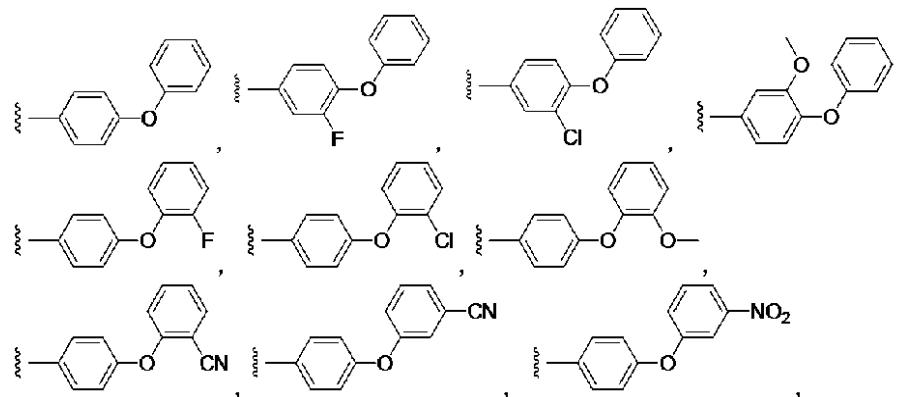
式 1 a、1 b 及び c :

【化 1 2】



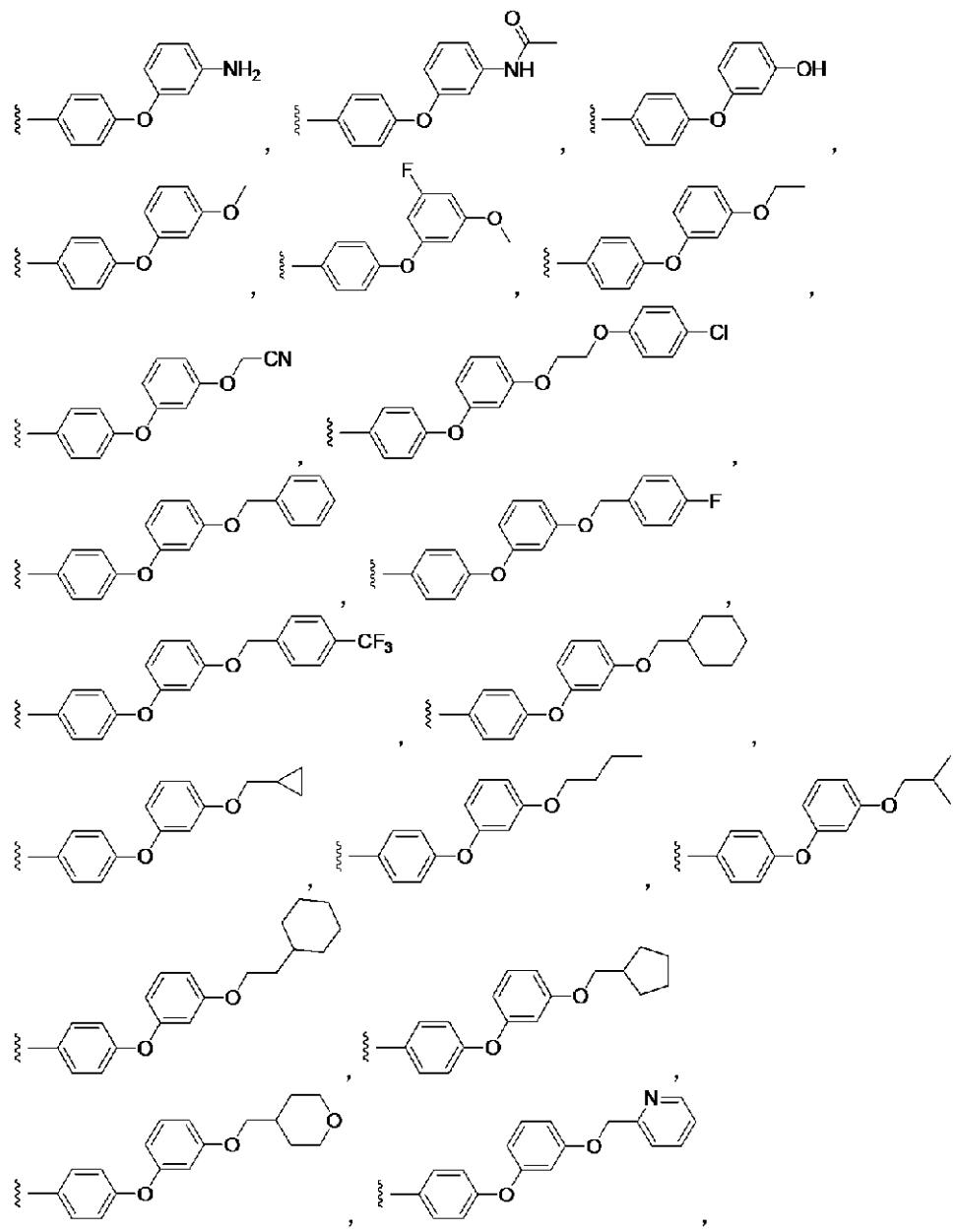
で表され、R¹が、

【化 1 3】



10

【化 1 4】

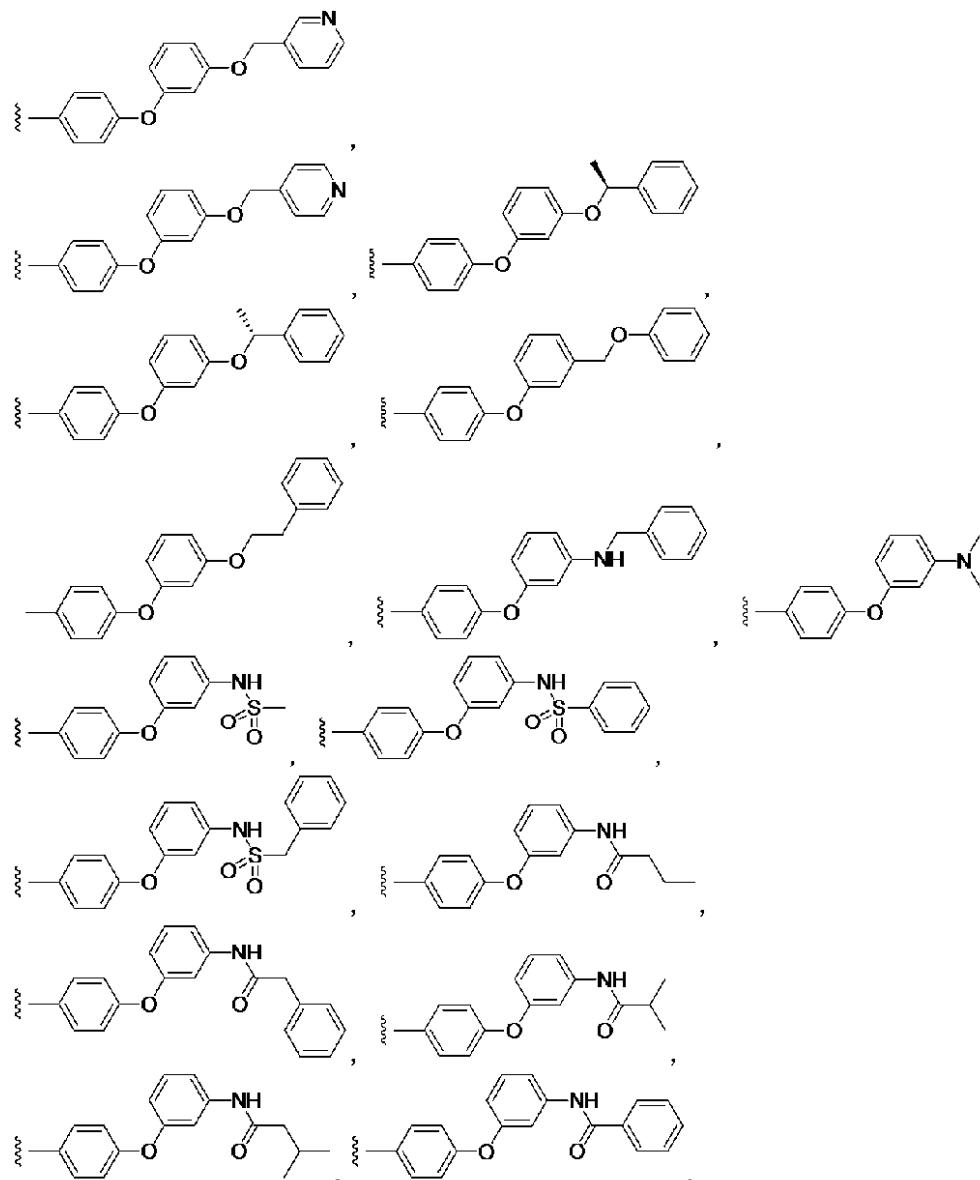


20

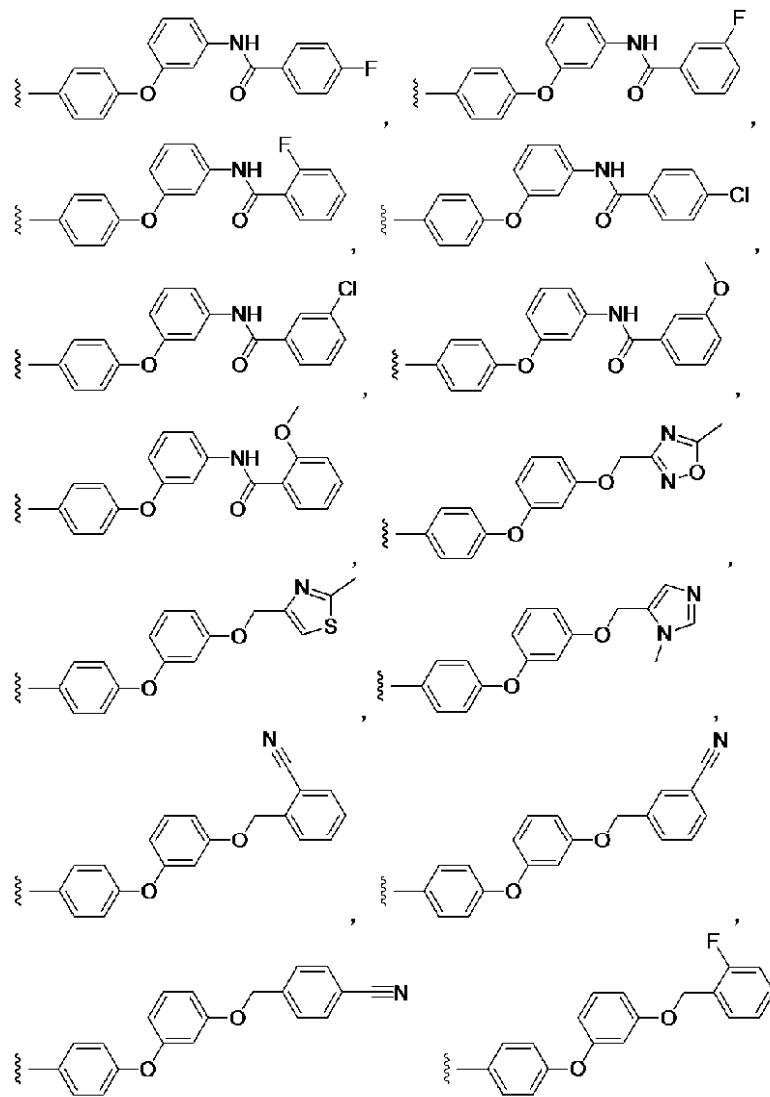
30

40

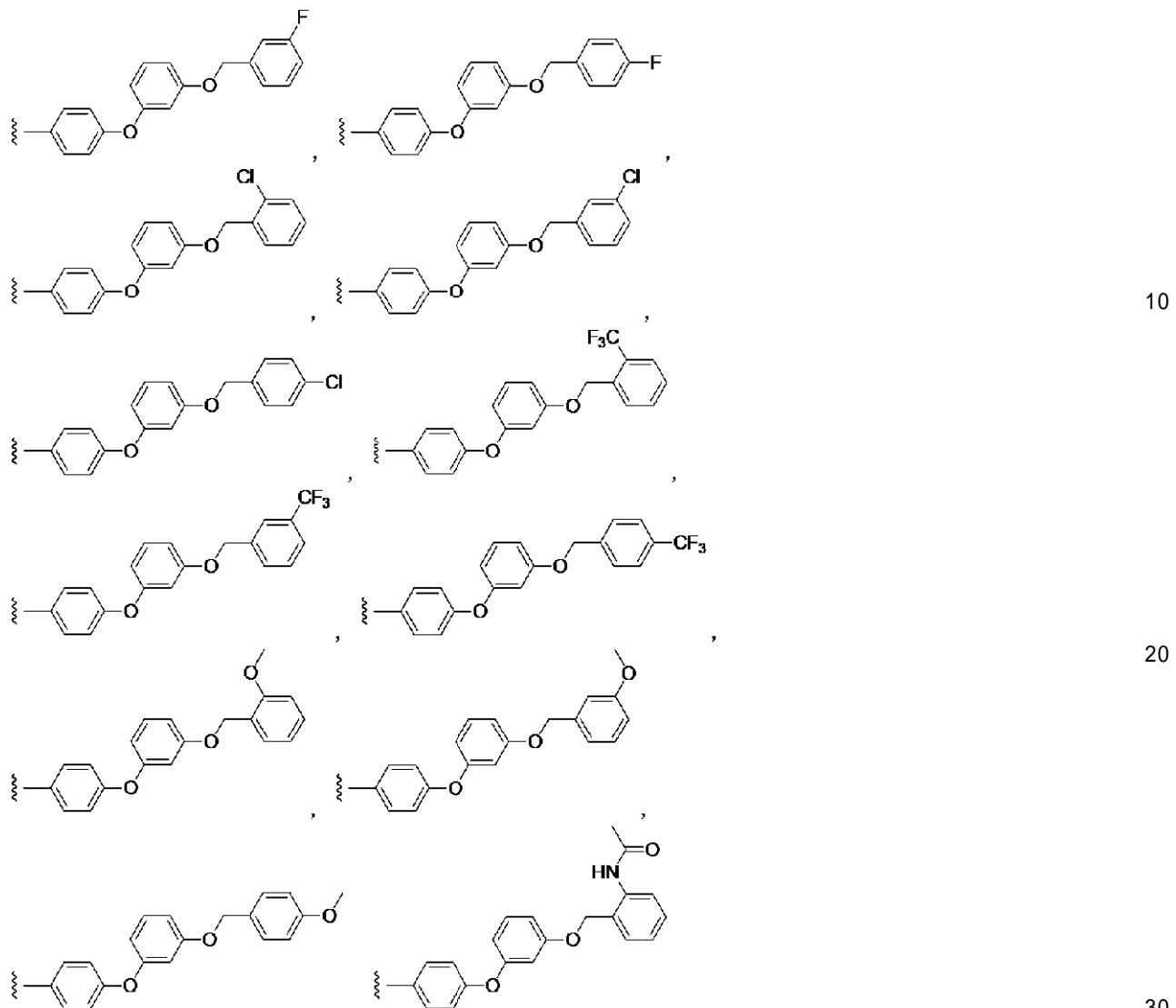
【化 15】



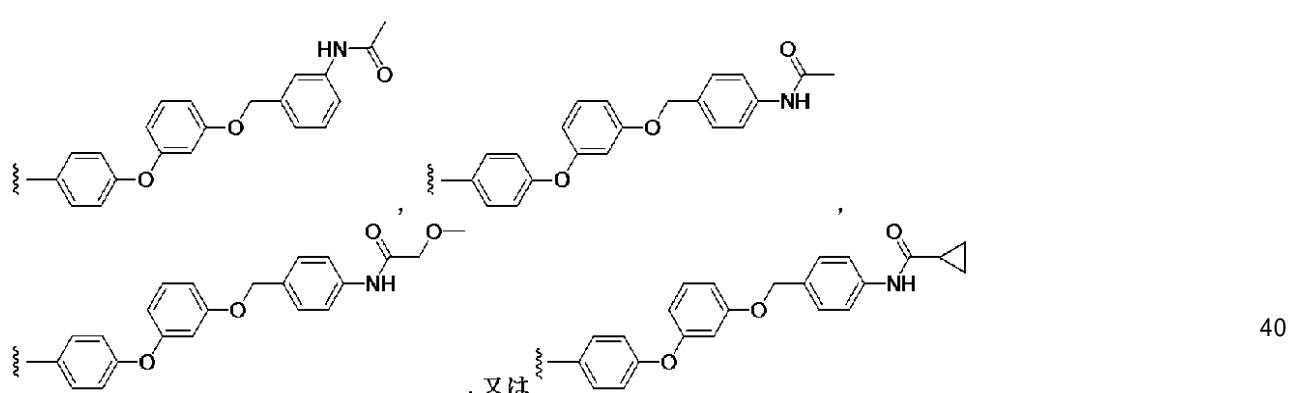
【化 16】



【化17】



【化18】

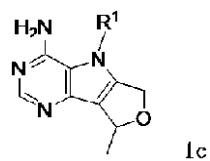


から成る群から選択される、請求項1-4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

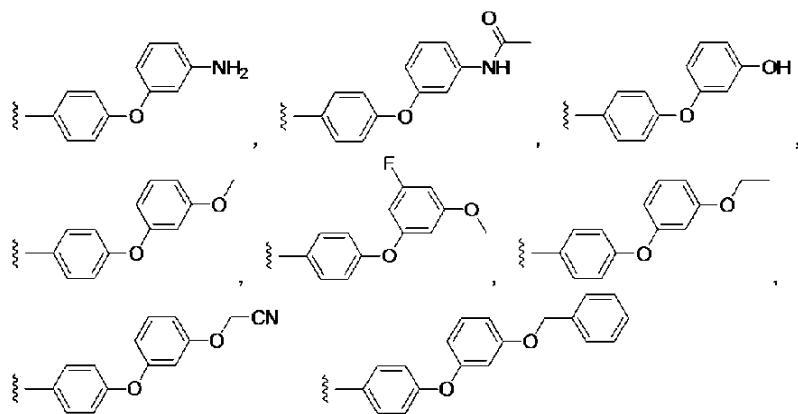
式1c：

【化 19】



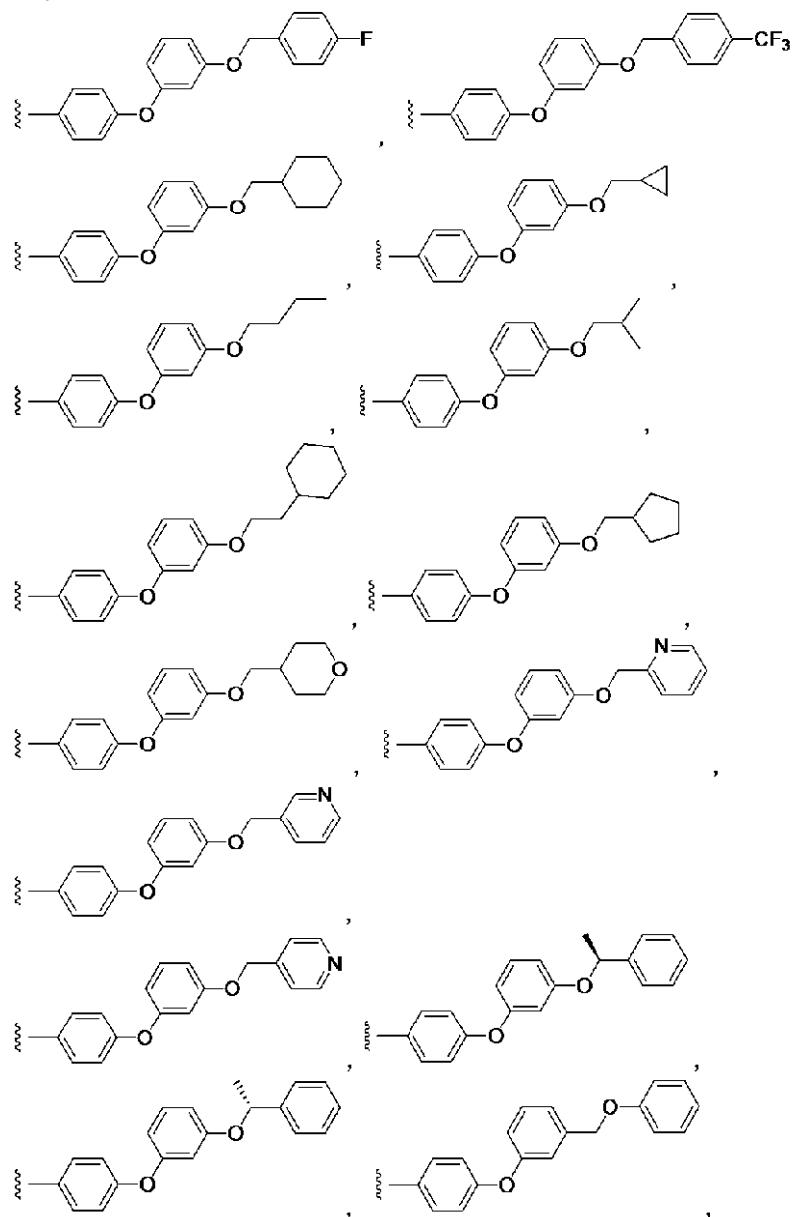
で表され、R¹が、

【化 20】



10

【化 21】

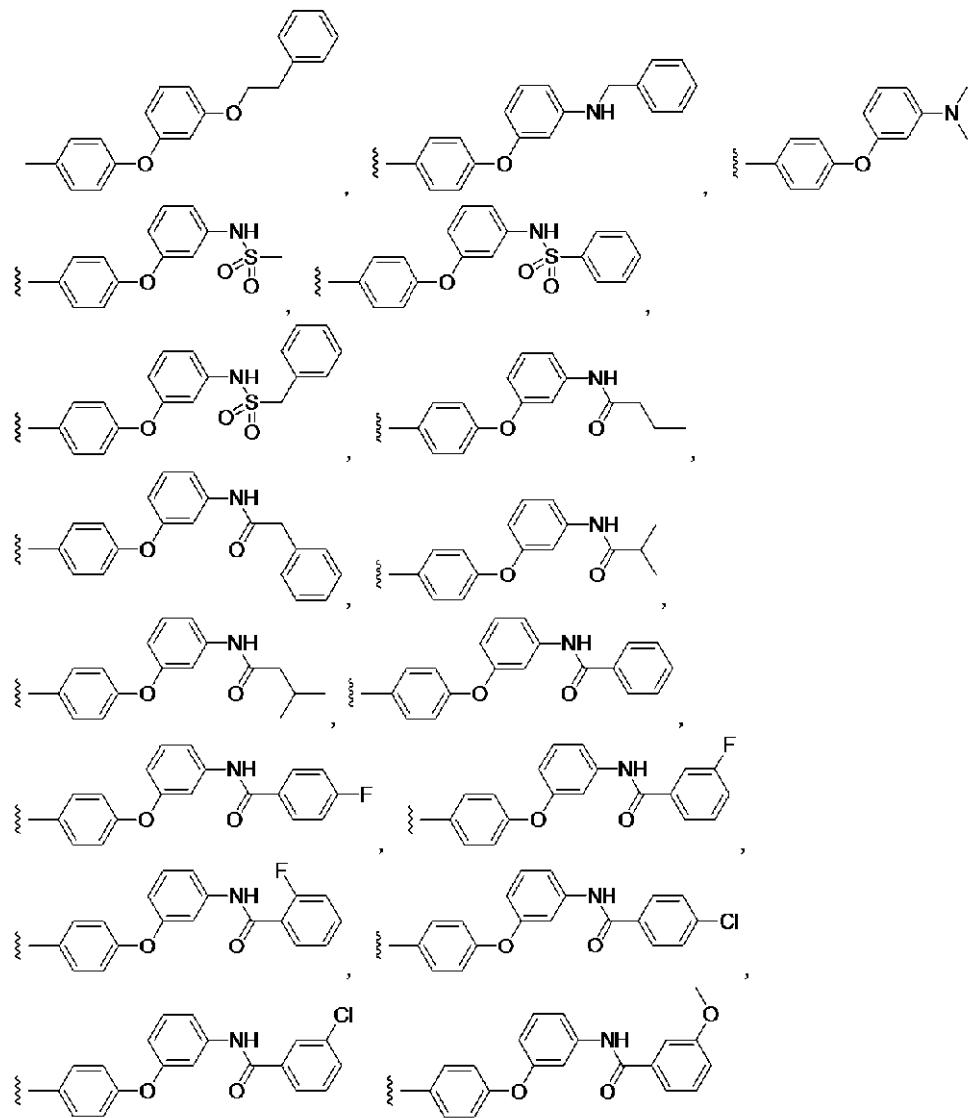


10

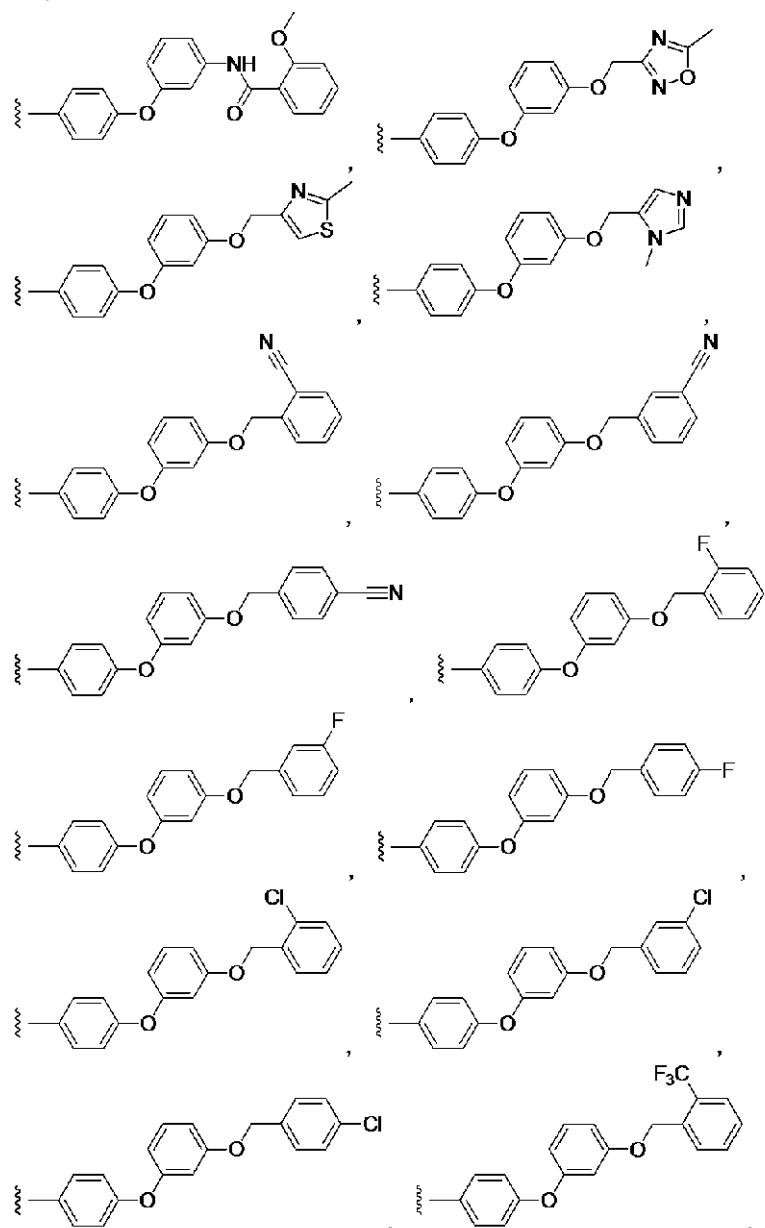
20

30

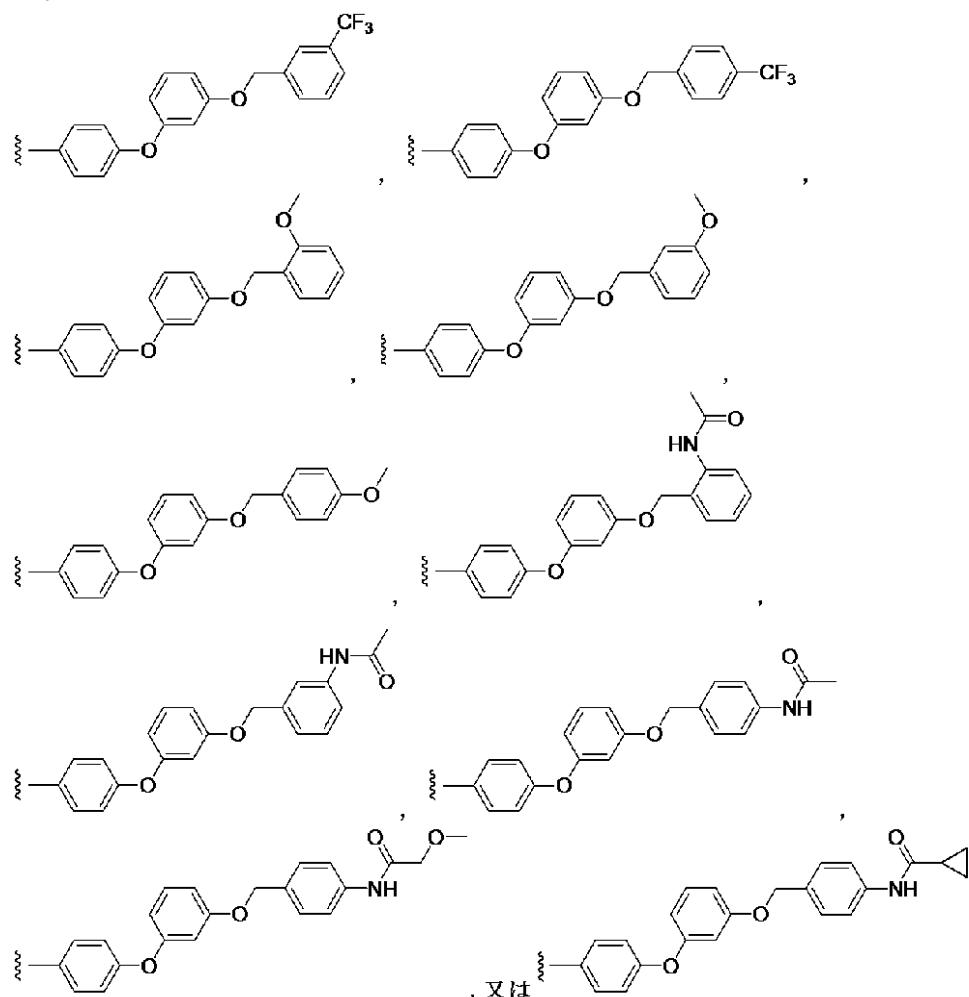
【化 2 2】



【化 2 3】



【化 24】



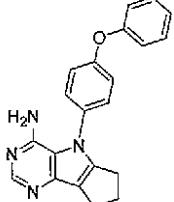
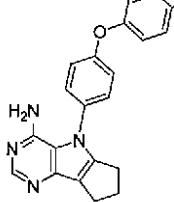
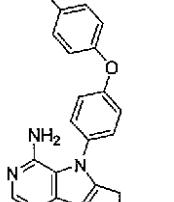
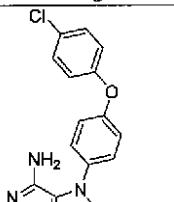
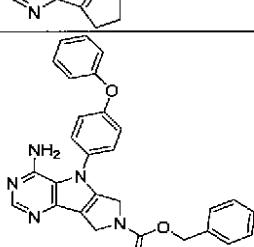
から成る群から選択される、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

化合物であって、

30

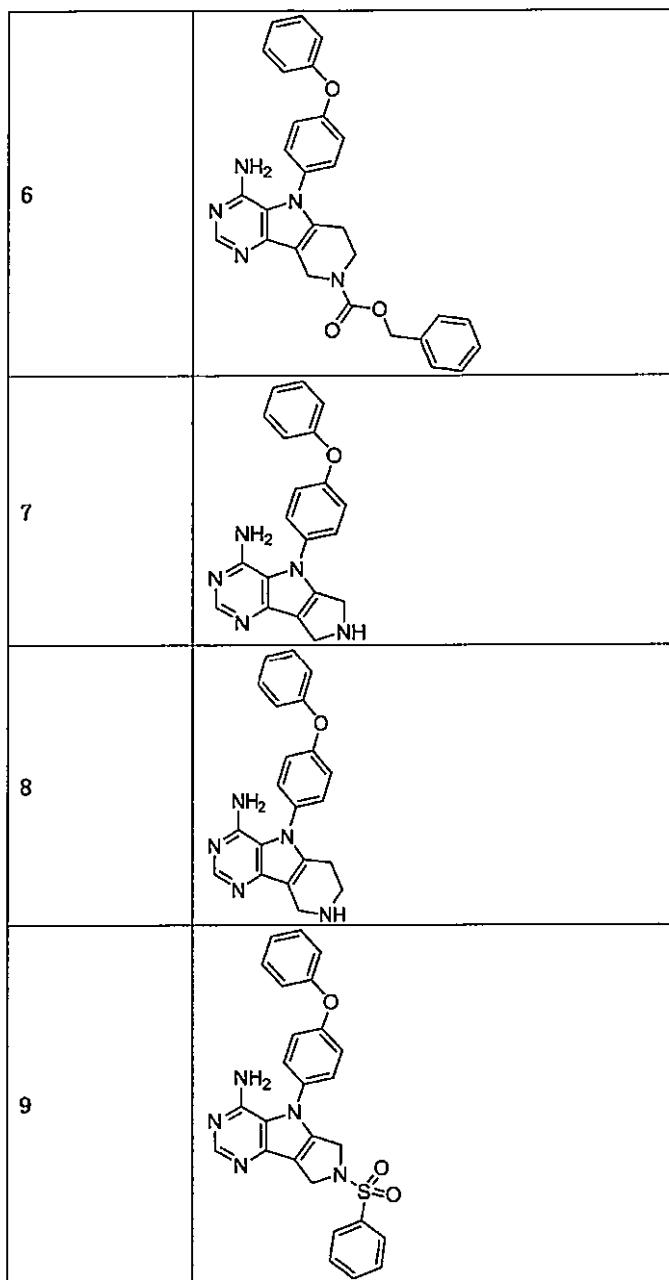
【化 25】

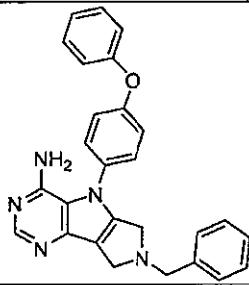
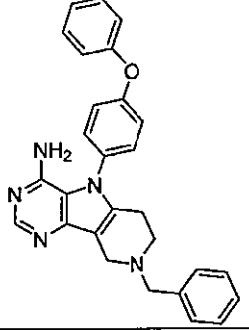
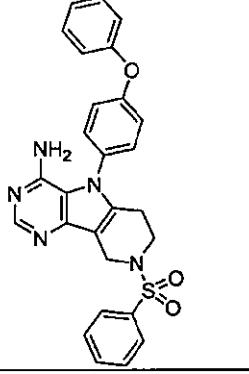
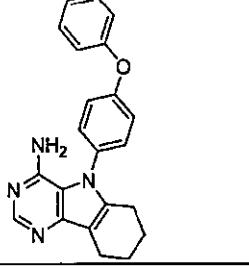
化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	

10

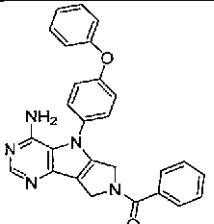
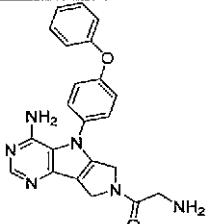
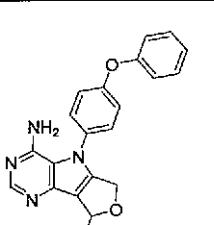
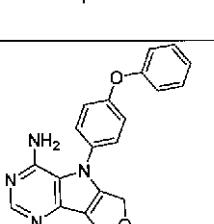
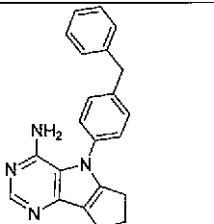
20

30



10		10
11		
12		20
13		30

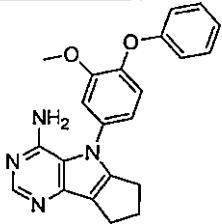
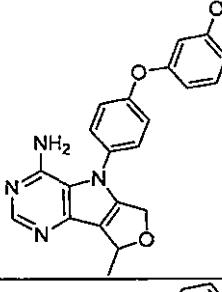
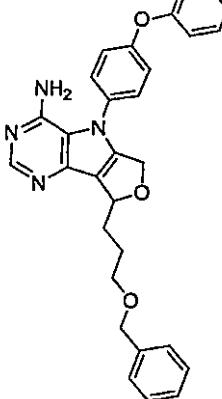
14		
15		10
16		20
17		30

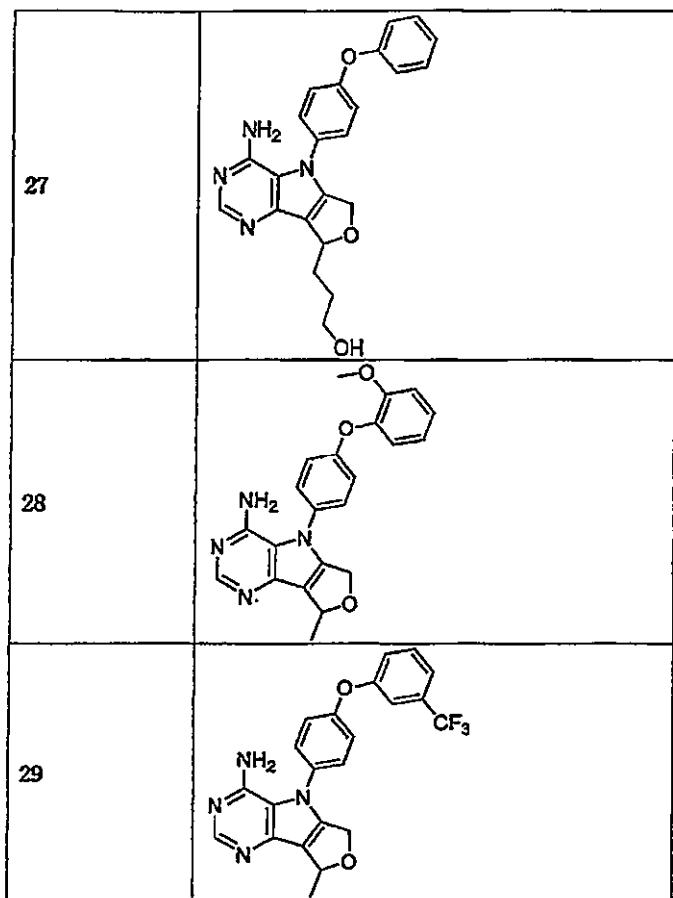
18	
19	
20	
21	
22	

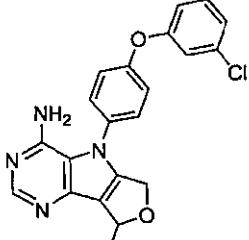
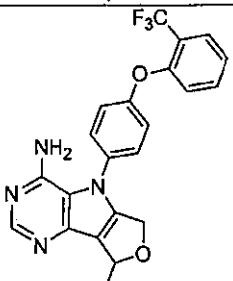
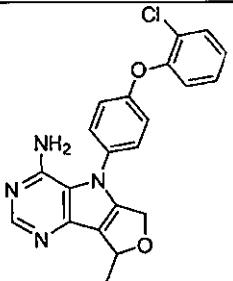
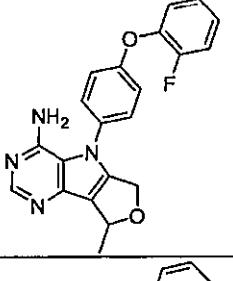
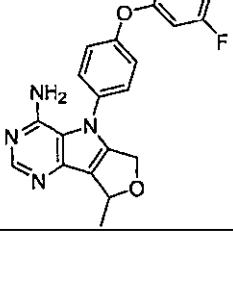
10

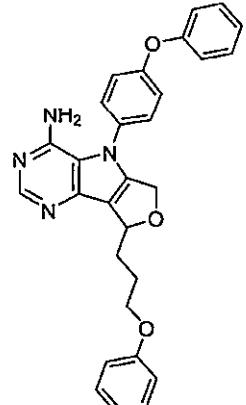
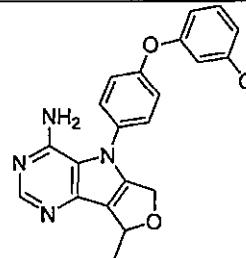
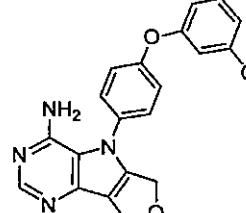
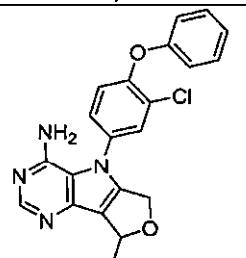
20

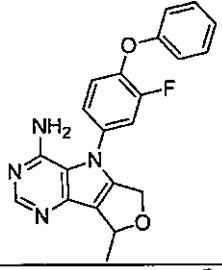
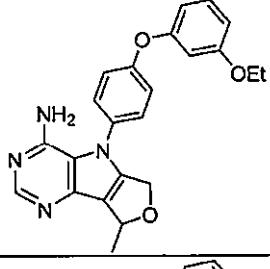
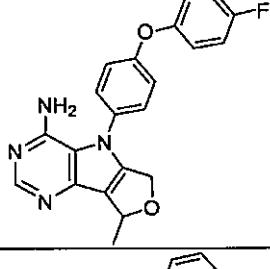
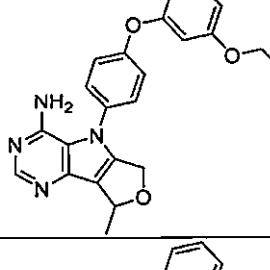
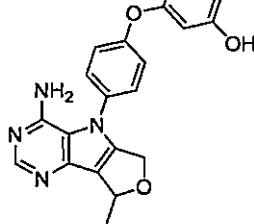
30

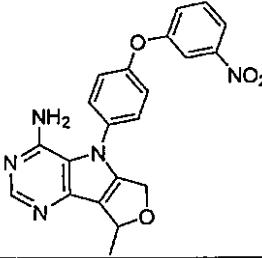
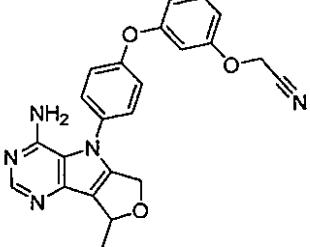
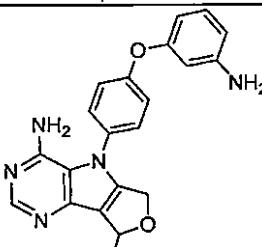
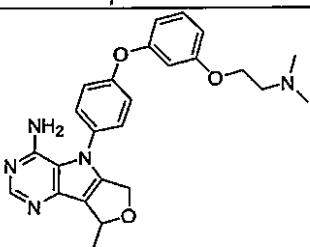
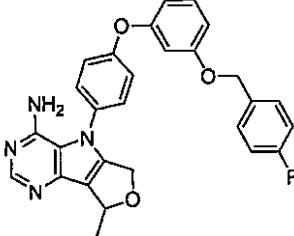
23		
24		10
25		20
26		30

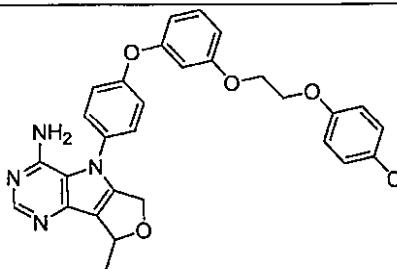
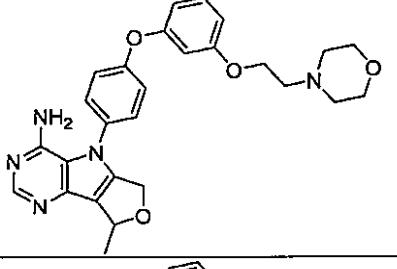
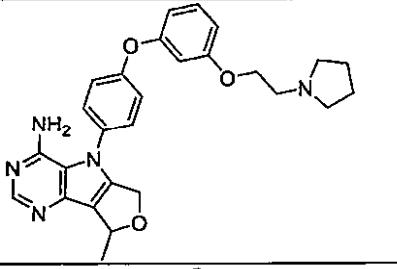
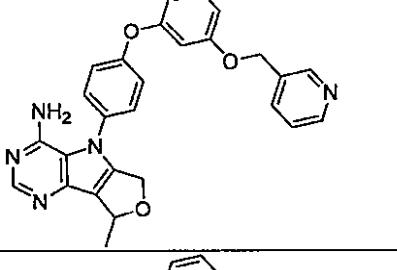
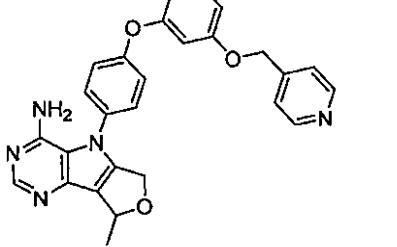


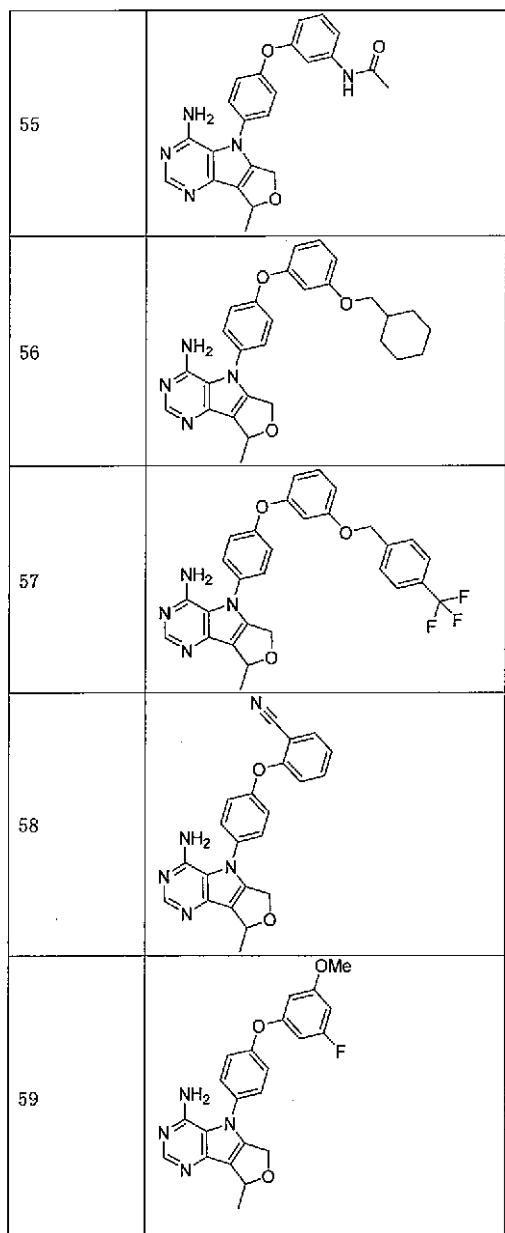
31		
32		10
33		20
34		30
35		40

36		10
37		20
38		
39		30

40		
41		10
42		20
43		
44		30

45		
46		10
47		20
48		
49		30

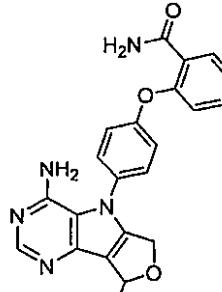
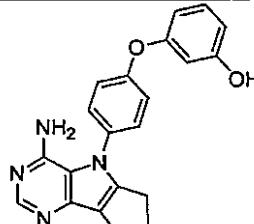
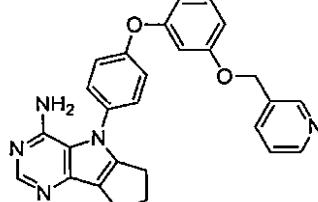
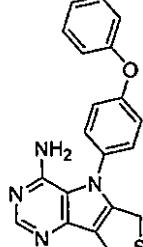
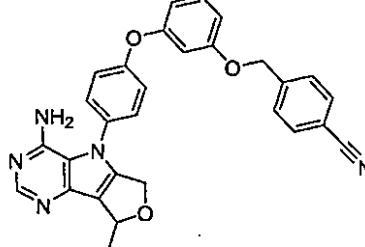
50		
51		10
52		20
53		
54		30

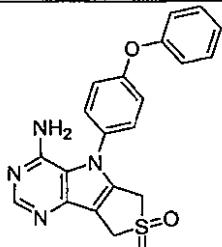
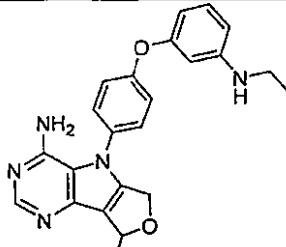
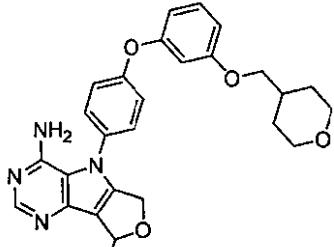
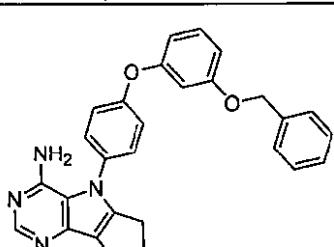
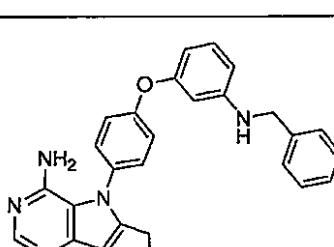


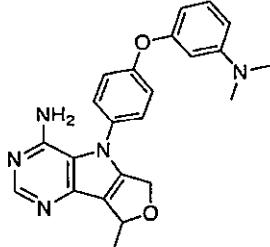
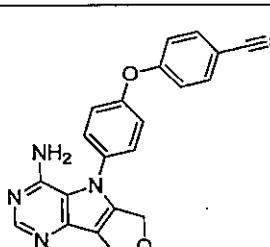
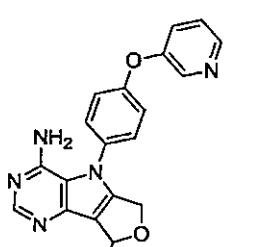
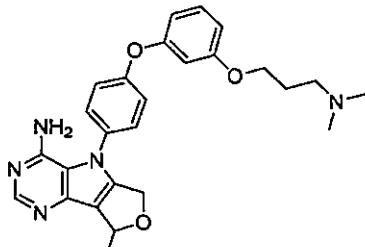
10

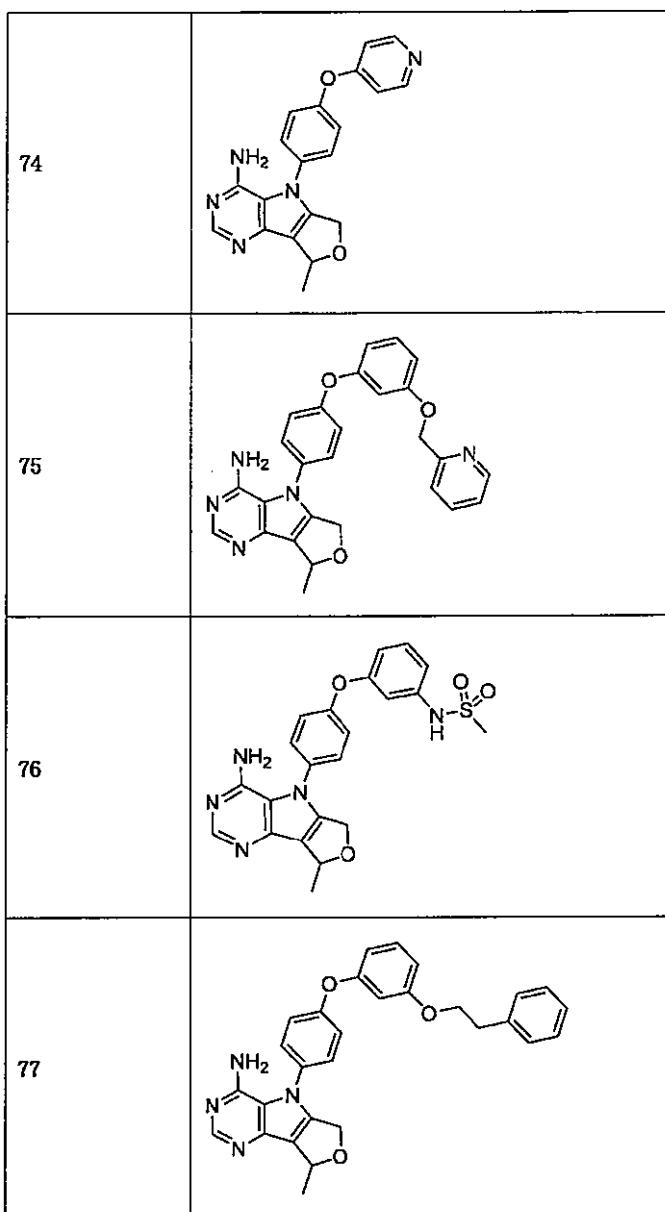
20

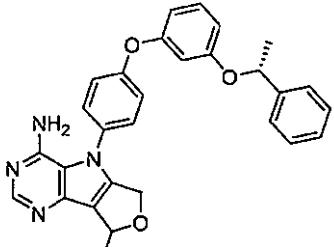
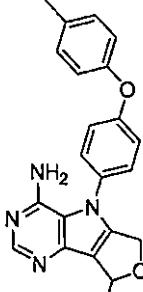
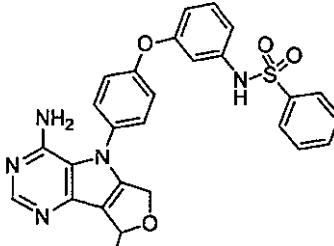
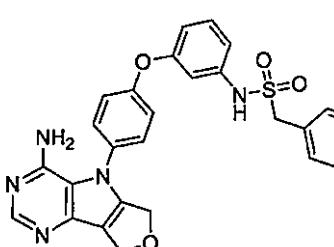
30

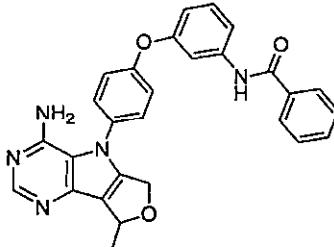
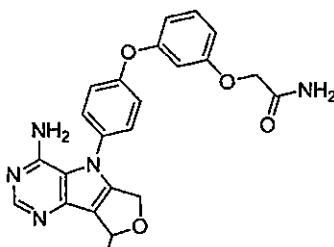
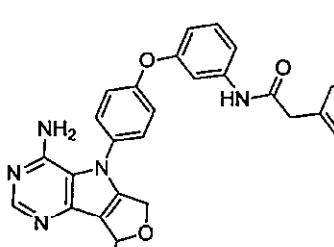
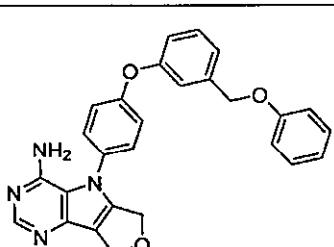
60		10
61		
62		20
63		
64		30

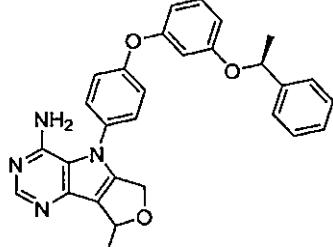
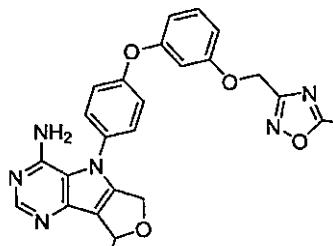
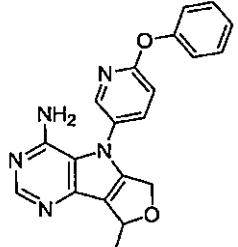
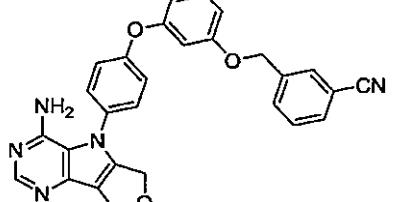
65		
66		10
67		20
68		30
69		40

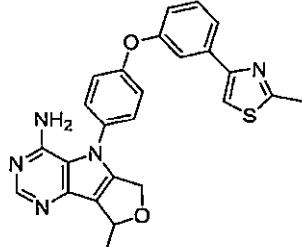
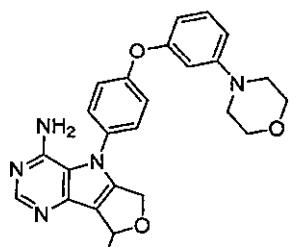
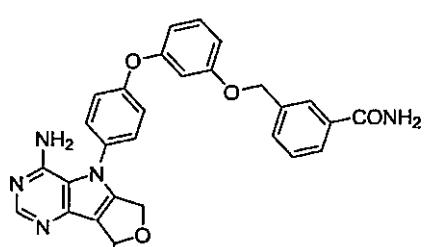
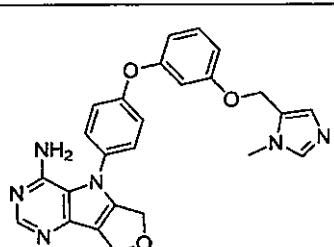
70		10
71		
72		20
73		30

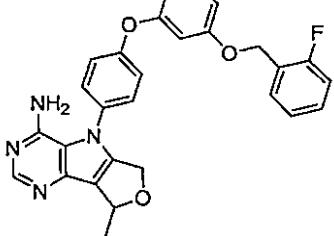
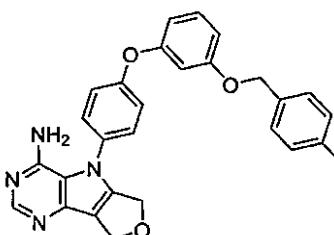
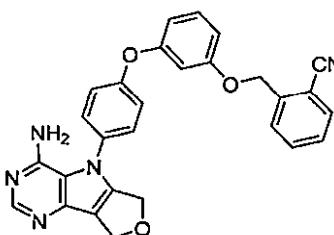
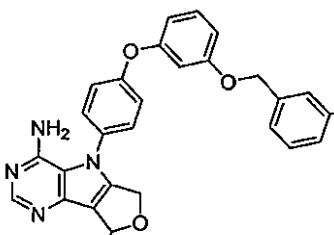


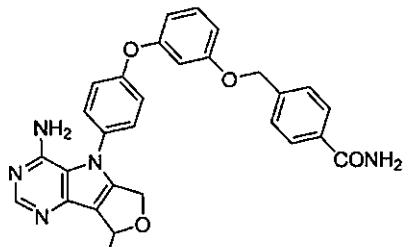
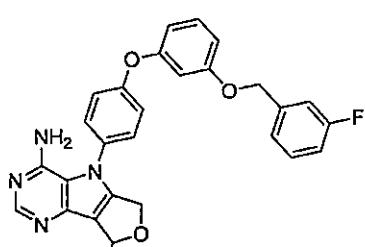
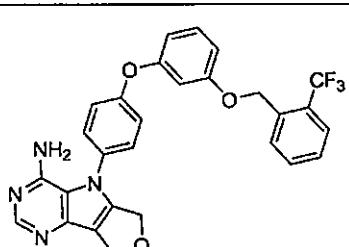
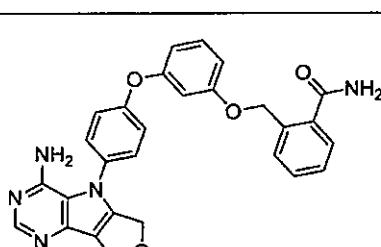
78		10
79		
80		20
81		30

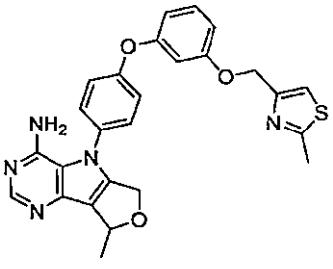
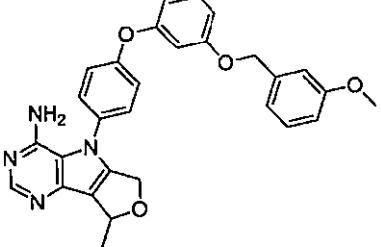
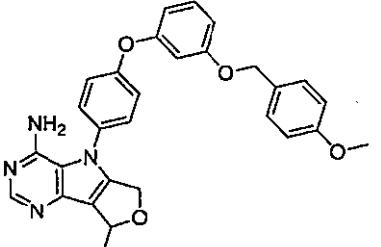
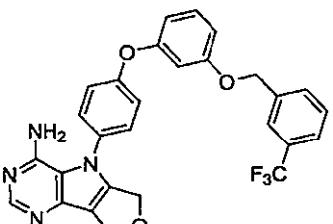
82		10
83		
84		20
85		30

86		10
87		
88		20
89		30

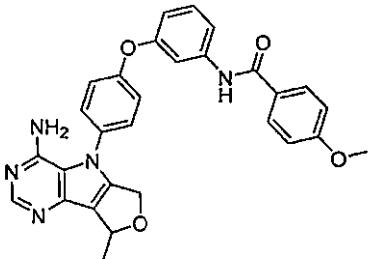
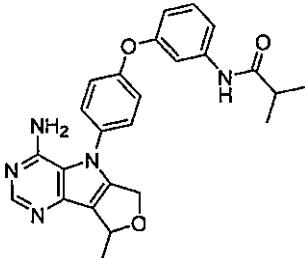
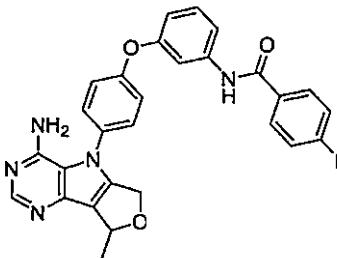
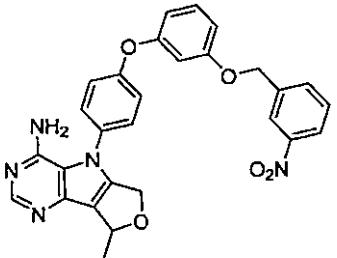
90		10
91		
92		20
93		30

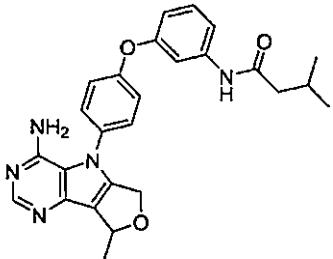
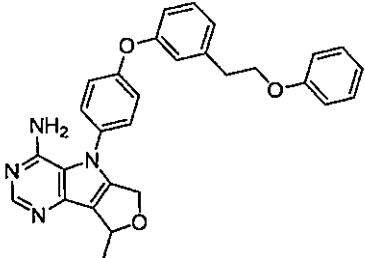
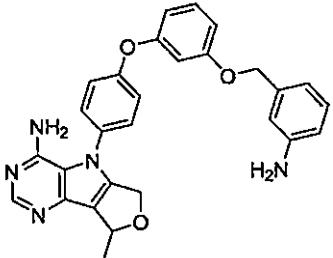
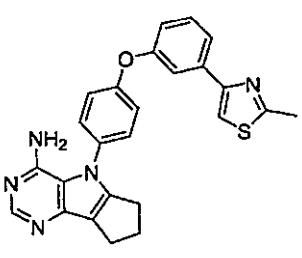
94		10
95		
96		20
97		30

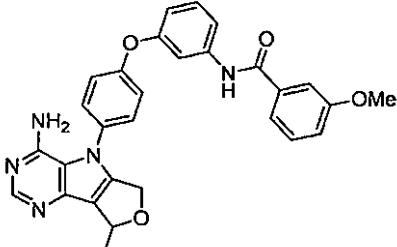
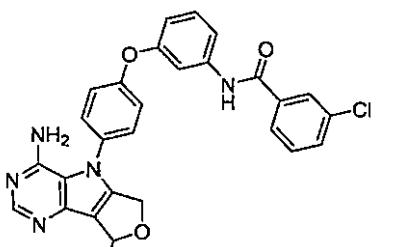
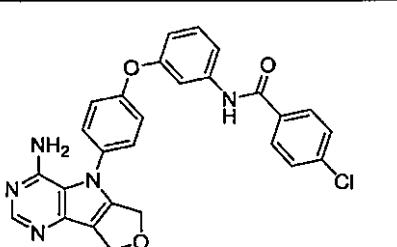
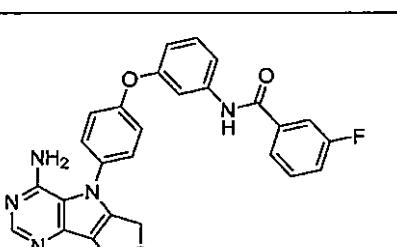
98		10
99		
100		20
101		30

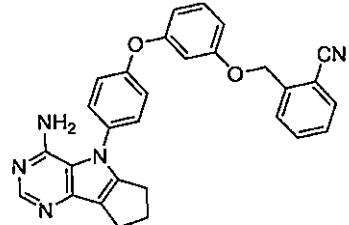
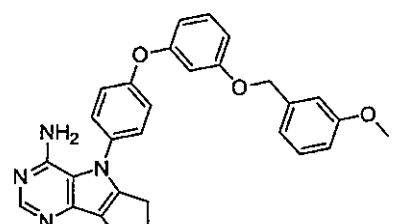
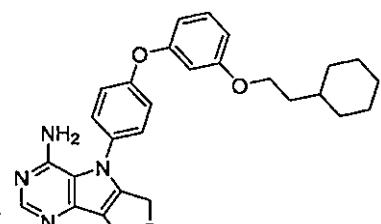
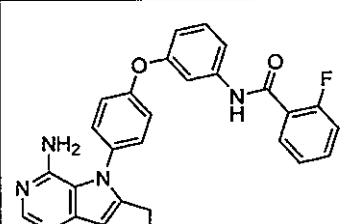
102		10
103		
104		20
105		30

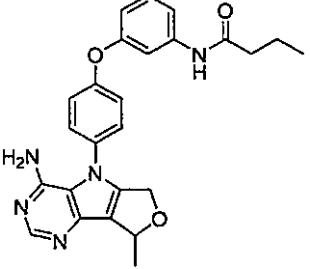
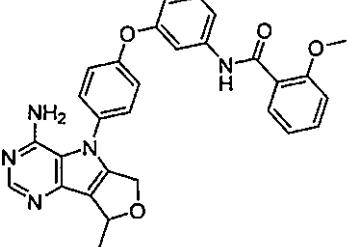
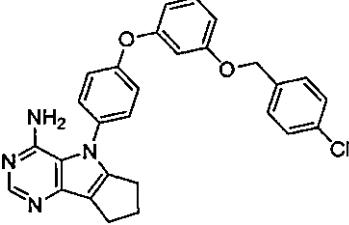
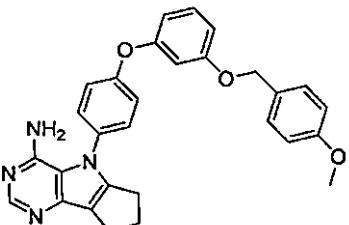
106		10
107		
108		20
109		30

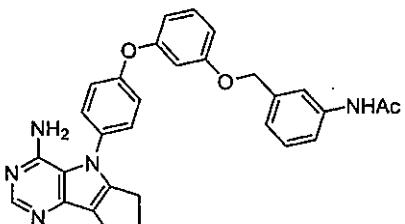
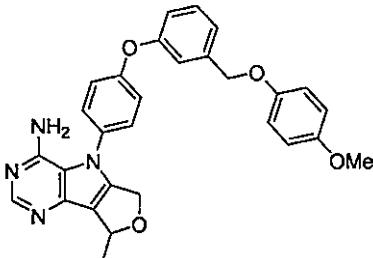
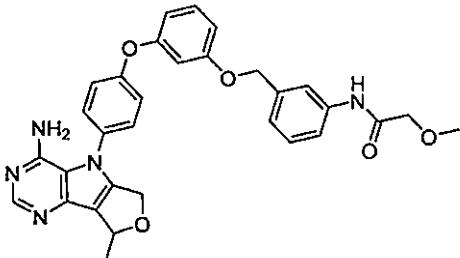
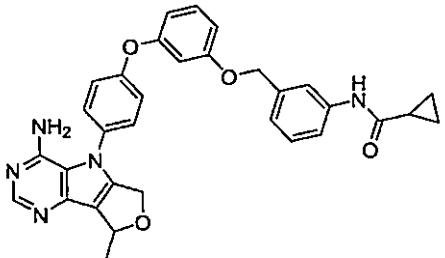
110		10
111		
112		20
113		30

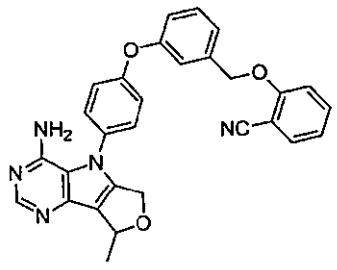
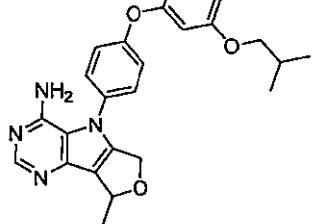
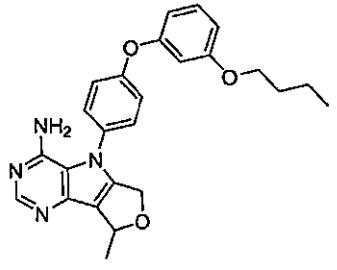
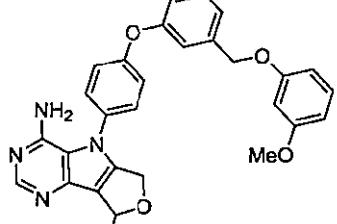
114		10
115		
116		20
117		30

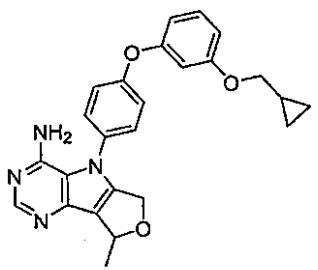
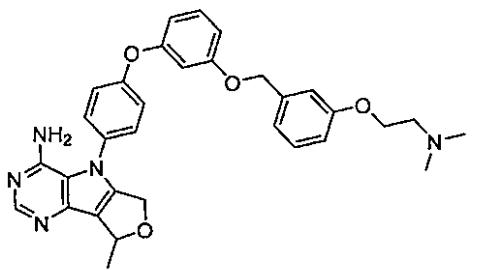
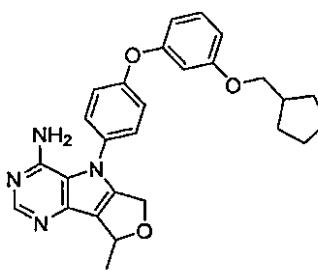
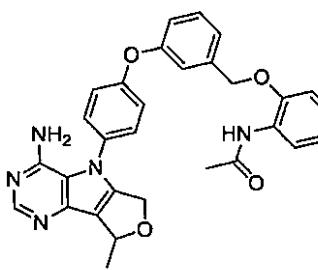
118		10
119		
120		20
121		30

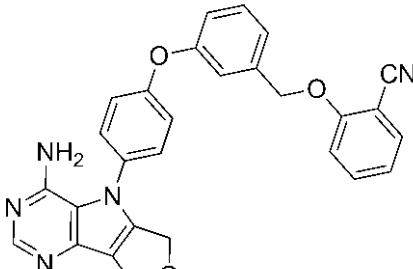
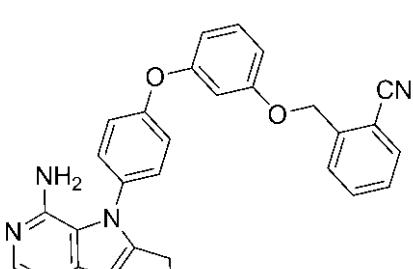
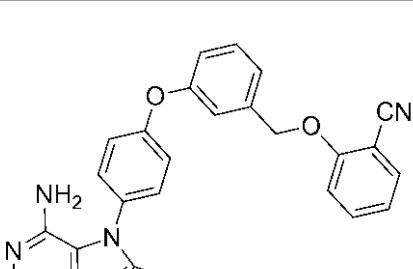
122		10
123		
124		20
125		30

126		10
127		
128		20
129		30

130		10
131		
132		20
133		30

134		
135		10
136		20
137		30

138		10
139		
140		20
141		30

<u>142</u>		10
<u>143</u>		20
<u>144</u>		30

から成る群から選択されることを特徴とする化合物。

【請求項 8】

化合物 1、20、21、23、24、28、29、31、32、33、34、35、37、39、40 及び 45 から成る群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

化合物 25、41、43、44、46、49、50、53、54、56、57、58、59、61、62、64、67、68、75、77、78、85、86、87、89、93、94、95、96、97、99、100、102、103、104、105、106、107、108、109、115、112、123、124、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、140、141、142、143 及び 144 から成る群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。 40

【請求項 10】

化合物 47、66、69、70、76、80、81、82、84、111、112、114、118、119、120、121、125、126 及び 127 から成る群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

医薬組成物であって、

請求項 1 - 10 のいずれかに記載の化合物と、

薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と、

を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 2】

標的キナーゼの阻害剤であって、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含むことを特徴とする阻害剤。

【請求項 1 3】

前記標的キナーゼが、Tec、Syk 及び Src キナーゼファミリーから成る群から選択される、請求項 1 2 に記載の阻害剤。

【請求項 1 4】

前記標的キナーゼが、Btk 及び Lck から成る群から選択される、請求項 1 2 に記載の阻害剤。

10

【請求項 1 5】

プローブであって、

請求項 1 - 9 のいずれかに記載の化合物と、

前記化合物用の検出可能なラベル又はアフィニティタグとを含む、ことを特徴とするプローブ。

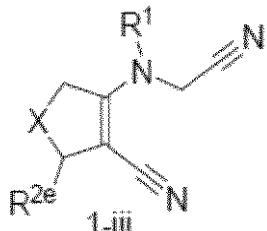
【請求項 1 6】

前記検出可能なラベルが、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位体含有部分及びビオチンから成る群から選択される、請求項 1 5 に記載のプローブ。

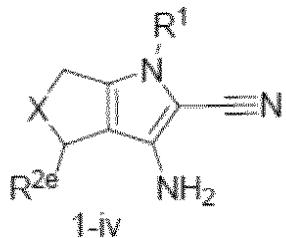
【請求項 1 7】

式 1 - v の化合物を調製する方法であって、

(a) 次式、

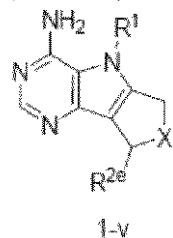


で示される中間体 1 - i ii を塩基で処理することによって、以下の式 1 - iv ,



で示される中間体 1 - i v を得て、

(b) 中間体 1 - i v をアルコールのホルムアミンアセテートで処理することによって式 1 - v 、



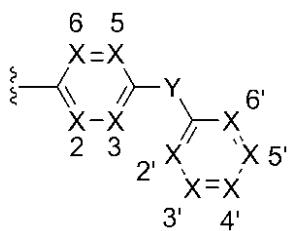
で示される化合物を得る工程を含むことを特徴とする方法。

(上記式中、X は、CH₂、O、S(O)n、NR⁶ から選択され、n は、0 - 2 の整数であり、

40

50

R^1 は、



であり、

Yは、O又はCH₂から選択され、

X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 、 $X^{4'}$ 、 $X^{5'}$ 、 $X^{6'}$ は独立してCR及びNから選択され、

各 R は、独立して水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR³、-OC(O)R³、-OC(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-S(O)_nR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR²C(O)R³、-NR²S(O)_nR³、-NR²C(O)NR⁴R⁵、-NR²S(O)₂NR⁴R⁵、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^{2e} は、独立して水素又はアルキルから選択され、

R³は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

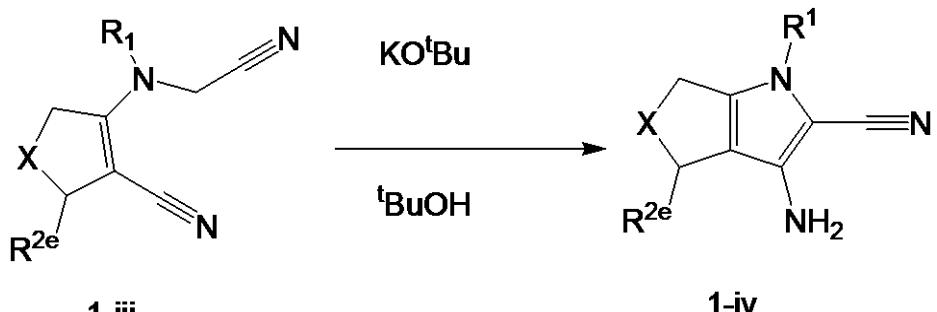
R^4 及び R^5 は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、あるいは R^4 及び R^5 を縮合させて 3 - 8 員のヘテロシクリル環系を形成することができ、

R⁶は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-S(O)₂R⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(S)NR⁴R⁵から選択される。)

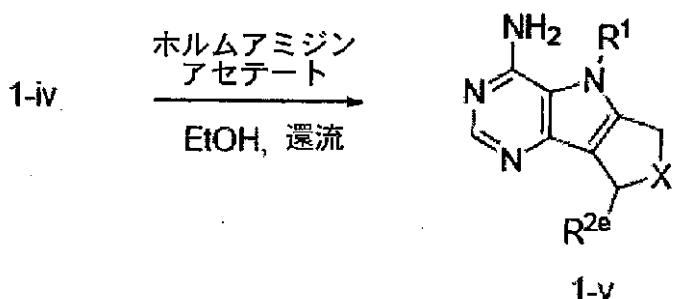
【請求項 1 8】

以下の工程、

(a)



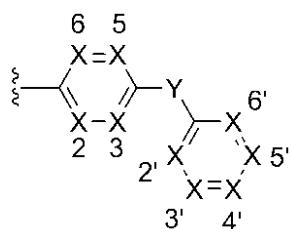
(b)



10

(上記式中、Xは、 CH_2 、O、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 NR^6 から選択され、
 n は、0 - 2の整数であり、

R^1 は、



20

であり、

Yは、O又は CH_2 から選択され、

X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 $\text{X}^{2'}$ 、 $\text{X}^{3'}$ 、 $\text{X}^{4'}$ 、 $\text{X}^{5'}$ 、 $\text{X}^{6'}$ は独立してCR及びNから選択され、

各Rは、独立して水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC(O)R}^3$ 、 $-\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S(O)}_n\text{R}^3$ 、 $-\text{C(O)R}^3$ 、 $-\text{C(O)OR}^3$ 、 $-\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^2\text{C(O)R}^3$ 、 $-\text{NR}^2\text{S(O)}_n\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^2\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^2\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^{2e} は、独立して水素又はアルキルから選択され、

R^3 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^4 及び R^5 は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、あるいは R^4 及び R^5 を縮合させて3 - 8員のヘテロシクリル環系を形成することができ、

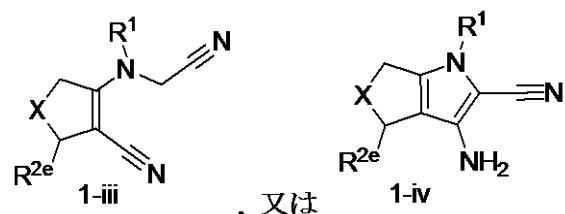
R^6 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C(O)R}^4$ 、 $-\text{C(O)OR}^4$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C(S)NR}^4\text{R}^5$ から選択される。)

30

を含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

以下の式、

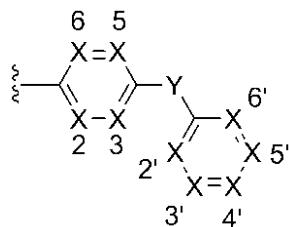


40

50

(上記式中、Xは、 CH_2 、O、 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 NR^6 から選択され、nは、0-2の整数であり、

R^1 は、



10

であり、

Yは、O又は CH_2 から選択され、

X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 $\text{X}^{2'}$ 、 $\text{X}^{3'}$ 、 $\text{X}^{4'}$ 、 $\text{X}^{5'}$ 、 $\text{X}^{6'}$ は独立してCR及びNから選択され、

各Rは、独立して水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR³、-OC(O)R³、-OC(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-S(O)_nR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR²C(O)R³、-NR²S(O)_nR³、-NR²C(O)NR⁴R⁵、-NR²S(O)₂NR⁴R⁵、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され、
R²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル
、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^{2e}は、独立して水素又はアルキルから選択され、

R³は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル
、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R⁴及びR⁵は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、あるいはR⁴及びR⁵を縮合させて3-8員のヘテロシクリル環系を形成することができ、

R⁶は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル
、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-S(O)₂R⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(S)NR⁴R⁵から選択される。)

20

で表されることを特徴とする中間体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タンパク質キナーゼ阻害剤の新規なファミリーに関する。特に、本発明は、Tec及びSrcタンパク質キナーゼファミリー、より詳細にはBtk及びLckのメンバーの阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

40

タンパク質キナーゼは、真核生物における大きな細胞内及び膜貫通シグナル伝達タンパク質群である。これらの酵素は、ATPからの末端(ガンマ)リン酸塩の標的タンパク質の特定のアミノ酸残基への移動に関与している。標的タンパク質における特定のチロシン、セリン又はスレオニンアミノ酸残基のリン酸化によりその活性が変化し、これが細胞でのシグナル伝達及び代謝における大きな変化につながる。タンパク質キナーゼは、細胞膜、サイトゾル、細胞小器官、例えば核に見られ、また代謝、細胞の増殖及び分裂、細胞のシグナル伝達、免疫応答の調節並びにアポトーシスを含めた複数の細胞機能の仲介に関与している。受容体チロシンキナーゼは、細胞外の合図に応答して細胞内シグナル伝達カスケードを活性化する、タンパク質チロシンキナーゼ活性を有する大きな細胞表面受容体ファミリーである(Plowman et al. (1994) DN&P, 7(6):33

50

4 - 3 3 9)。

【 0 0 0 3 】

様々なタンパク質キナーゼの異常な活性化又は過剰な発現は、良性及び悪性の増殖、過剰な血管新生を特徴とする複数の疾患及び障害、また免疫系の不適当な活性化の結果としての疾患のメカニズムに関わっている。このため、選択されたキナーゼ又はキナーゼファミリーの阻害剤は、がん、自己免疫疾患及び炎症状態の治療に有用であると期待されていて、これらには、以下に限定するものではないが、固形腫瘍、血液系腫瘍、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ぶどう膜炎、冠動脈管障害、全身性硬化症、アテローム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶反応、アレルギー、皮膚筋炎、天疱瘡等が含まれる。疾患を緩和させるにあたって標的とすることができるキナーゼの例には、受容体チロシンキナーゼ、例えば血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R)、血管内皮増殖因子受容体 (V E G F R) ファミリー及び細胞内タンパク質のメンバー、例えば S y k 、 S R C 及び T e c キナーゼファミリーのメンバーが含まれる。
10

【 0 0 0 4 】

T e c キナーゼは、全てがではないが主に造血細胞で発現される非受容体型チロシンキナーゼである (Bradshaw J M . C e l l S i g n a l . 2 0 1 0 , 2 2 : 1 1 7 5 - 8 4)。この T e c ファミリーには、 T e c 、ブルトン型チロシンキナーゼ (B t k)、誘導性 T 細胞キナーゼ (I t k)、静止リンパ球キナーゼ (R l k / T x k) 及び骨髄発現キナーゼ (B m x / E t k) が含まれる。 B t k は、 B 細胞受容体シグナル伝達に重要な T e c ファミリー-キナーゼである。 B t k は S r c ファミリー-キナーゼで活性化され、 P L C ガンマをリン酸化し、これが B 細胞の機能及び生存に影響する。加えて、 B t k は、マクロファージ、マスト細胞及び好中球による免疫複合体の認識に応答してのシグナル伝達において重要である。 B t k を阻害することはまた、リンパ腫細胞の生存において重要であり (Herman , S E M . B l o o d 2 0 1 1 , 1 1 7 : 6 2 8 7 - 6 2 8 9)、 B t k の阻害がリンパ腫の治療に有用になり得ることを示唆している。このため、 B t k 及び関連するキナーゼの阻害剤は、抗炎症剤、また抗がん剤として極めて興味深い。
20

【 0 0 0 5 】

c S R C は、 L y n 、 F y n 、 L c k 、 H c k 、 F g r 、 B l k 、 S y k 、 Y r k 及び Y e s を含むチロシンキナーゼの S R C ファミリーの原型メンバーである。 c S R C はがんに関係するシグナル伝達経路に深く関わっていて、ヒトの悪性腫瘍で過剰発現することが多い (Kim L C , Song L , Ha aura E B . N a t R e v C l i n O n c o l . 2 0 0 9 6 (1 0) : 5 8 7 - 9)。細胞接着、遊走及び骨リモデリングにおける c S R C の役割は、骨転移の発生及び進行におけるこのキナーゼの関与を強く示している。 c S R C は増殖因子受容体チロシンキナーゼの下流でのシグナル伝達にも関与し、また細胞周期進行を制御し、これは c S R C の阻害ががん細胞の増殖に強い影響を与えることを示唆している。加えて、 S R C ファミリーのメンバーの阻害は、免疫機能を調節するように設計された治療において有用になり得る。 L c k を含めた S R C ファミリーのメンバーは、サイトカインの放出、生存及び増殖が結果として起きる遺伝子制御の諸現象につながる T 細胞受容体シグナル伝達を制御する。このため、 L c k の阻害剤が、移植片拒絶反応及び T 細胞媒介性自己免疫疾患における応用の可能性を持った免疫抑制剤として熱心に探し求められている (Martin et al . E x p e r t O p i n T h e r P a t . 2 0 1 0 , 2 0 : 1 5 7 3 - 9 3)。
30
40

【 0 0 0 6 】

小分子阻害剤を使用したキナーゼの阻害は成功裡に、ヒトの病態の治療に使用する幾つかの認可治療薬の誕生につながった。本明細書において、発明者は、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーを開示する。更に、発明者は、化合物の置換における変更がキナーゼの選択性、ひいてはその剤の生物学的機能に影響し得ることを実証する。

【 発明の概要 】

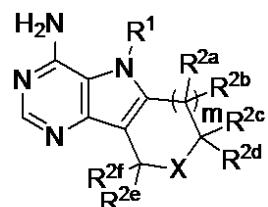
【 0 0 0 7 】

本発明は、キナーゼ阻害剤の新規なファミリーに関する。この種の化合物は、より詳細には Btk 及び Lck を含めた Tec 及び Src タンパク質キナーゼファミリーのメンバーを阻害すると判明している。

【0008】

本明細書では、式 1：

【化 1】



10

の化合物を提供し、

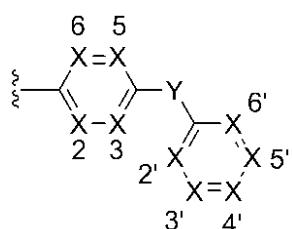
m は 0 - 1 の整数であり、

X は CH_2 、O、S(O)_n、NR⁶から選択され、

n は 0 - 2 の整数であり、

R¹ は

【化 2】



20

であり、

Y は O 又は CH₂ から選択され、

X²、X³、X⁵、X⁶、X^{2'}、X^{3'}、X^{4'}、X^{5'}、X^{6'} は独立して CR 及び N から選択され、

各 R は独立して水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR³、-OC(O)R³、-OC(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-S(O)_nR³、-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR²C(O)R³、-NR²S(O)_nR³、-NR²C(O)NR⁴R⁵、-NR²S(O)₂NR⁴R⁵、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル (carboxylic acid) 及びヘテロシクリルから選択され、

R² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f} は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールから選択され、R^{2a} 及び R^{2b}、R^{2c} 及び R^{2d} 又は R^{2e} 及び R^{2f} を縮合させて 3 - 8 員のシクロアルキル又はヘテロシクリル環系を形成することができ、

R³ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

R⁴ 及び R⁵ は独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールから選択され、あるいは R⁴ 及び R⁵ を縮合させて 3 - 8 員のヘテロシクリル環系を形成することができ、

R⁶ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-S(O)₂R⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(S)NR⁴R⁵ から選択される。

40

50

【0009】

本発明は、式1で表される、そのラセミ混合物、異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー混合物、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ及び活性代謝物を含めた全ての化合物に及ぶ。

【0010】

特定の実施形態において、1又は2個のXがNである。

【0011】

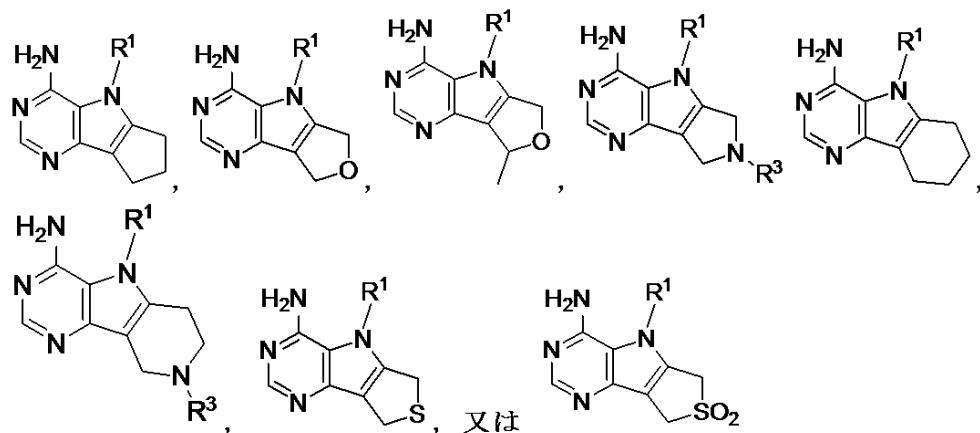
特定の実施形態において、各Xは独立してCRである。

【0012】

特定の実施形態において、式1の化合物は更に、

10

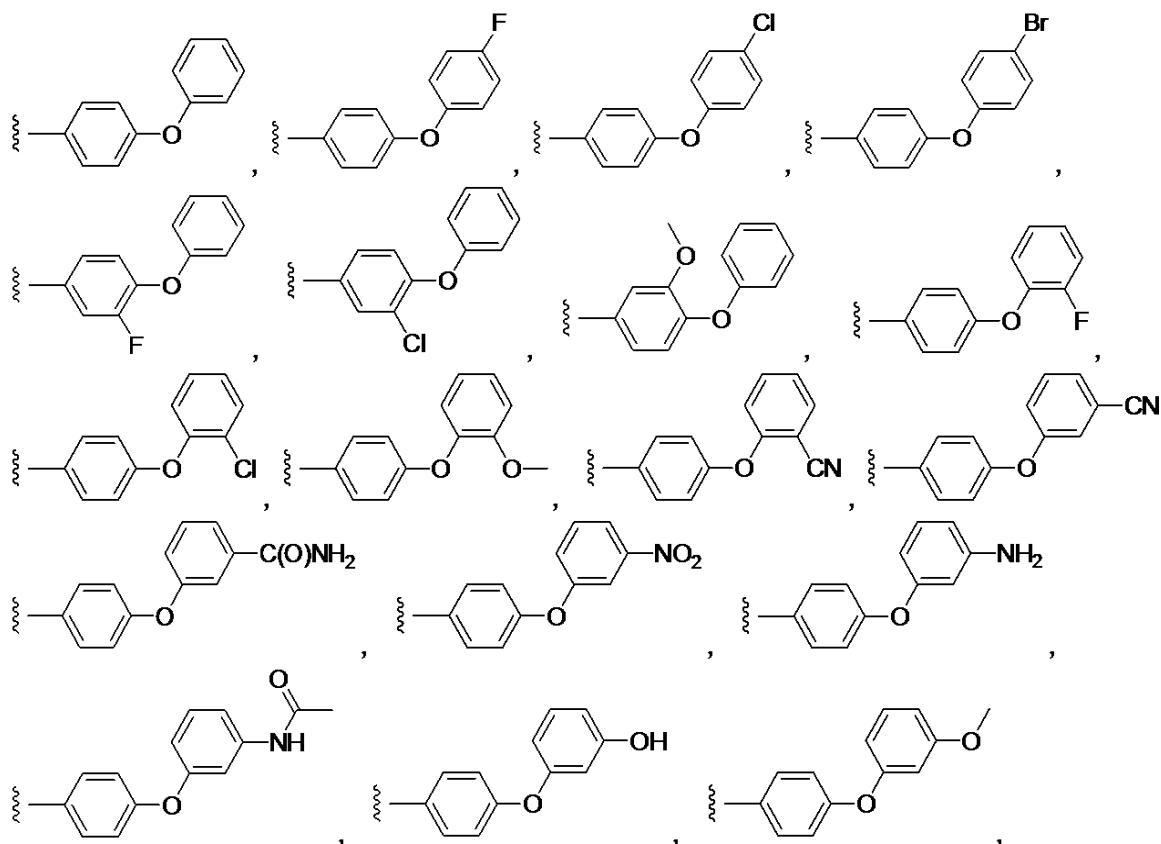
【化3】



20

と定義され得て、R¹は、

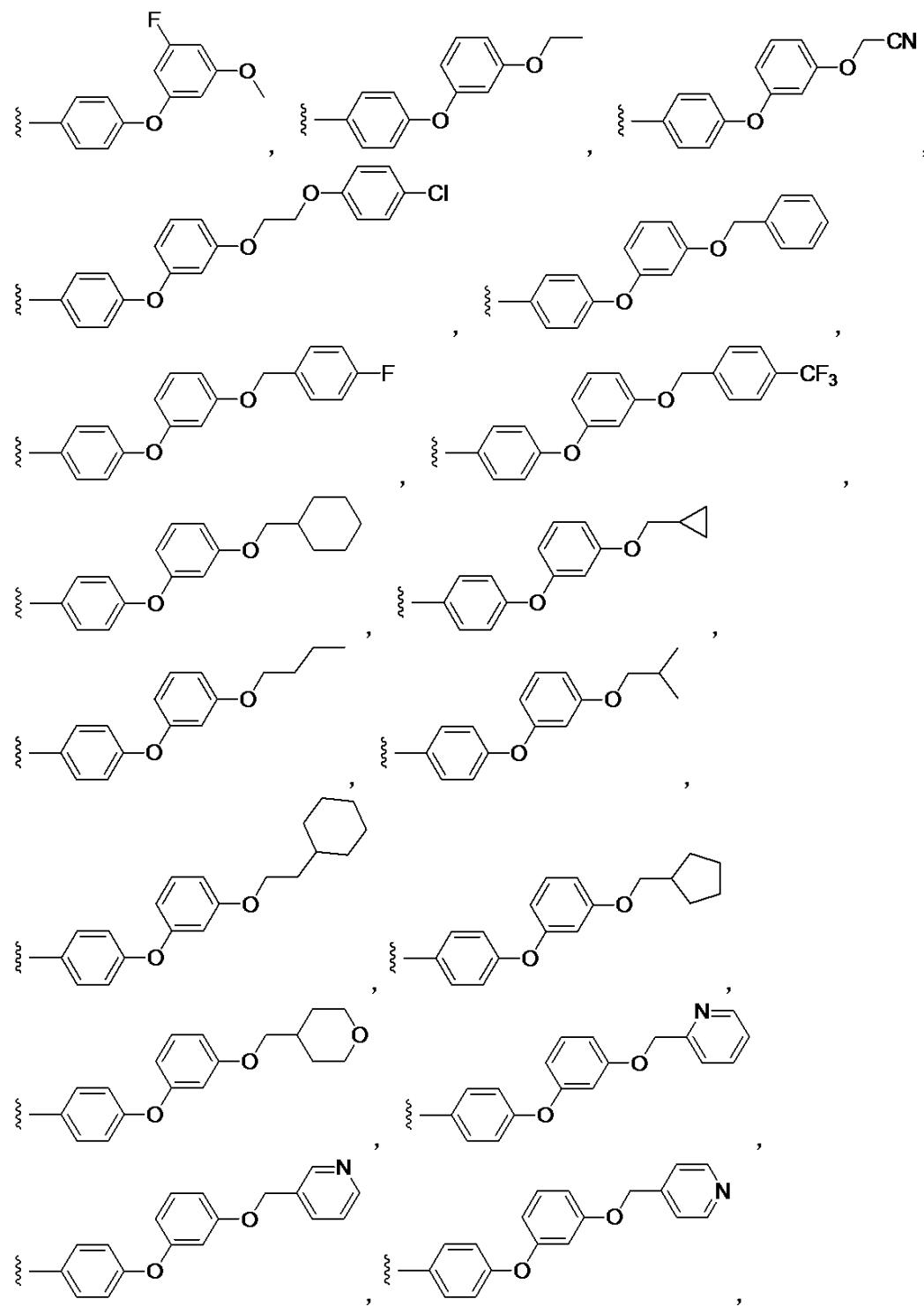
【化4】



30

40

【化 5】



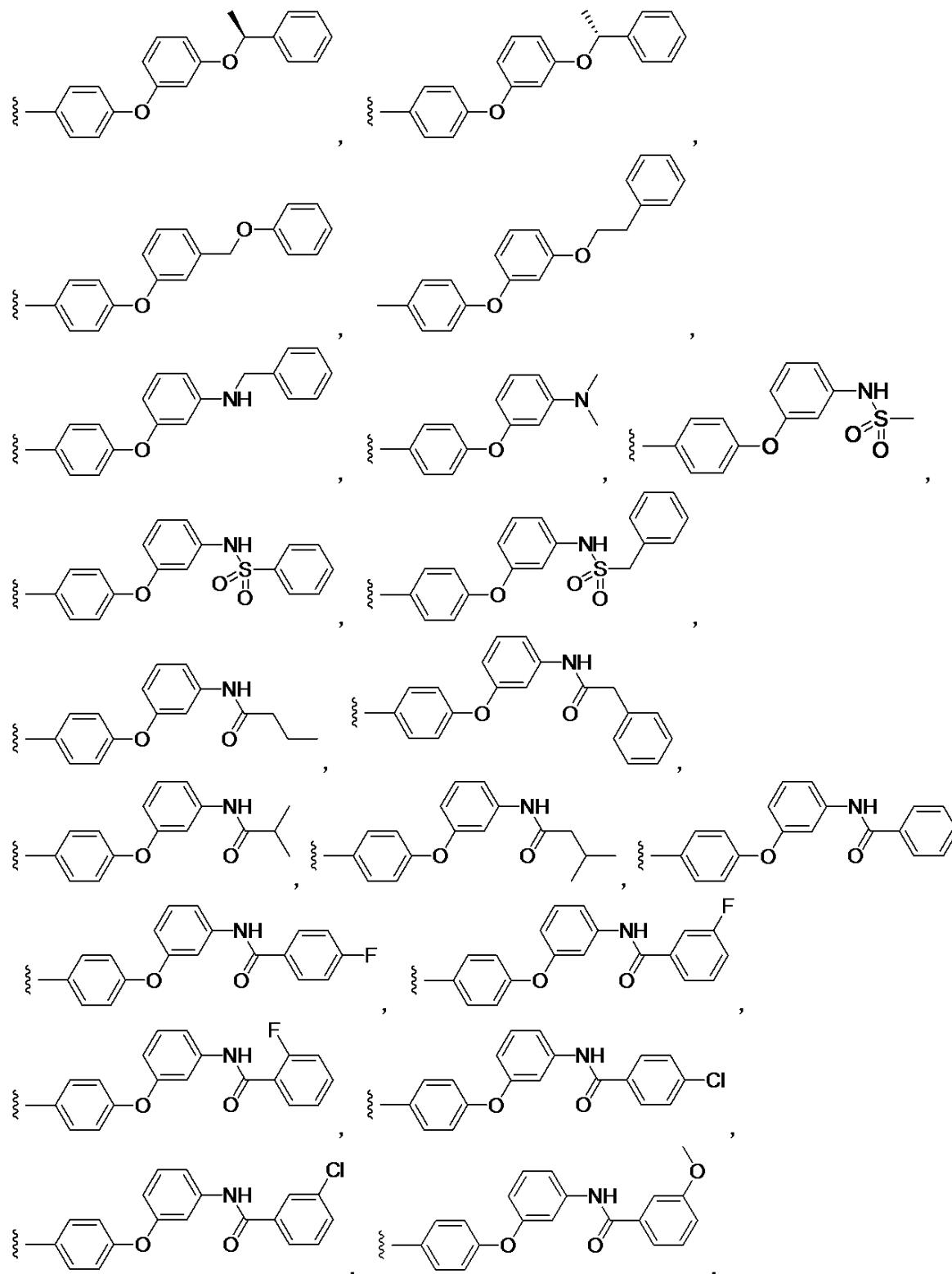
10

20

30

40

【化 6】



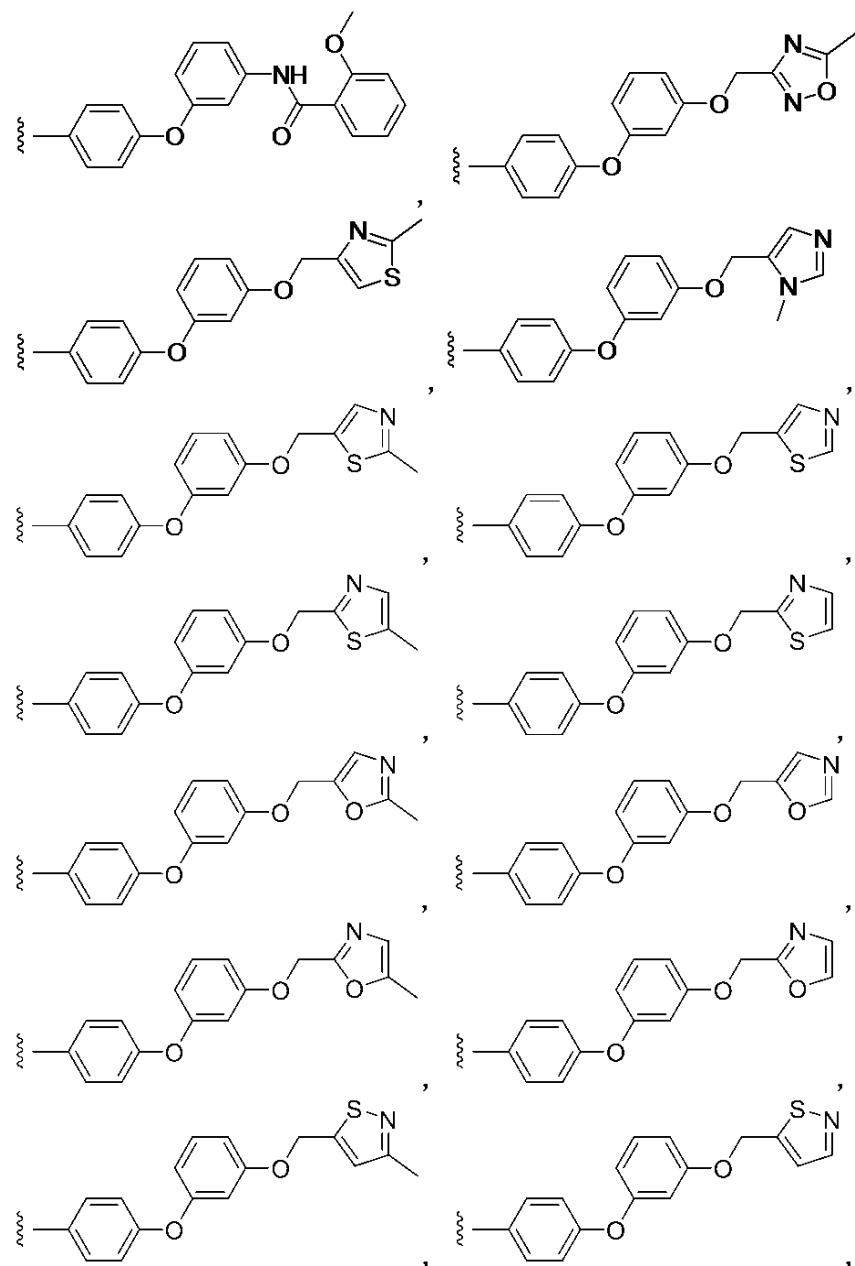
10

20

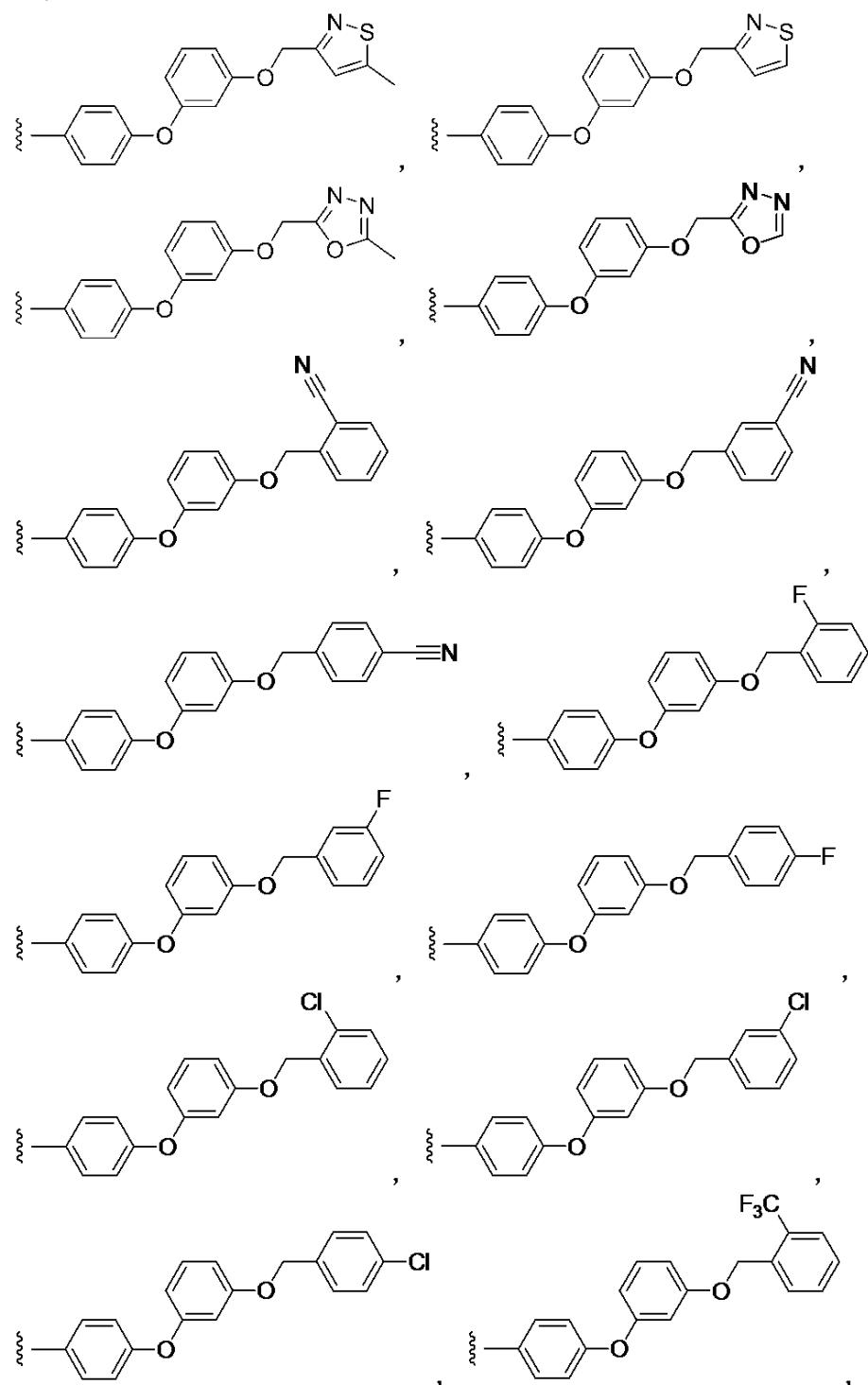
30

40

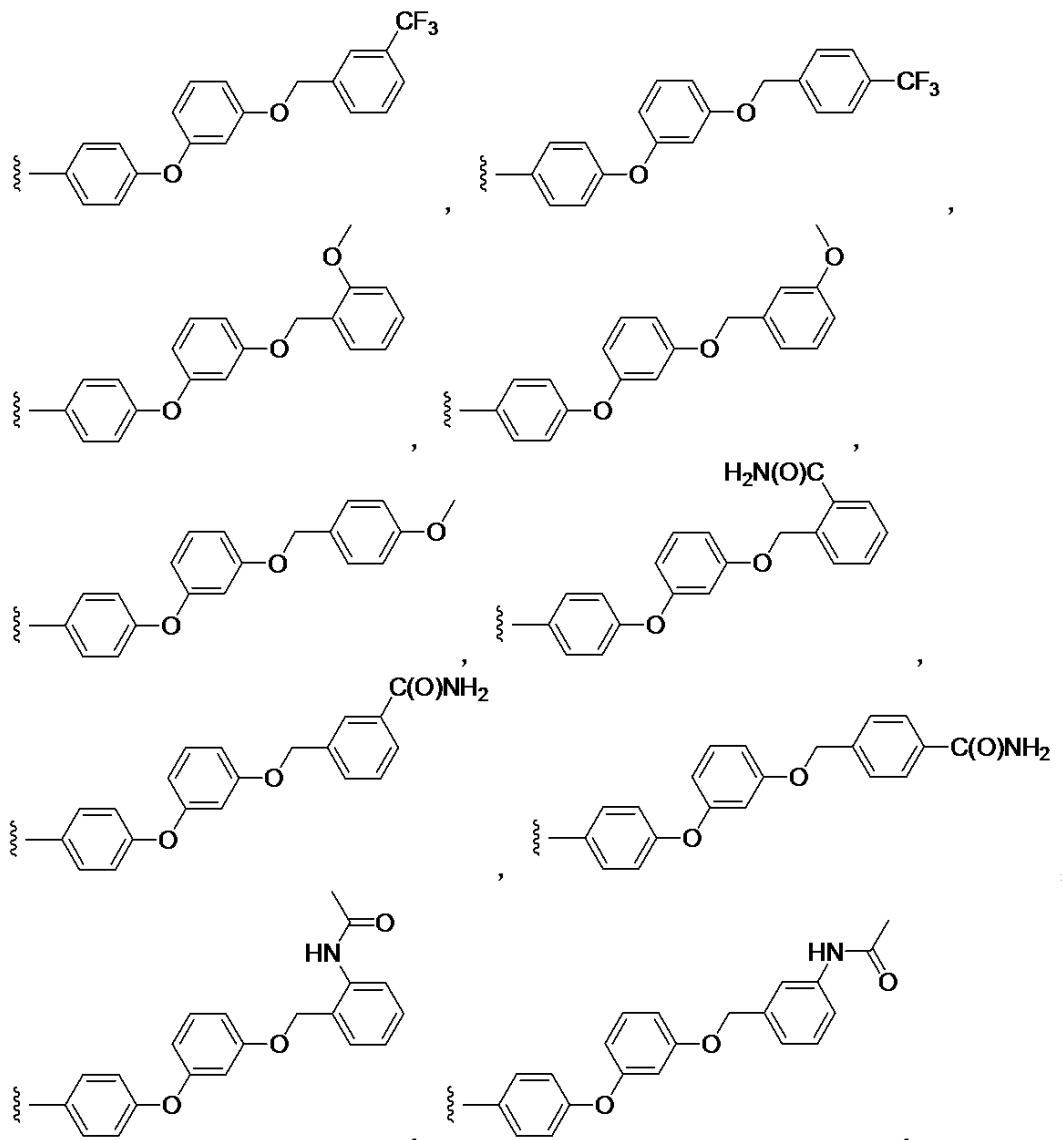
【化 7】



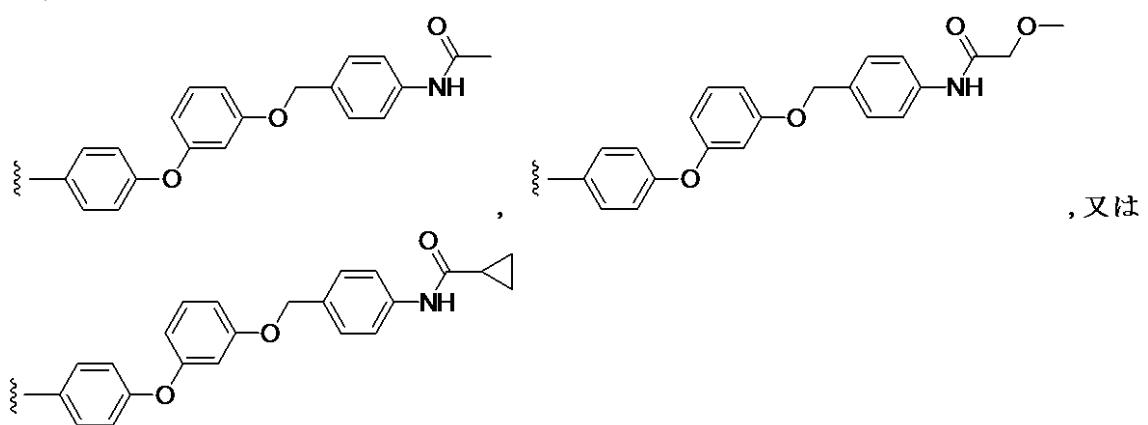
【化 8】



【化 9】

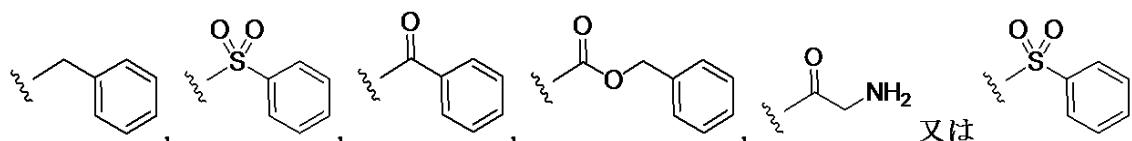


【化 10】



と定義され得て、R^{2e}は、H、Me、Et、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OPh又は-CH₂CH₂CH₂OCH₂Phと定義され得て、
R³は、H、Et、

【化11】

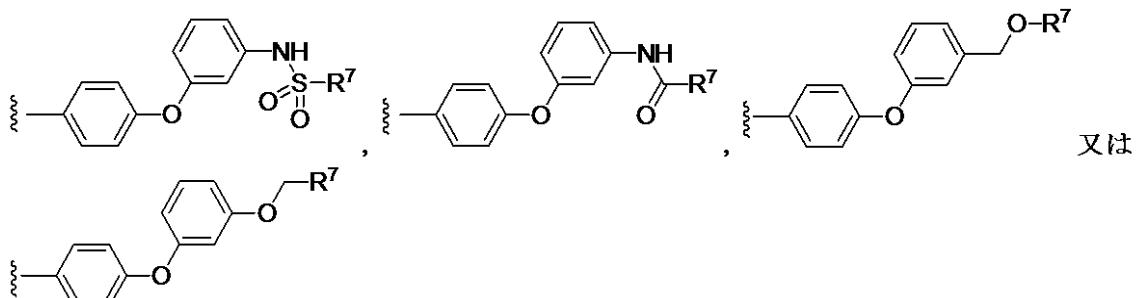


と定義され得る。

【0013】

特定の実施形態において、R¹は、

【化12】

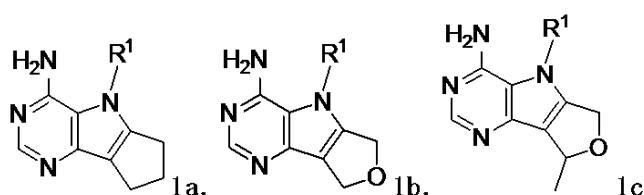


から成る群から選択され、R⁷は、置換又は非置換アルキル、アリール及びヘテロアリールである。

【0014】

好ましい実施形態には、式1a、1b及び1cの化合物：

【化13】



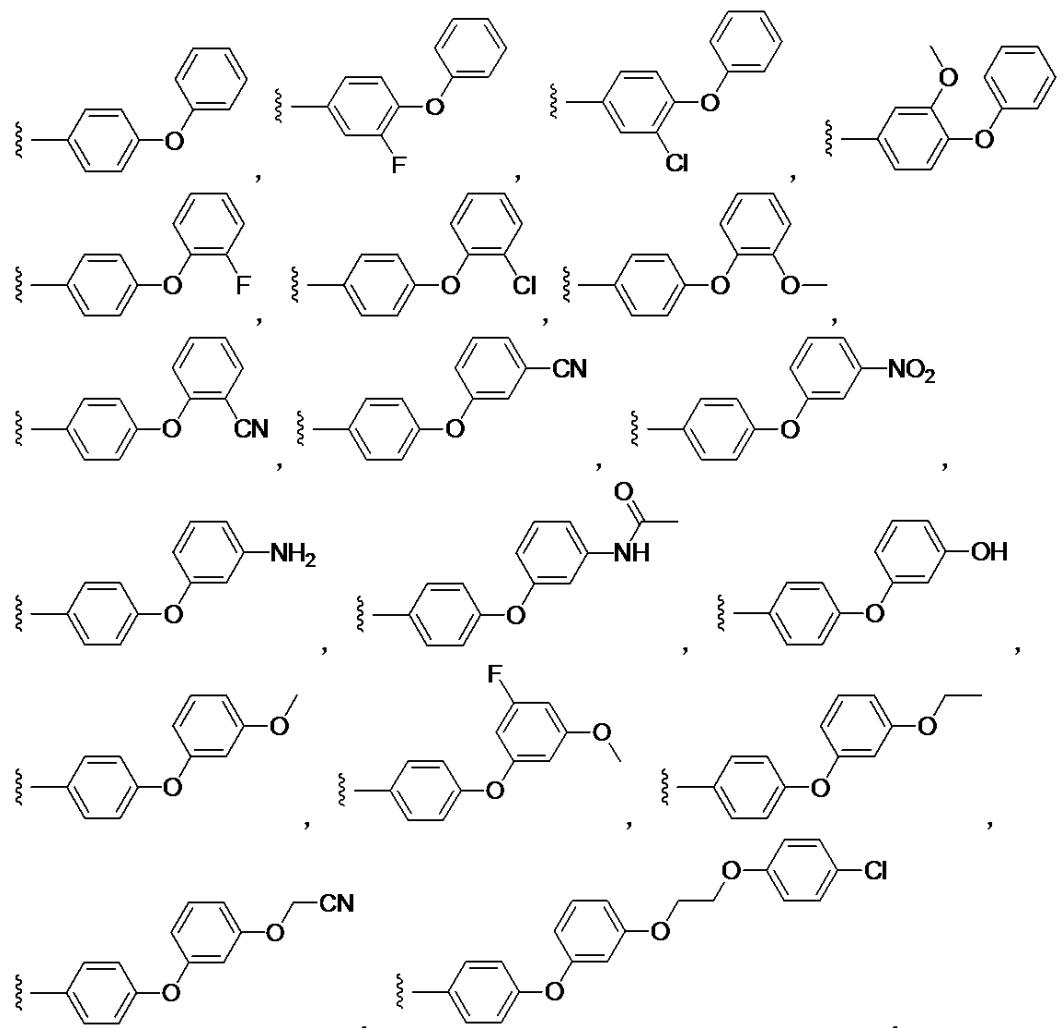
が含まれ、R¹は、

10

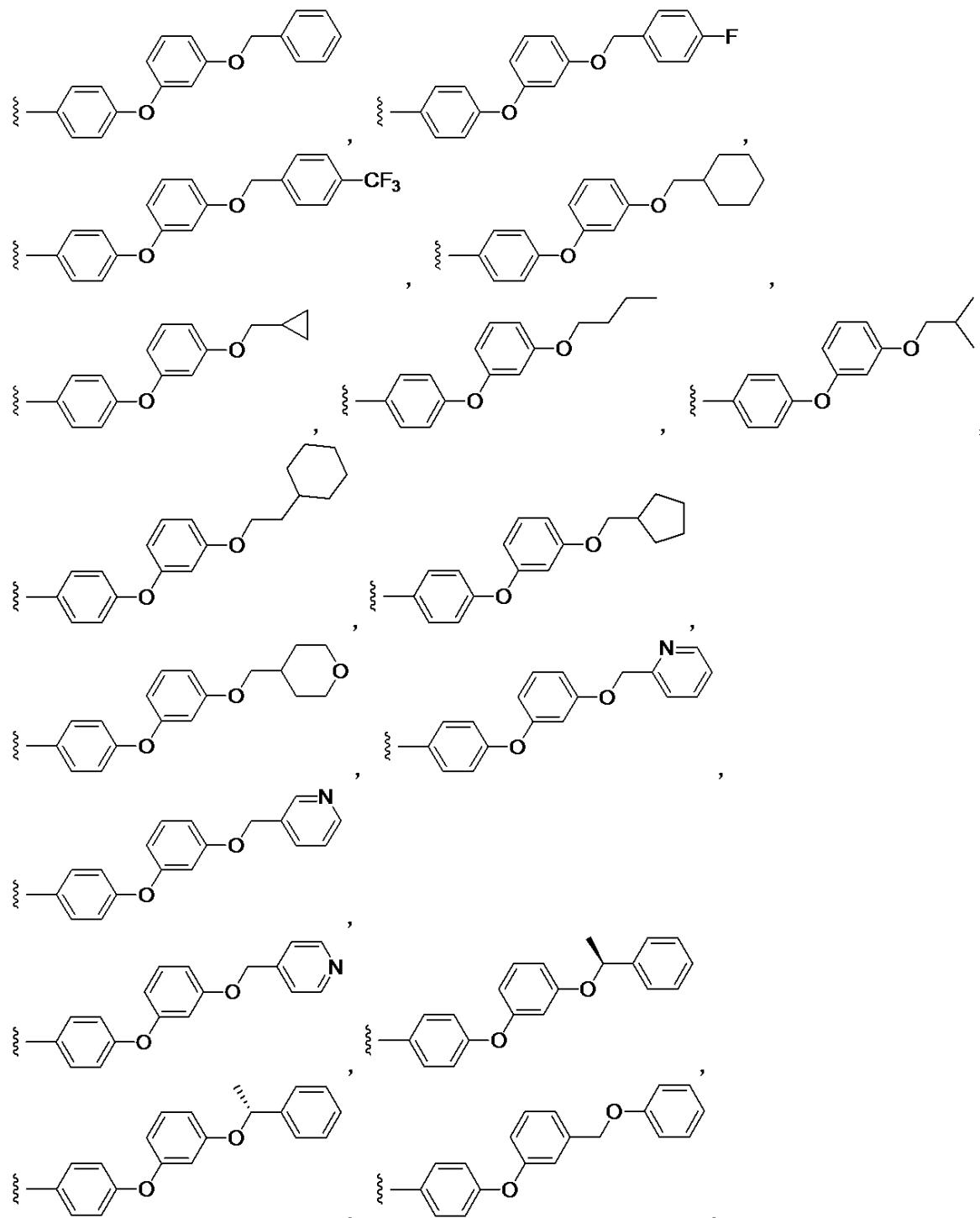
20

30

【化 1 4】



【化 15】

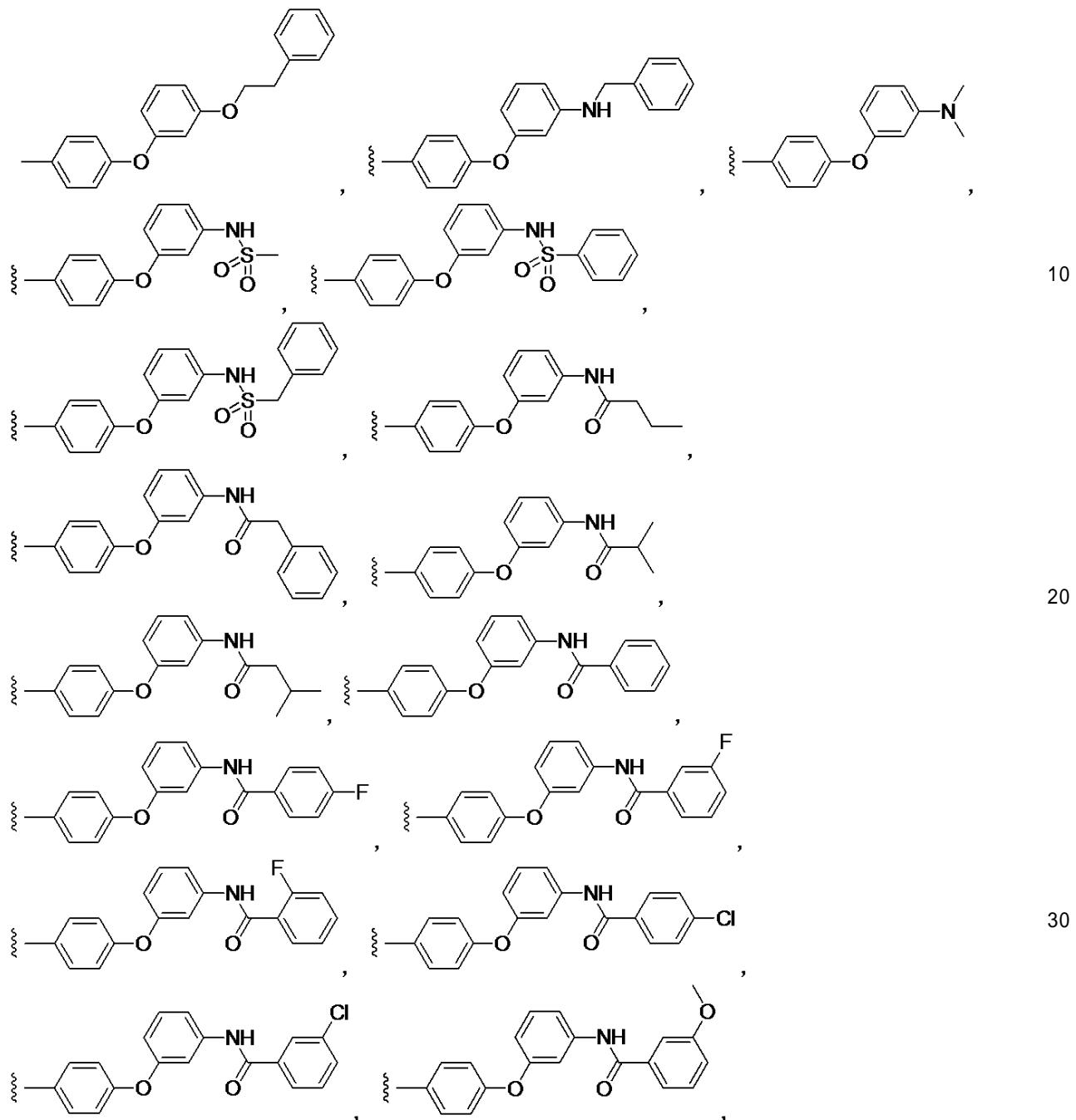


10

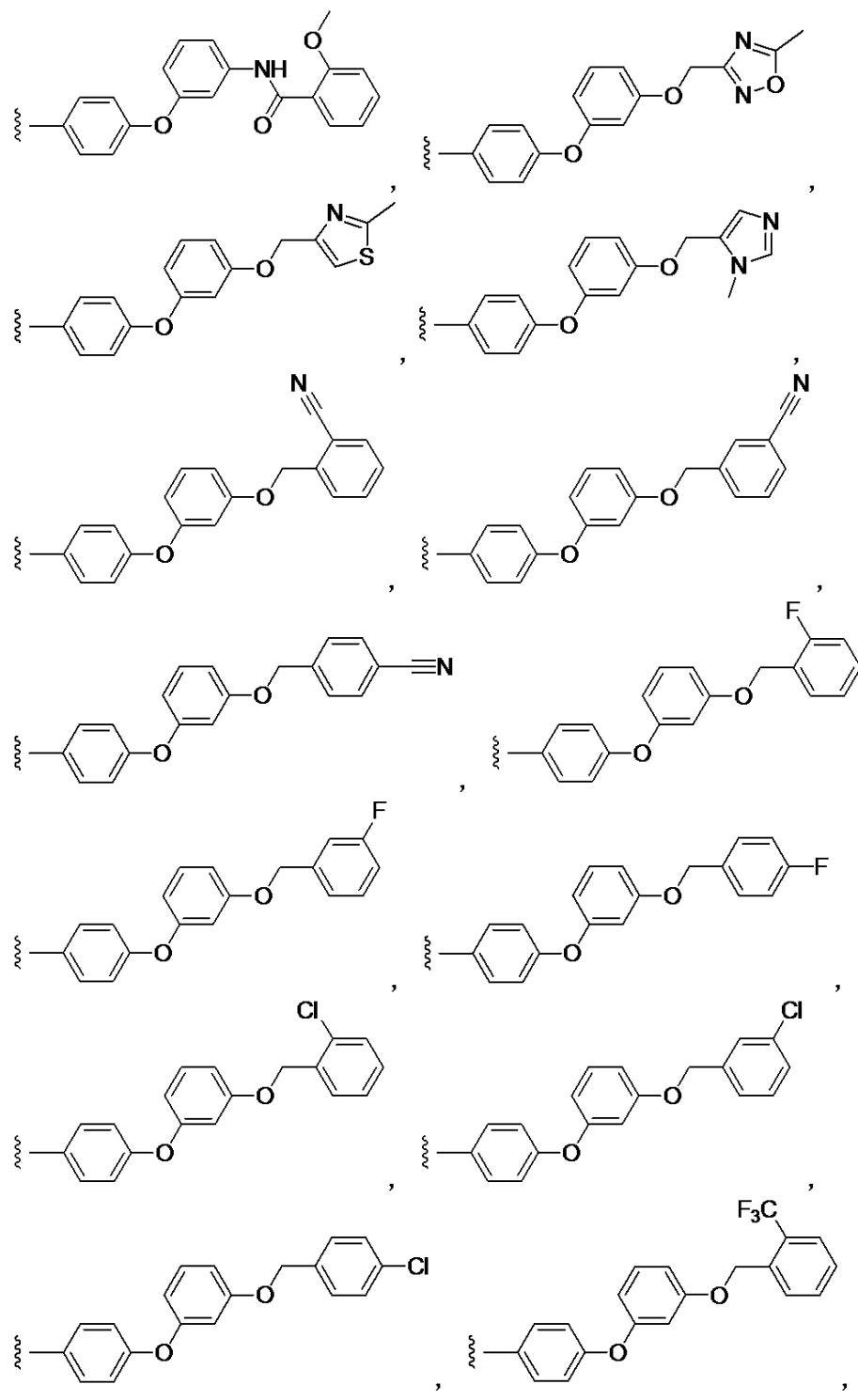
20

30

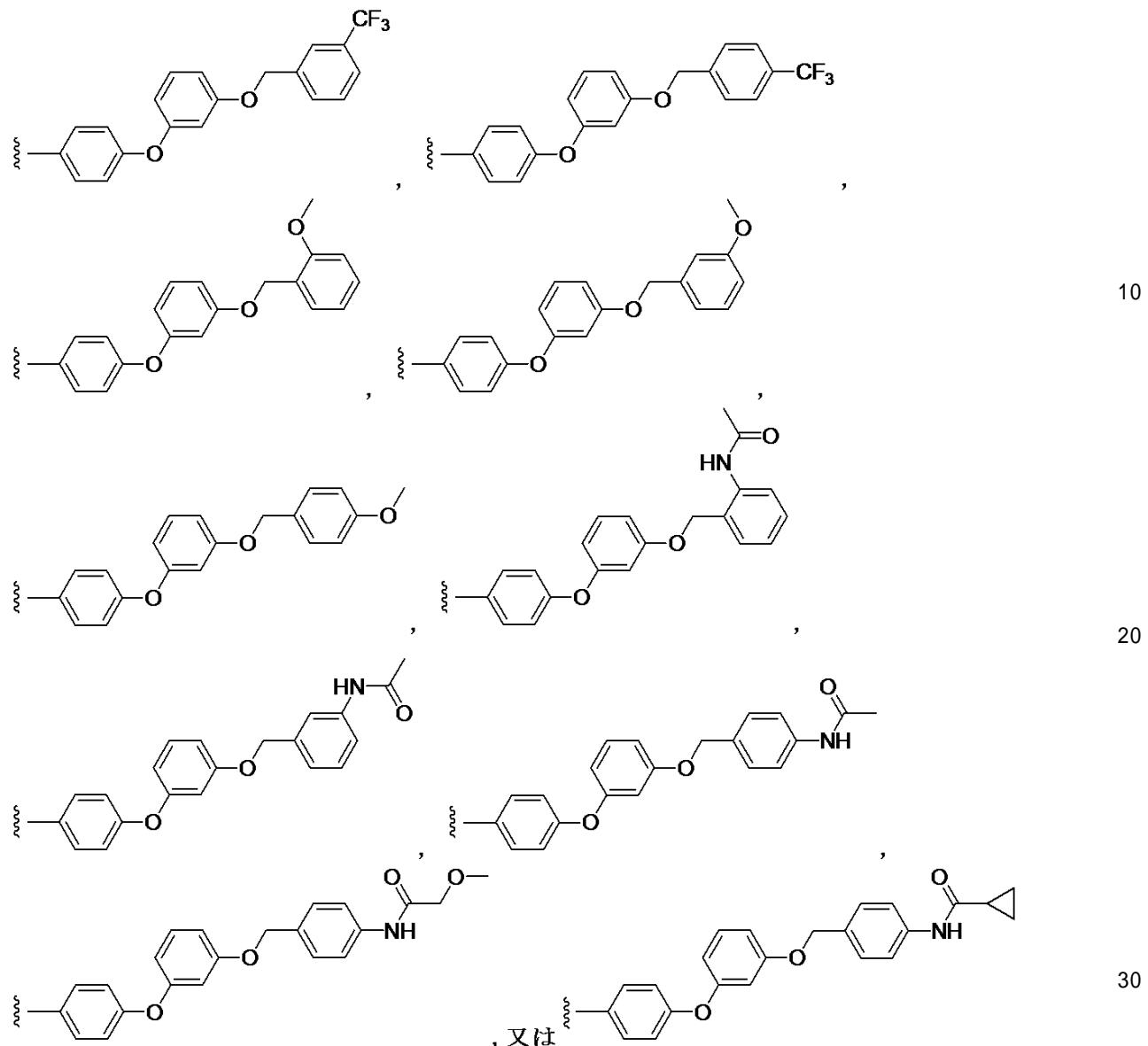
【化 16】



【化 17】



【化18】

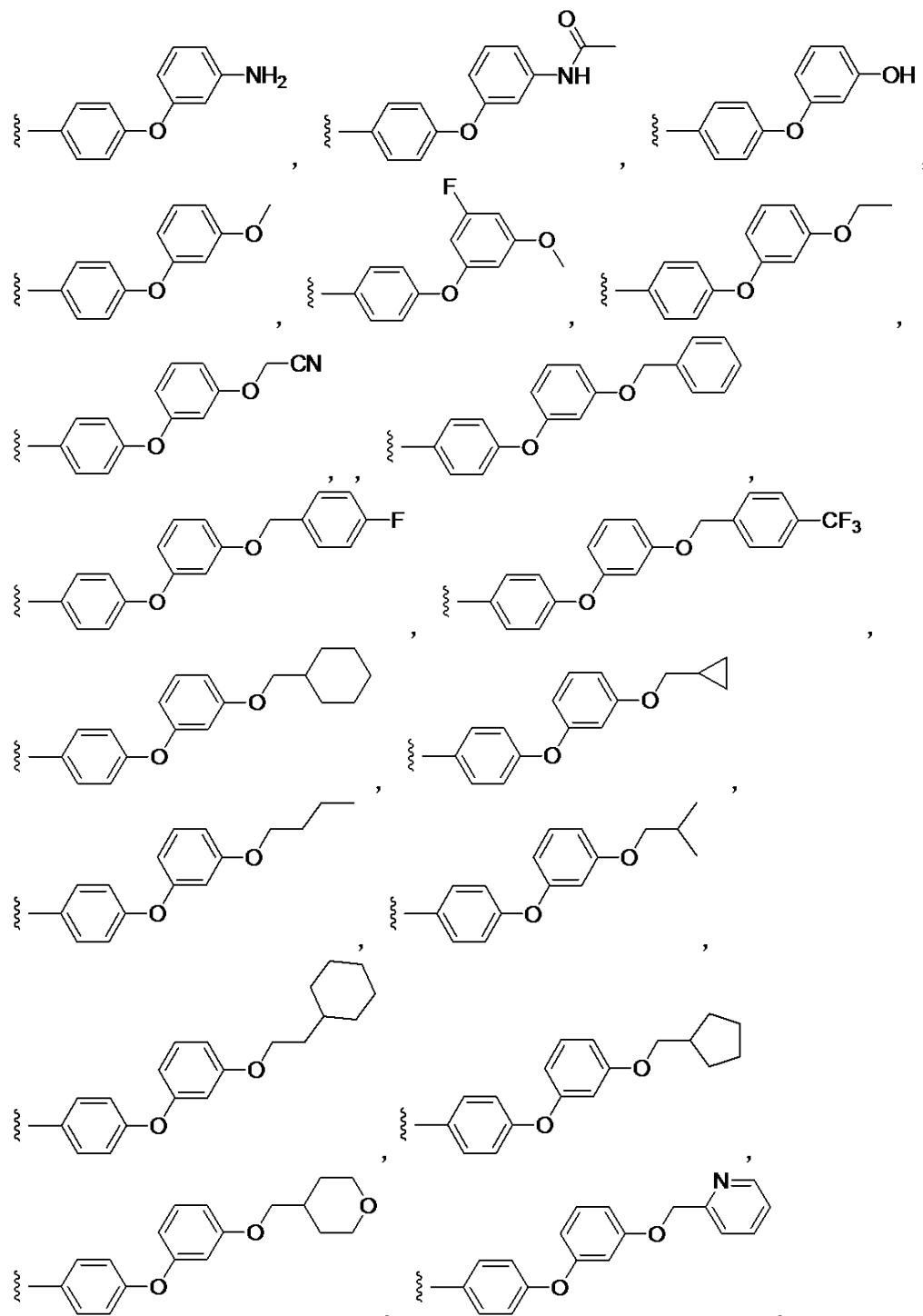


から成る群から選択される。

【0015】

より好ましい実施形態には式1cの化合物が含まれ、R¹は、

【化 19】

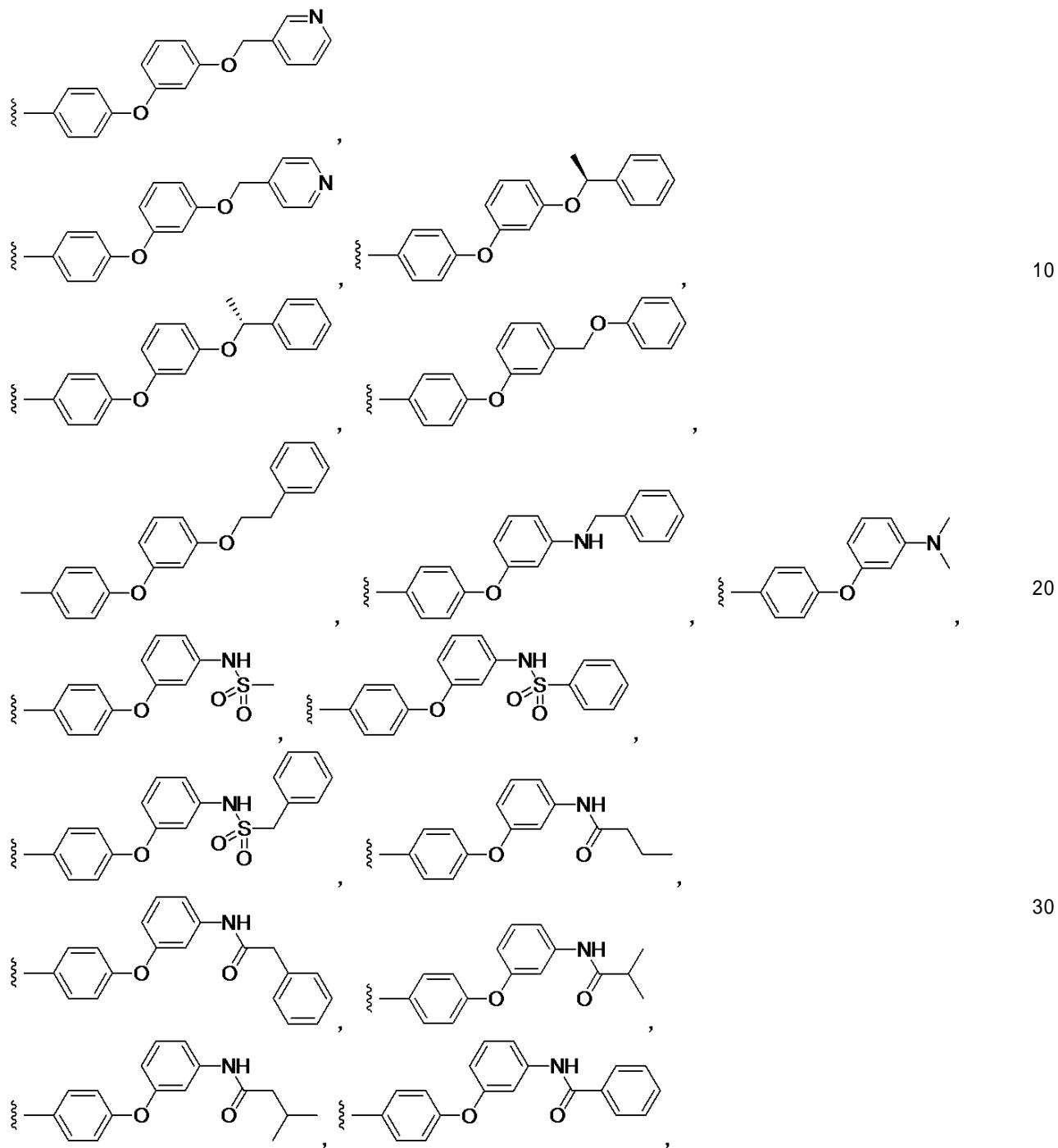


10

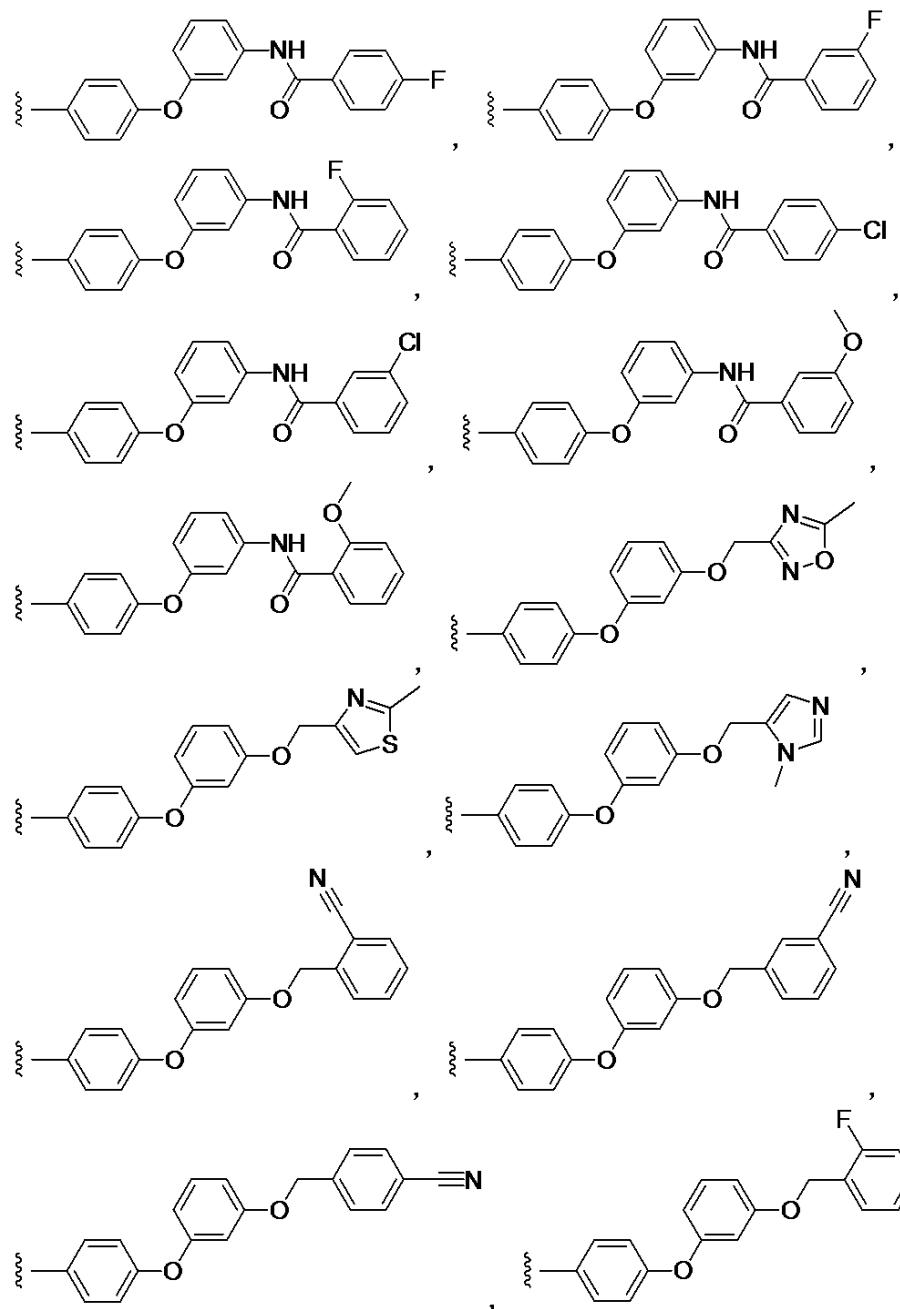
20

30

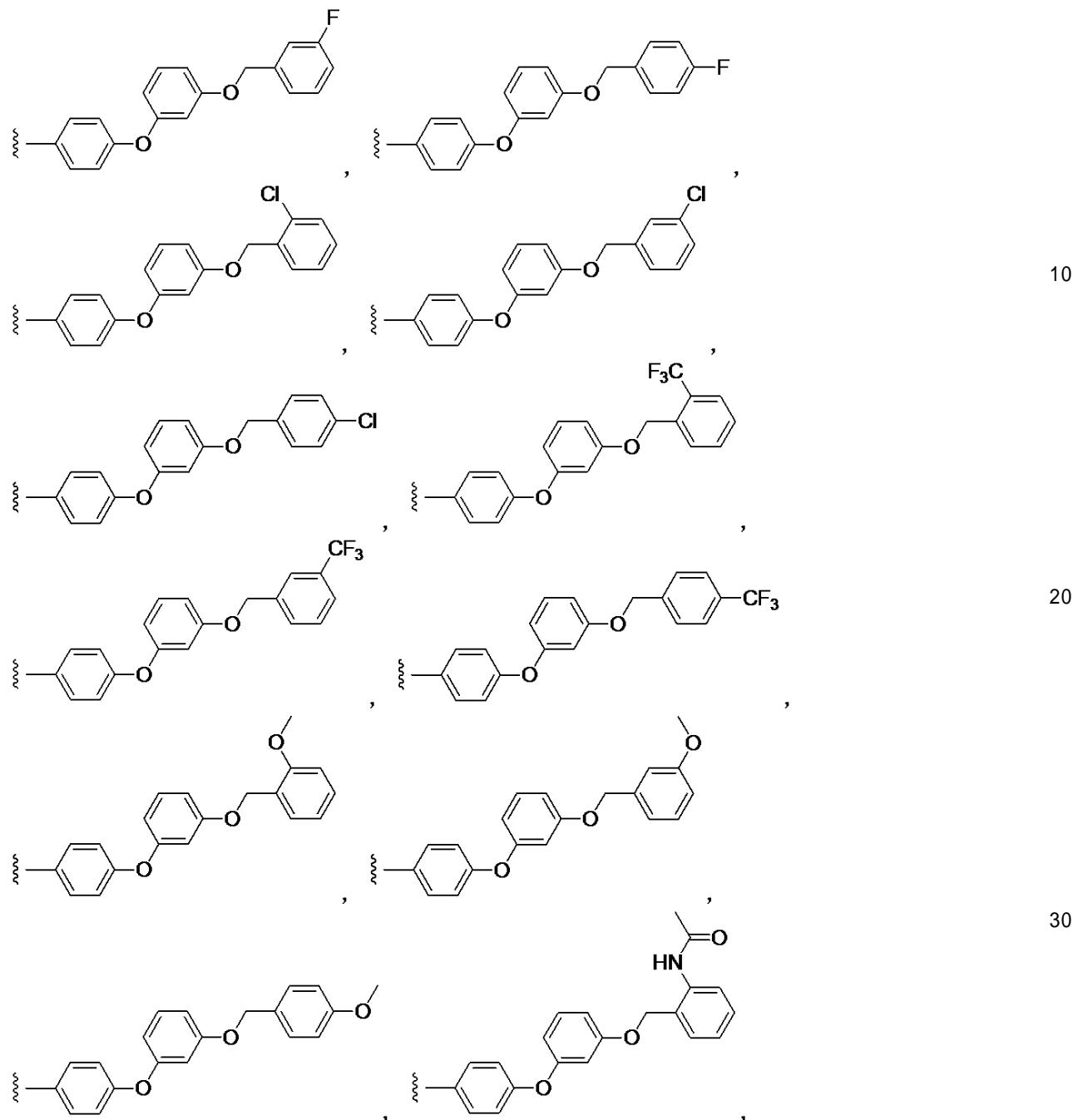
【化 2 0】



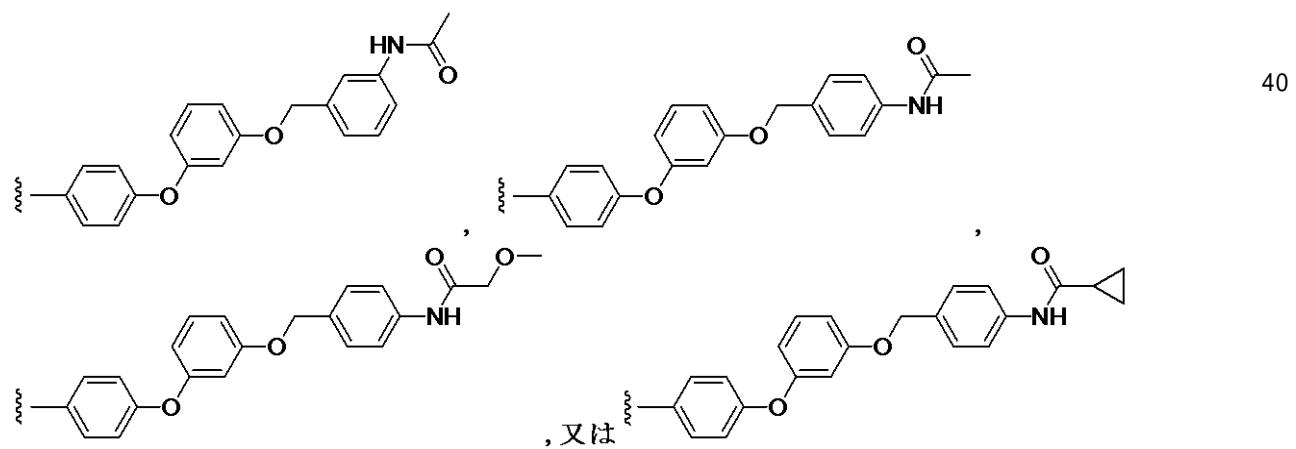
【化 21】



【化 2 2】



【化 2 3】



【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様では、有効量の式1の化合物と薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様において、タンパク質キナーゼの阻害剤、より詳細にはBtk、Lck又はc-SRCキナーゼの阻害剤としての式1の化合物の用途を提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様では、キナーゼ機能を調節する方法を提供し、この方法は、細胞を本発明の化合物と、所定のキナーゼ、例えばBtk、Lck、B1k又はc-SRCの酵素活性を調節するのに十分な量で接触させることによってキナーゼ機能を調節することを含む。10

【 0 0 1 9 】

本発明の別の態様では、標的キナーゼ機能を調節する方法を提供し、この方法は、(a)細胞を本発明の化合物と、標的キナーゼ機能を調節するのに十分な量で接触させることによって(b)標的キナーゼ活性及びシグナル伝達を調節することを含む。

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様ではプローブを提供し、このプローブは、検出可能なラベル又はアフイニティタグで標識した式1の化合物を含む。言い換えると、このプローブは、検出可能なラベルに共有結合した式1の化合物の残基を含む。このような検出可能なラベルには、以下に限定するものではないが、蛍光部分、化学発光部分、常磁性造影剤、金属キレート、放射性同位体含有部分又はビオチンが含まれる。20

【発明を実施するための形態】**【 0 0 2 1 】**

本発明は、新規なキナーゼ阻害剤に関する。発明者は、これらの化合物が、チロシンキナーゼオーロラ、SRC(より具体的にはLck)及びTec(より具体的にはBtk)キナーゼファミリーのメンバーを含めたタンパク質キナーゼの有効な阻害剤であることを発見した。

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物を、有効量の式1の化合物を薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物に処方し得る。例えば、この医薬組成物は、経口投与(例えば、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、シロップ)、非経口投与(例えば、注射(静脈内、筋肉内、皮下))、点滴製剤、吸入、目薬、局所投与(例えば、軟膏)又は坐剤に適した慣用の医薬品形態になり得る。選択する投与経路に関わらず、本発明の化合物は、当業者に公知の慣用の方法により薬学的に許容可能な剤形に処方され得る。30

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用の表現「薬学的に許容可能な」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴うことのない、ヒト及び動物の組織と接触する使用に適した、合理的な利益/リスク比のリガンド、材料、組成物及び/又は剤形のことである。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用の表現「薬学的に許容可能な担体」は、薬学的に許容可能な材料、組成物又はビヒクル、例えば液体又は固体のフィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材を意味する。各担体は、有効成分を含めた製剤の他の成分と適合可能であるという意味で許容可能であり且つ患者にとって障害性ではない又は無害でなくてはならない。薬学的に許容可能な担体として利用可能な材料の幾つかの例には、(1)糖、例えばラクトース、グルコース、スクロース、(2)デンブン、例えばコーンスターチ、ジャガイモデンブン、置換又は非置換-シクロデキストリン、(3)セルロース及びその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテート、(4)トラガカント末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えばカカオバター、坐剤ワックス(suppository wax)、(9)油、例えば40

ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ダイズ油、(10)グリコール、例えばプロピレン glycol、(11)ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレン glycol、(12)エステル、例えばオレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)脱パイルジェン水、(17)等張食塩水、(18)リングル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液並びに(21)医薬製剤で用いられる他の非毒性且つ適合可能な物質が含まれる。

【0025】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩のことである。これらの塩は、化合物の最終的な単離及び精製中にインシチュで調製することができる。あるいは別々に、精製した化合物をその遊離塩基の形態で適切な有機又は無機酸と反応させ、そのようにして生成された塩を単離して調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩及びアミノ酸塩等が含まれる(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照のこと)。

【0026】

他のケースにおいて、本発明の化合物は1個以上の酸性官能基を含有し得て、このため薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な塩を生成可能である。この場合の用語「薬学的に許容可能な塩」とは、化合物の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩のことである。これらの塩も同じく、化合物の最終的な単離及び精製中にインシチュで調製することができる。あるいは別々に、精製した化合物をその遊離酸の形態で適切な塩基、例えば薬学的に許容可能な金属カチオンのヒドロキシド、カーボネート若しくはバイカーボネート、アンモニア又は薬学的に許容可能な有機一級、二級若しくは三級アミンと反応させて調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩にはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩等が含まれる。塩基付加塩の生成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が含まれる(例えば上記のBergの文献を参照のこと)。

【0027】

本明細書で使用の用語「アフィニティタグ」は、溶液からの共役体の抽出を可能にする、本発明の化合物又はタンパク質キナーゼドメインに結合したリガンド又は基を意味する。

【0028】

用語「アルキル」とは置換又は非置換飽和炭化水素基のことであり、ハロアルキル基、例えばトリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロエチル等を含めた直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む。代表的なアルキル基には、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、(シクロヘキシル)メチル、シクロブロピルメチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が含まれる。用語「アルケニル」及び「アルキニル」とは、長さ及び考えられ得る置換という点で上記のアルキルに似ているが少なくとも1つの二重又は三重結合をそれぞれ有する置換又は非置換不飽和脂肪族基のことである。代表的なアルケニル基には、ビニル、プロパン-2-イル、クロチル、イソペンテン-2-イル、1,3-ブタジエン-2-イル)、2,4-ペントジエニル及び1,4-ペントジエン-3-イルが含まれる。代表的なアルキニル基には、エチニル、1-及び3-ブロピニル並びに3-ブチニルが含まれる。特定の好みの実施形態において、アルキル置換基は、例えば1-6個の炭素原子を有する低級アルキル基である。同様に、アルケニル及びアルキニルとは、好み

10

20

30

40

50

くは、例えば2 - 6個の炭素原子を有する低級アルケニル及びアルキニル基のことである。本明細書で使用の「アルキレン」とは、(1ではなく)2の空きの原子価(open valency)を有するアルキル基のことであり、例えば-(CH₂)₁₋₁₀-及びその置換変形物である。

【0029】

用語「アルコキシ」とは、酸素が結合したアルキル基のことである。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等が含まれる。「エーテル」は、酸素で共有結合によりつながれた2個の炭化水素である。したがって、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基はアルコキシである又はアルコキシに似ている。

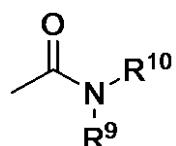
【0030】

用語「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換したアルキル基のことであり、エーテルを形成している。

【0031】

用語「アミド」は当該分野ではアミノ置換カルボニルとして認識されていて、一般式：

【化24】

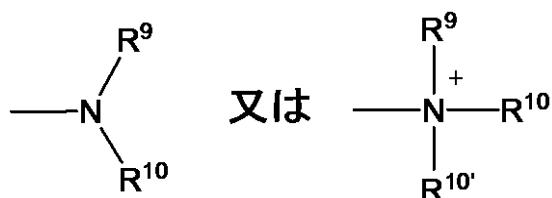


で表すことができる部分を含み、式中、R⁹、R¹⁰は上で定義した通りである。アミドの好ましい実施形態には不安定になり得るイミドは含まれない。

【0032】

用語「アミン」及び「アミノ」は当該分野で認められていて、非置換及び置換アミン並びにその塩、例えば一般式：

【化25】



で表すことができる部分の両方のことであり、式中、R⁹、R¹⁰及びR^{10'}はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、-(CH₂)_m-R⁸を表し、あるいはR⁹及びR¹⁰はこれらの基が結合しているN原子と共に環構造中に4 - 8個の原子を有する複素環を構成し、R⁸はアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル又はポリシクリルを表し、mはゼロ又は1 - 8の整数である。好ましい実施形態においては、R⁹又はR¹⁰の一方だけがカルボニルになり得て、例えばR⁹、R¹⁰及び窒素は一緒にになってイミドを形成しない。より一層好ましい実施形態において、R⁹及びR¹⁰(及び任意でR^{10'})はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル又は-(CH₂)_m-R⁸を表す。特定の実施形態において、アミノ基は塩基性であり、これはプロトン化形態がpK_a > 7.00を有することを意味する。

【0033】

本明細書で使用の用語「アラルキル」とは、アリール基で置換したアルキル基のことである。

【0034】

本明細書で使用の用語「アリール」には、環の各原子が炭素である5 - 6 - 及び7員置換又は非置換单環芳香族基が含まれる。用語「アリール」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通し、これらの環の少なくとも1つが芳香族であり、例えば残りの環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルである2個以上の環を有する多環系も含まれる。アリール基には、

10

20

30

40

50

ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン、アントラセン及びフェナントレンが含まれる。

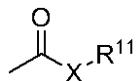
【0035】

本明細書で使用の用語「炭素環（carbocycle）」及び「カルボシクリル」とは、環の各原子が炭素である非芳香族の置換又は非置換環のことである。用語「炭素環」及び「カルボシクリル」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通し、これらの環の少なくとも1つが炭素環式であり、例えば残りの環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／又はヘテロシクリルになり得る2個以上の環を有する多環系も含まれる。代表的な炭素環基には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル及び3-シクロヘキセン-1-イル、シクロヘプチルが含まれる。10

【0036】

用語「カルボニル」は当該分野で認められていて、また、一般式：

【化26】



で表すことができるような部分を含み、式中、Xは結合である又は酸素若しくは硫黄を表し、R¹¹は水素、アルキル、アルケニル、-(CH₂)_m-R⁸又は薬学的に許容可能な塩を表す。Xが酸素でありR¹¹が水素ではない場合、この式は「エステル」を表す。Xが酸素でありR¹¹が水素である場合、この式は「カルボン酸」を表す。20

【0037】

用語「ヘテロアリール」には、置換又は非置換芳香族5-7員環構造、より好ましくは5-6員環が含まれ、この環構造には1-4個のヘテロ原子が含まれる。用語「ヘテロアリール」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通し、これらの環の少なくとも1つがヘテロ芳香族であり、例えば残りの環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／又はヘテロシクリルになり得る2個以上の環を有する多環系も含まれる。ヘテロアリール基には、例えばピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン等が含まれる。30

【0038】

本明細書で使用の用語「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄である。

【0039】

用語「ヘテロシクリル」又は「複素環基」とは、置換又は非置換の非芳香族3-10員環構造、より好ましくは3-7員環のことであり、その環構造には1-4個のヘテロ原子が含まれる。用語「ヘテロシクリル」又は「複素環基」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通し、これらの環の少なくとも1つが複素環式であり、例えば残りの環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／又はヘテロシクリルになり得る2個以上の環を有する多環系も含まれる。ヘテロシクリル基には、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン及びラクタムが含まれる。40

【0040】

本明細書で使用の用語「炭化水素」とは、=O又は=S置換基を有さず、典型的には少なくとも1つの炭素／水素結合及び主に炭素の主鎖を有するが、任意でヘテロ原子を含み得る、炭素原子を介して結合した基のことである。このため、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル及びトリフルオロメチル等の基は本出願ではヒドロカルビルであるとみなされるが、アセチル（結合炭素上に=O置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して結合）等の置換基はヒドロカルビルであるとみなされない。ヒドロカルビル基には、以下に限定するものではないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アル

キル、アルケニル、アルキニル及びこれらの組み合わせが含まれる。

【0041】

用語「ポリシクリル」又は「多環式」とは、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通し、例えばこれらの環が「縮合環」である2個以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び／又はヘテロシクリル）のことである。多環系の各環は置換又は非置換になり得る。

【0042】

本明細書で使用の用語「プローブ」は、検出可能なラベル又はアフィニティタグで標識され且つタンパク質キナーゼドメインに共有結合又は非共有結合可能な本発明の化合物を意味する。例えばこのプローブが非共有結合する場合、このプローブを試験化合物で置き換える得る。例えばこのプローブが共有結合する場合、このプローブを架橋付加体の形成に使用し得て、この付加体を試験化合物で数量化及び阻害し得る。10

【0043】

用語「置換された」とは、主鎖の1個以上の炭素上の水素に置き換わる置換基を有する部分のことである。「置換」又は「～で置換」には、このような置換が置換された原子及び置換基の許容原子価に従っていること、また置換により安定した化合物となること、例えば転位、環化、脱離等による変換が自然に起きないという暗黙の但し書きが含まれることがわかる。本明細書で使用の用語「置換された」とは、有機化合物の全ての許容置換基を含むと考えられる。広い意味で、この許容置換基には、有機化合物の非環状及び環状、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。この許容置換基は、適切な有機化合物に関して1個以上でありまた同一又は異なり得る。本発明では、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基及び／又はヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容置換基を有し得る。置換基は、例えばハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、アシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメート等）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を含み得る。炭化水素鎖上で置換された部分はそれ自体も適宜置換され得ることが当業者ならばわかる。20

【0044】

本発明の化合物は、中間体及び／又は最終化合物中に存在する原子の全ての同位体も含む。同位体には、同一原子番号だが異なる質量数を有する原子が含まれる。例えば、水素の同位体には重水素及びトリチウムが含まれる。

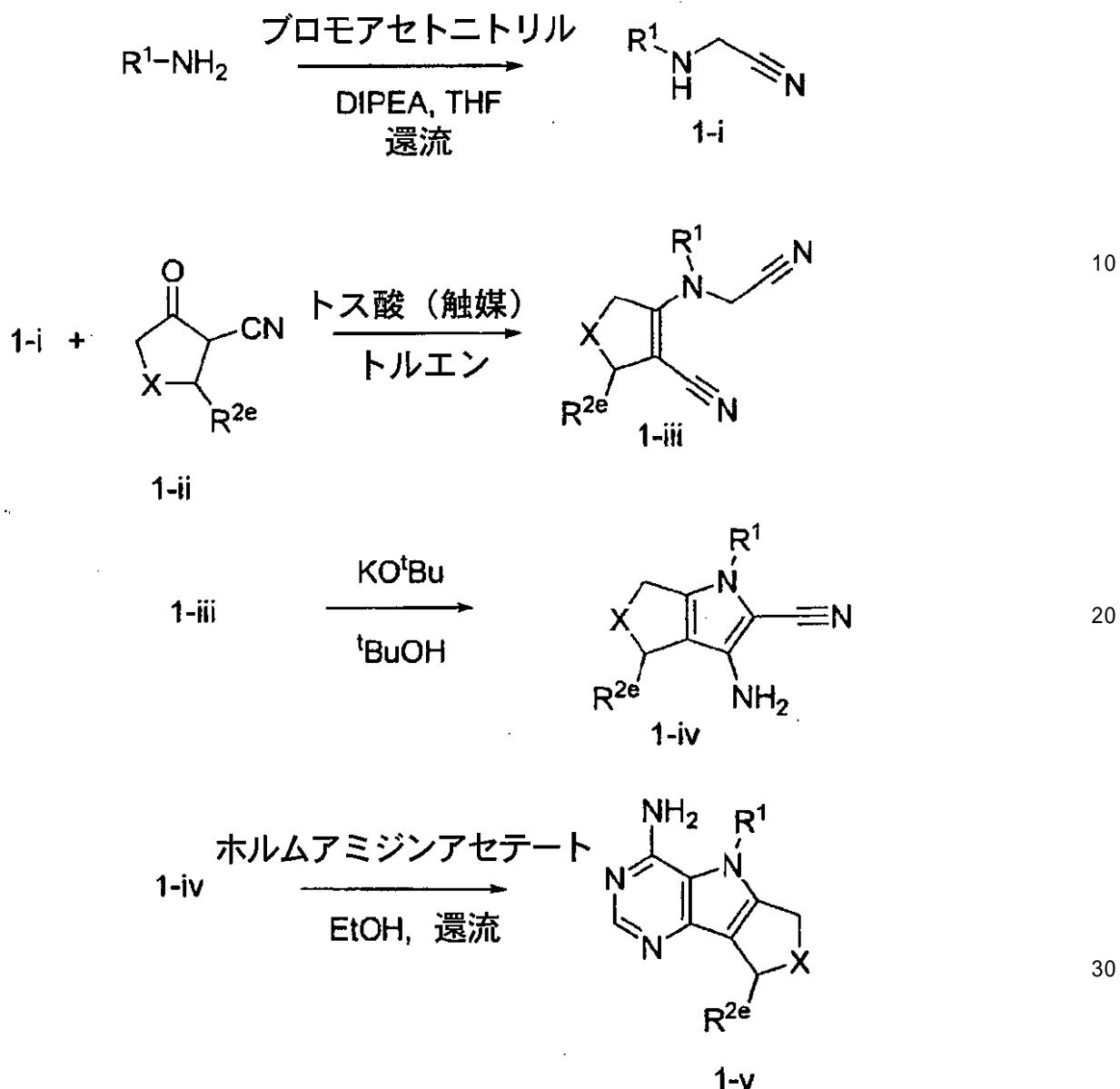
【0045】

一般合成法

一般合成法A

一般式1-vの化合物を4つのステップの工程で調製した。この工程をスキーム1でまとめる。R¹NH₂のプロモアセトニトリルでのアルキル化により中間体1-iが得られた。1-iを1-i iとp-トルエンスルホン酸等の酸の存在下で縮合させると、中間体1-i iiが得られた。中間体1-i iiをt-BuO中の中t-BuOK等の塩基で処理すると、中間体1-i vが得られた。中間体1-i vをエタノール中のホルムアミジン（formamide）アセテートで処理すると、一般式1-vの化合物が得られた。40

【化27】



スキーム 1

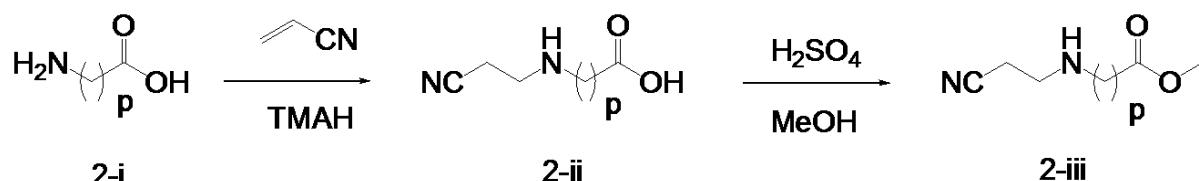
【0046】

一般手順 B

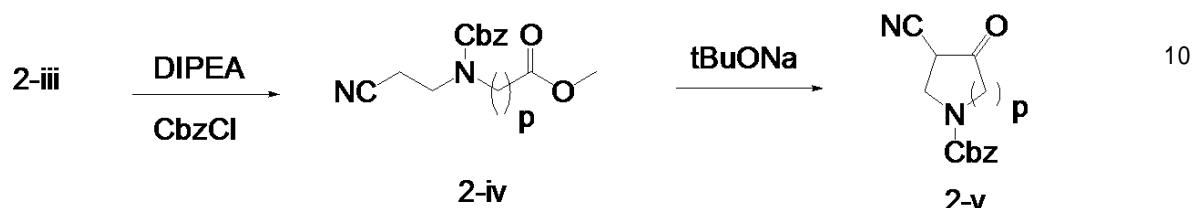
2 - シアノケトン中間体、例えば中間体 1 - i i 及び 2 - v を、スキーム 2 にまとめたような一般手順 B を用いて調製した。例えば、アミノ酸誘導体 2 - i をアクリロニトリルと縮合させると、N - アルキルアミノ酸 2 - i i が得られ、これを酸性メタノール中でエステル化するとアミノエステル 2 - i i が得られた。このアミノ官能基を適切な保護基、例えば Cbz を使用して保護すると、中間体、例えば 2 - i v が得られた。2 - i v を塩基性媒体中のディーグマン縮合に供すると、中間体 2 - v が得られた。

40

【化 2 8】



p=1 又は 2



スキーム 2

【0047】

例示

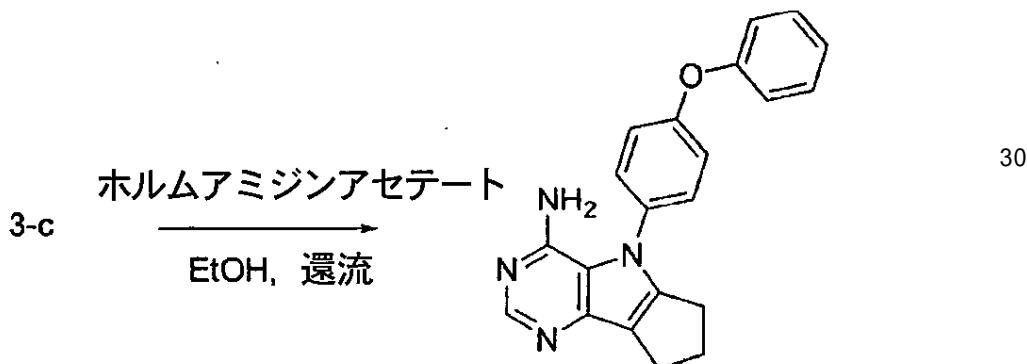
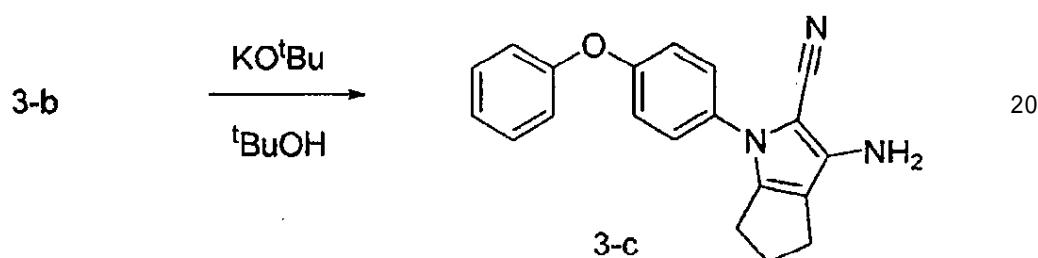
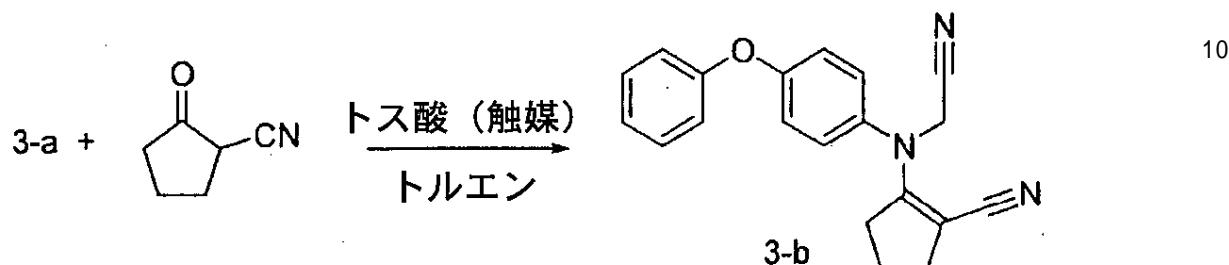
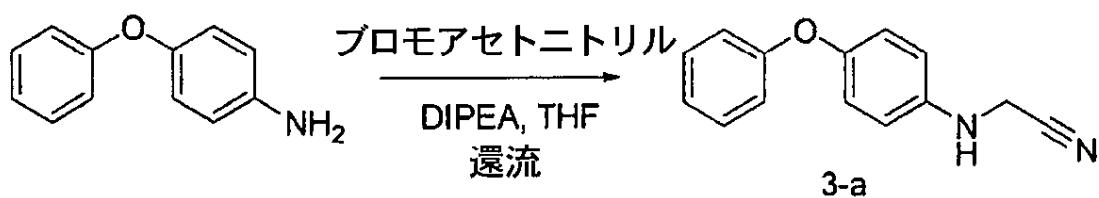
以下の合成方法は、式1の化合物を調製するのに用いる化学反応を表すことを意図したものであって、限定することを意図してはいない。

【0048】

10

20

【化29】



化合物1

化合物1の合成

スキーム3

【0049】

ステップ1：中間体3-a

THF(80ml)中の4-フェノキシアニリン(12.5g、67.5mmol)の溶液に順次、ブロモアセトニトリル(8.90g、74.2mmol)及びDIPEA(14.14ml、81mmol)を添加した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加した。有機層を分離し、飽和水性塩化アンモニウム及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサンを残留物に添加し、沈殿物が生成され、中間体3-aをベージュ色の固体として濾過により回収した。

【0050】

40

50

ステップ2：中間体3-b

トルエン(100mL)中の中間体3-a(6.0g、26.8mmol)の溶液に、2-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(2.92g、26.8mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(509mg、2.68mmol)を添加した。反応物を5時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHCO₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを残留物に添加し、沈殿物が生成され、中間体3-bをベージュ色の固体として濾過により回収した。

【0051】

10

ステップ3：中間体3-c

tert-ブタノール(20mL)中の中間体3-b(2.80g、8.88mmol)の溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(939mg、9.77mmol)を添加した。得られた懸濁液を80°で2時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、ベージュ色の固体として中間体3-cが得られた。

【0052】

20

ステップ4：化合物1

EtOH中の中間体3-c(300mg、0.95mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセテート(792mg、7.61mmol)を添加し、反応物を還流下で1時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、メタノール及びジエチルエーテルで洗浄すると、化合物1が白色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 343.2

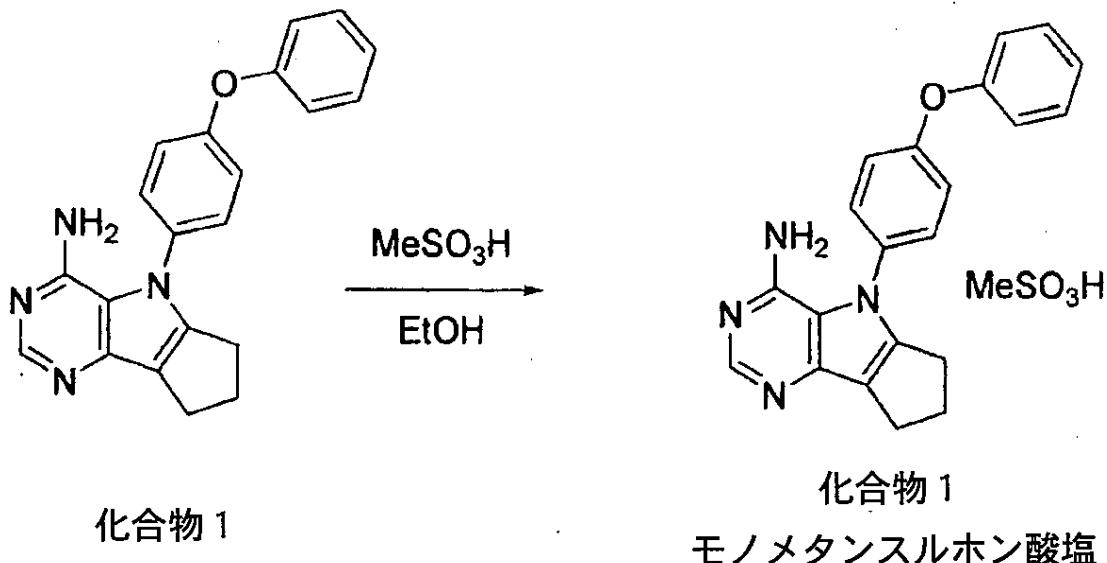
【0053】

30

化合物1：モノメタンスルホン酸塩

式1で表される化合物の様々な医薬的に許容可能な付加塩は、式1の化合物を適切な量の医薬的に許容可能な酸で処理することで調製され得る。例えば、スキーム3で図示するように、化合物1のモノメタンスルホン酸塩は、化合物1を1-2当量のメタンスルホン酸と適切な溶媒中で処理して化合物1のモノメタンスルホン酸塩を得ることで調製され得る。

【化30】



40

50

スキーム 4

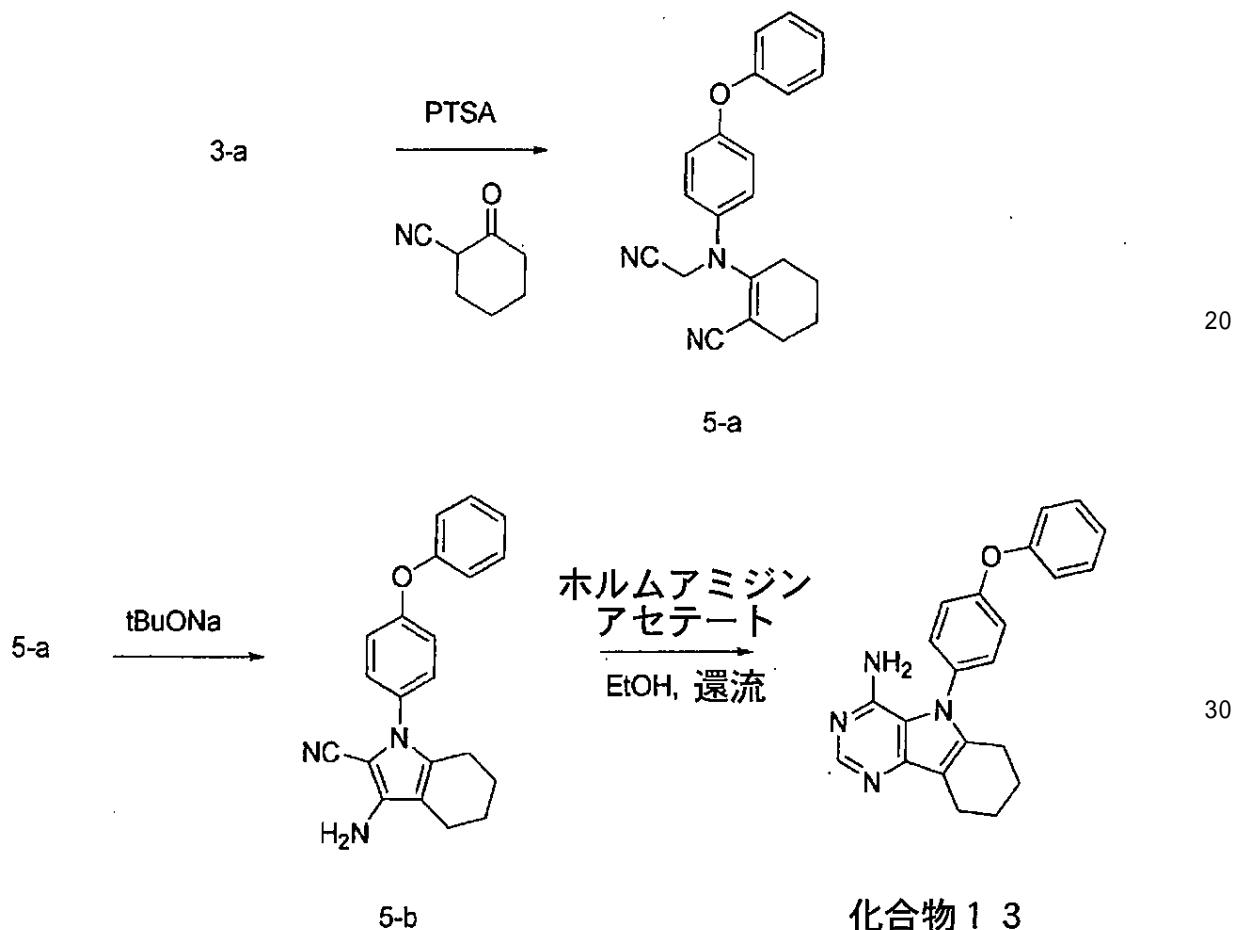
【0054】

化合物 1 (2.25 g、6.57 mmol) をエタノール (250 mL) に懸濁させ、メタンスルホン酸 (0.448 mL、6.90 mmol) で処理した。懸濁液を1時間にわたって搅拌した。溶媒を約50 mL に濃縮し、ジエチルエーテル (200 mL) を添加した。得られた白色の固体物を濾過し、ジエチルエーテル (2 × 20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させると化合物 1 モノメタンスルホン酸塩が得られた。MS (m/z) M+H = 343.2

【0055】

【化31】

10



化合物 13 の合成

スキーム 5

【0056】

ステップ 1：中間体 5 - a

トルエン (32 mL) 中の中間体 3 - a (1.82 g、8.12 mmol) の溶液に、2 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (1.0 g、8.12 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (154 mg、0.81 mmol) を添加した。反応物を一晩ディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 5 - a が黄色のオイルとして得られた。

【0057】

ステップ 2：中間体 5 - b

50

t e r t - プタノール (2 0 m L) 中の中間体 5 - a (6 0 0 m g 、 1 . 8 2 m m o l) の溶液に、ナトリウム t e r t - プトキシド (1 9 3 m g 、 2 . 0 m m o l) を添加し、反応物を 1 0 0 度で 1 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 5 - b がベージュ色の固体として得られた。

【 0 0 5 8 】

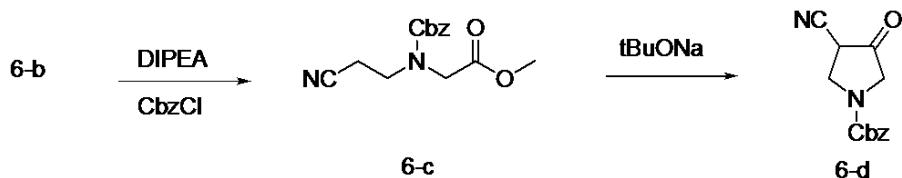
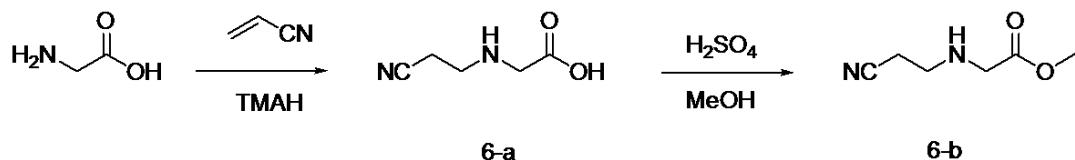
ステップ3：化合物 1 3

E t O H 中の中間体 5 - b (6 0 0 m g 、 1 . 8 2 m m o l) の溶液に、ホルムアミジンアセテート (1 . 5 2 g 、 1 4 . 5 7 m m o l) を添加し、反応物を還流下で 3 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、メタノール及びジエチルエーテルで洗浄すると、化合物 1 3 が白色の固体として得られた。M S (m / z) M + H = 3 5 7 . 2

【 0 0 5 9 】

【 化 3 2 】

中間体 6 - d の合成



スキーム 6

【 0 0 6 0 】

ステップ1：中間体 6 - a

グリシン (1 5 . 0 g 、 2 0 0 m m o l) を水 (3 0 m L) に懸濁させ、水中のT M A H 1 . 0 M (2 0 0 m L 、 2 0 0 m m o l) を添加した。混合物を 1 0 度まで冷却し、アクリロニトリル (1 1 . 6 7 g 、 2 2 0 m m o l) を添加し、反応物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温まで温まるに任せた。混合物を濃縮 H C l (1 5 m L) で中和し、次に 5 0 m L まで濃縮し、エタノール (1 0 0 m L) で希釈した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、エタノールで洗浄すると、中間体 6 - a が白色の固体として得られた。

【 0 0 6 1 】

ステップ2：中間体 6 - b

硫酸 (1 0 . 2 m L) を、M e O H (1 5 0 m L) 中の中間体 6 - a (1 6 . 2 g 、 1 2 6 m m o l) の懸濁液に添加し、反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、残留物を 2 0 % の水酸化ナトリウムでp H 8 になるまで希釈した。水層をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機抽出物をM g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 6 - b が無色のオイルとして得られた。

【 0 0 6 2 】

ステップ3：中間体 6 - c

0 度に冷却したジクロロメタン (1 0 0 m l) 中の中間体 6 - b (1 2 . 7 g 、 8 9 m m o l) の溶液にベンジルクロロホルムート (1 3 . 9 7 m l 、 9 8 m m o l) 及びD I P E A (1 7 . 1 6 m l 、 9 8 . 0 m m o l) を添加し、反応物を室温で 1 8 時間にわたって攪拌した。反応混合物を半分の体積にまで濃縮した。水及びエチルアセテートを添加

10

20

30

40

50

し、有機層を分離し、10%のクエン酸、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体6-cが黄色のオイルとして得られた。

【0063】

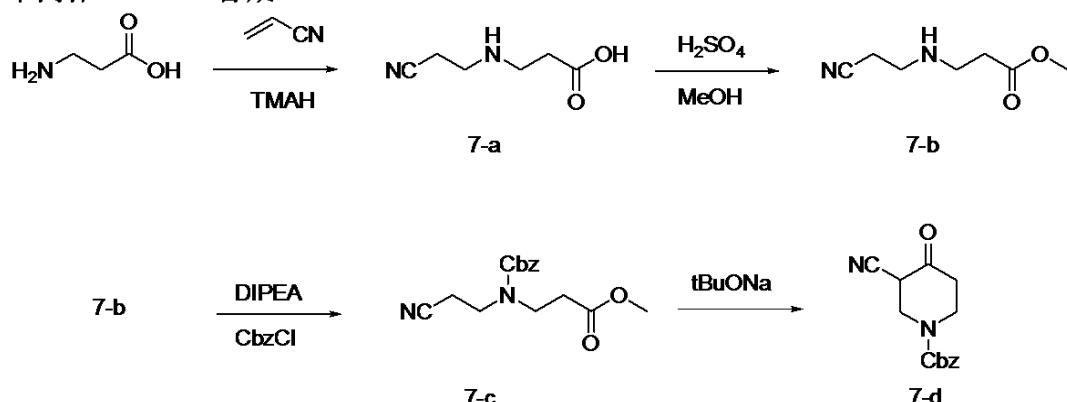
ステップ4：中間体6-d

ナトリウムtert-ブトキシド(2.56 g、26.7 mmol)をトルエン(80 mL)の中の中間体7-c(6.7 g、24.25 mmol)の溶液に添加し、反応物を一晩、80°Cで攪拌し、次に室温まで冷却した。1NのHCl及びエチルアセテートを添加し、反応物を15分間にわたって攪拌し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体6-dが黄色のオイルとして得られた。
10

【0064】

【化33】

中間体7-dの合成



スキーム7

【0065】

ステップ1：中間体7-a

- アラニン(17.82 g、200 mmol)を水(30 mL)に懸濁させ、水中のTMHAH 1.0 M(200 mL、200 mmol)を添加した。混合物を10°Cまで冷却し、アクリロニトリル(11.67 g、220 mmol)を添加し、反応物を一晩攪拌し、ゆっくりと室温まで温まるにまかせた。混合物を濃縮HCl(15 mL)で中和し、次に50 mLまで濃縮し、エタノール(100 mL)で希釈した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、エタノールで洗浄すると、中間体7-aが白色の固体として得られた。
30

【0066】

ステップ2：中間体7-b

硫酸(6.07 mL、114 mmol)をMeOH(150 mL)中の中間体7-a(16.2 g、114 mmol)の懸濁液に添加し、反応物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、残留物を20%の水酸化ナトリウムでpH=8まで希釈した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体7-bが無色のオイルとして得られた。
40

【0067】

ステップ3：中間体7-c

0°Cまで冷却したジクロロメタン中の中間体7-b(3.4 g、21.77 mmol)の溶液にベンジルクロロホルムート(3.40 mL、23.95 mmol)及びDIPEA(4.18 mL、23.95 mmol)を添加し、反応物を室温で18時間にわたって攪拌した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、10%の水性クエン酸、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフ
50

イで精製すると、中間体 7 - c が黄色のオイルとして得られた。

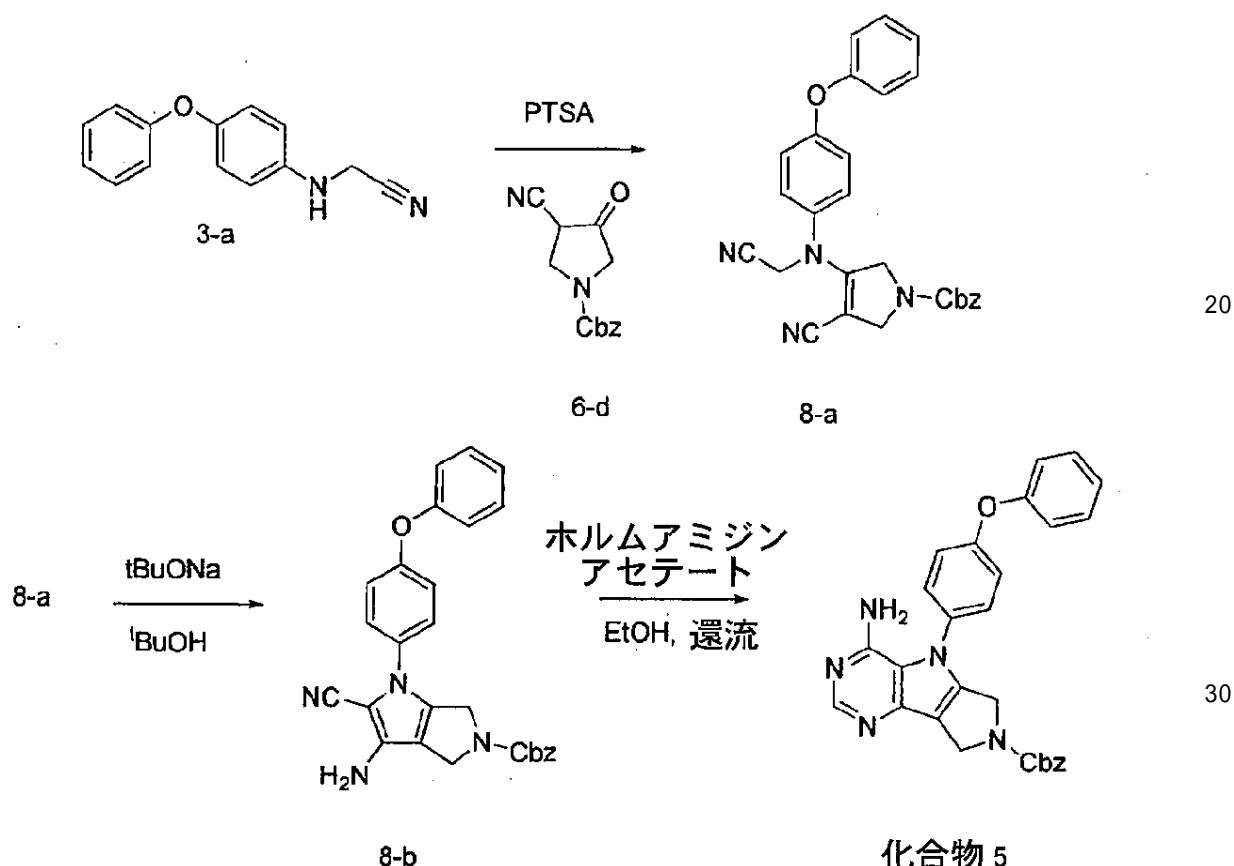
【0068】

ステップ4：中間体 7 - d

トルエン(50mL)の中の中間体 7 - c(5.2g, 17.91mmol)の溶液に、ナトリウム tert - プトキシド(1.89g, 19.70mmol)を添加し、反応物を80℃で18時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。1NのHCl及びエチルアセテートを添加し、反応物を15分間にわたって攪拌し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 7 - d が黄色のオイルとして得られた。

【0069】

【化34】



化合物5の合成

スキーム8

【0070】

ステップ1：中間体 8 - a

トルエン(50mL)の中の中間体 3 - a(2.45g, 10.92mmol)の溶液に、中間体 6 - d(3.2g, 13.10mmol)及び4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物(208mg, 1.09mmol)を添加し、反応物を5時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHCO₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。メタノールを残留物に添加し、沈殿物が生成され、中間体 8 - a を濾過によりオフホワイト色の固体として回収した。

【0071】

ステップ2：中間体 8 - b

tert - ブタノール(20mL)の中の中間体 8 - a(3.0g, 6.66mmol)

40

50

の溶液に、ナトリウム tert - プトキシド (704 mg、7.33 mmol) を添加し、反応物を 100 °C で 1 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。水を添加し、pH を 7 に 1 N の HCl で調節した。次にエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 8 - b がベージュ色の固体として得られた。

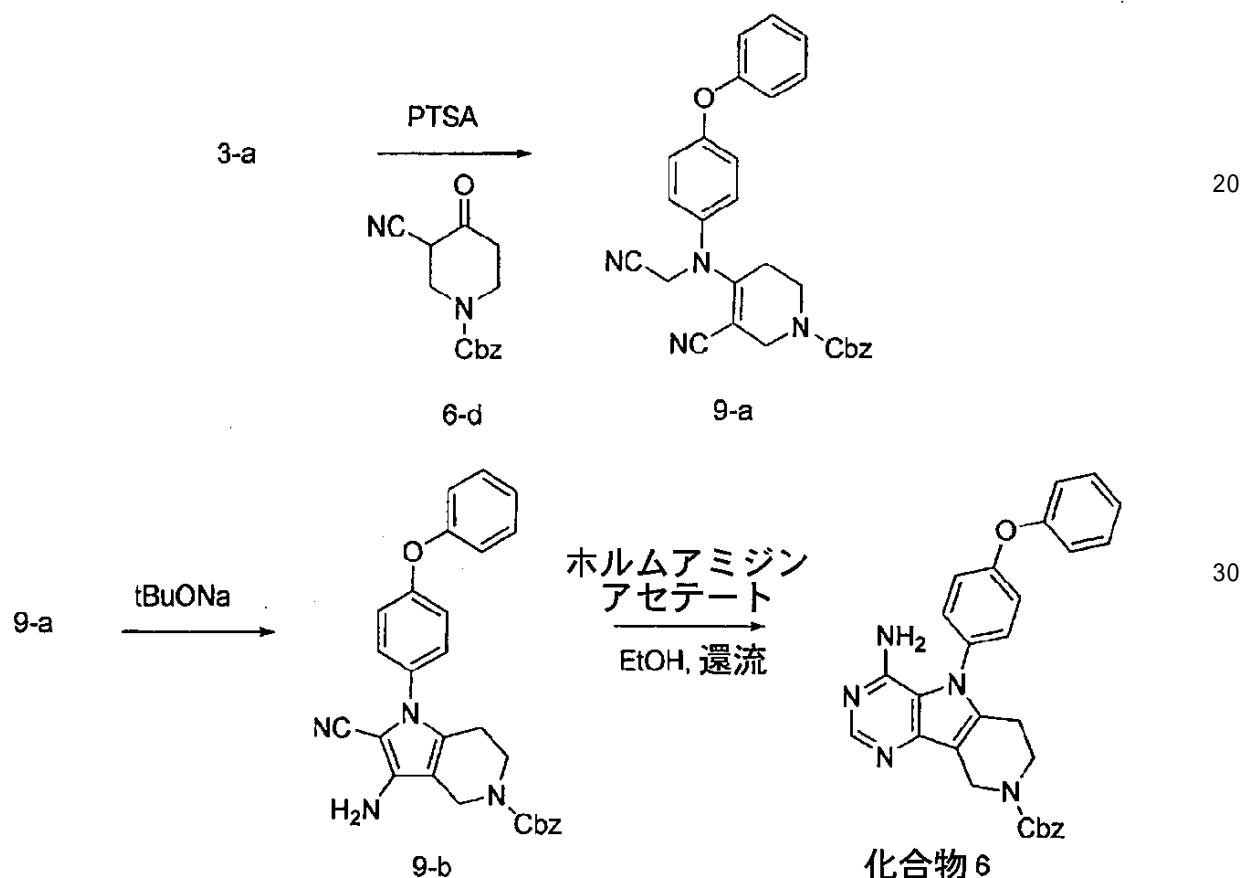
【0072】

ステップ3：化合物5

エタノール中の中間体 8 - b (2.60 g、5.77 mmol) の溶液にホルムアミジンアセテート (4.81 g、46.5 mmol) を添加し、反応物を還流下で 3 時間にわたって攪拌した。反応物を半分の体積にまで濃縮し、水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収した。シリカゲルクロマトグラフィでの精製により化合物5がオフホワイト色の固体として得られた。MS (m / z) M + H = 478.1

【0073】

【化35】



化合物6の合成

スキーム9

【0074】

ステップ1：中間体9 - a

トルエン (160 mL) 中の中間体 3 - a (7.24 g、32.3 mmol) の溶液に中間体 6 - d (10.0 g、38.7 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (614 mg、3.23 mmol) を添加し、反応物を 3 時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 9 - a がベージュ色の発泡体として得られた。

10

20

30

40

50

【0075】

ステップ2：中間体9-b

tert-ブタノール(50mL)中の中間体9-a(4.2g、9.04mmol)の溶液にナトリウムtert-ブトキシド(956mg、9.95mmol)を添加し、反応物を100℃で1時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。水を添加し、pHを7に1NのHClで調節した。沈殿物が生成され、中間体9-bを濾過によりベージュ色の固体として回収した。

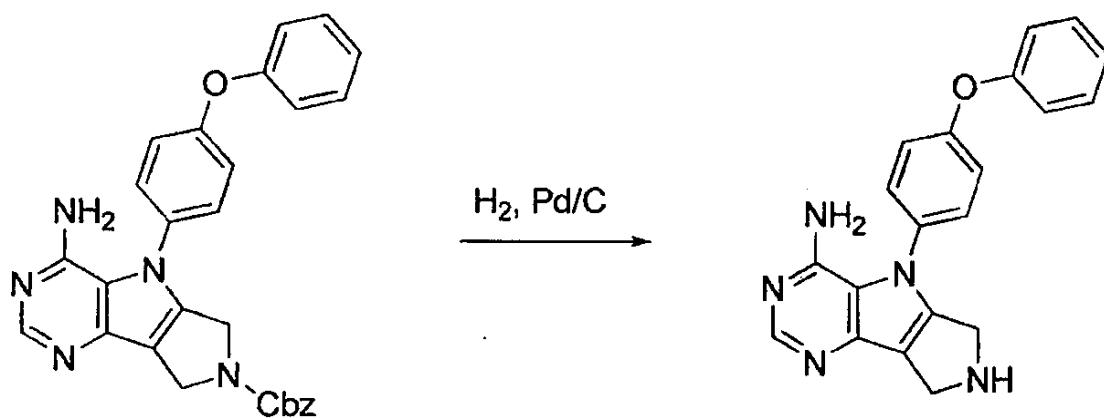
【0076】

ステップ3：化合物6

エタノール中の中間体9-b(4.25g、9.15mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(7.62g、73.2mmol)を添加し、反応物を還流下で3時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮し、水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、エチルアセテートで洗浄すると、化合物6がベージュ色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=492.2

【0077】

【化36】



化合物5

化合物7

30

化合物7の合成

スキーム10

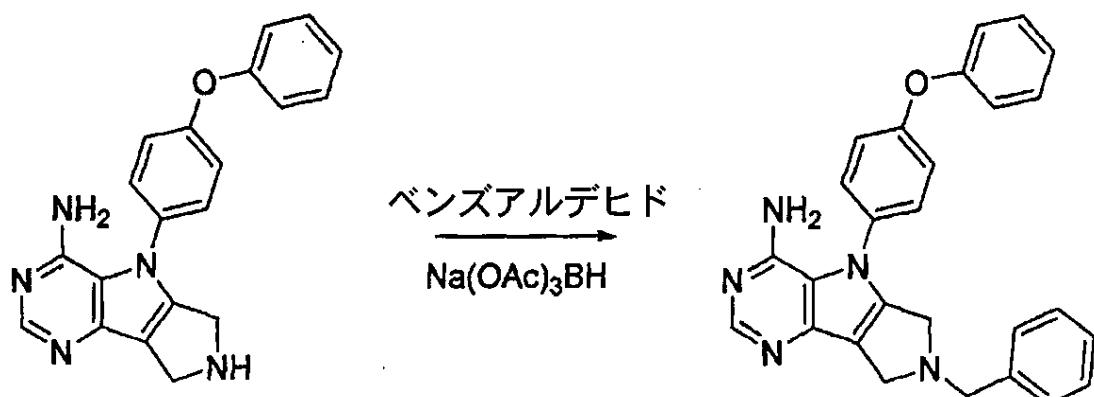
【0078】

窒素下で攪拌したメタノール中の化合物5(1.5g、3.14mmol)の溶液に、10%のPd/C(669mg、3.14mmol)及びギ酸(1.0mL、26.1mmol)を添加した。反応混合物をH₂でバージし、24時間にわたって攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮した。ジエチルエーテル中の1NのHClを残留物に添加し、化合物7・2HClを濾過によりオフホワイト色の固体として回収した。MS(m/z)M+H=344.2

【0079】

40

【化37】



化合物7

化合物10

化合物10の合成

スキーム11

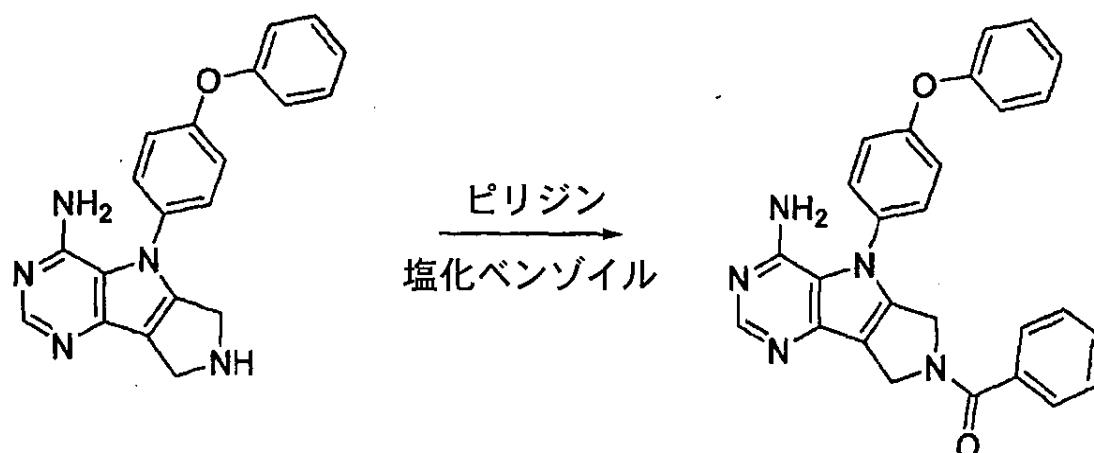
【0080】

THF (10 mL) 中の化合物7 (200 mg、0.58 mmol) の溶液に順次、ベンズアルデヒド (59 μ L、0.582 mmol)、酢酸 (3.3 μ L、0.058 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (370 mg、1.747 mmol) を添加し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。飽和水性NaHCO₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物10が白色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 434.2

20

【0081】

【化38】



化合物7

化合物18

化合物18の合成

スキーム12

【0082】

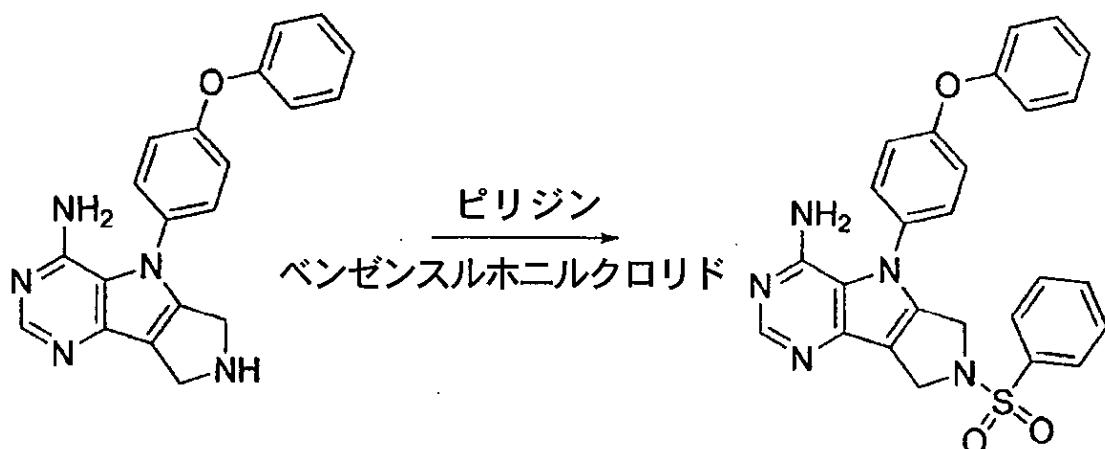
THF (5 mL) 及びピリジン (5 mL) 中の化合物7 (300 mg、0.58 mmol) の溶液に順次、塩化ベンゾイル (152 μ L、1.31 mmol) 及びDMAP (21 mg、0.17 mmol) を添加した。反応物を80°Cで一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離

50

し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物18が白色の固体物として得られた。MS (*m/z*) M + H = 448.3

【0083】

【化39】



化合物7

化合物9

20

化合物9の合成

スキーム13

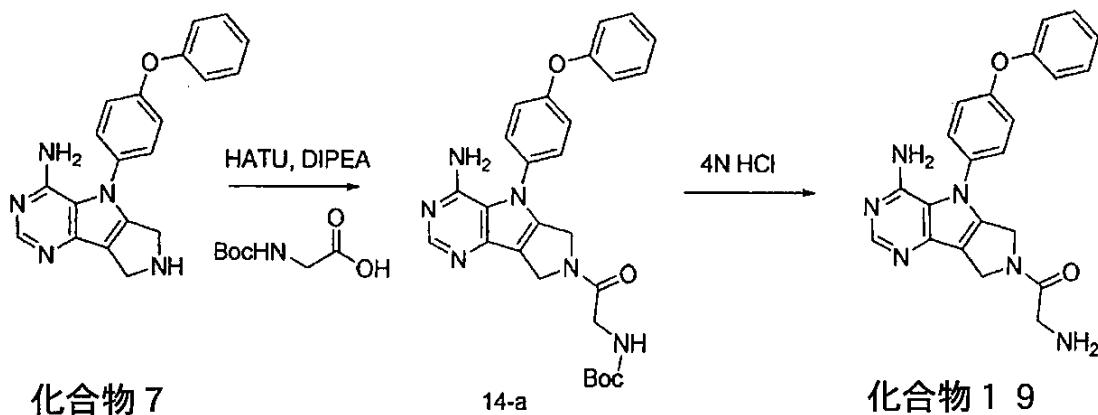
【0084】

THF (5 mL) 及びピリジン (5 mL) 中の化合物7 (200 mg, 0.58 mmol) の溶液に順次、ベンゼンスルホニルクロリド (350 mg, 1.97 mmol) 及び DMAP (71 mg, 0.58 mmol) を添加した。反応物を 80 °C で 3 日間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物9が黄色の固体物として得られた。MS (*m/z*) M + H = 484.1

30

【0085】

【化40】



化合物7

14-a

化合物19

化合物19の合成

スキーム14

【0086】

ステップ1：中間体14-a

50

D M F 中の化合物 7 (3 0 0 m g、 0 . 8 7 m m o l) 及び B o c - G l y - O H (1 6 8 m g、 0 . 9 6 m m o l) の溶液に H A T U (3 3 2 m g、 0 . 8 7 m m o l) 及び D I P E A (3 0 4 μ L、 1 . 7 4 m m o l) を添加し、 次に反応物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると中間体 1 4 - a がベージュ色の固体として得られた。

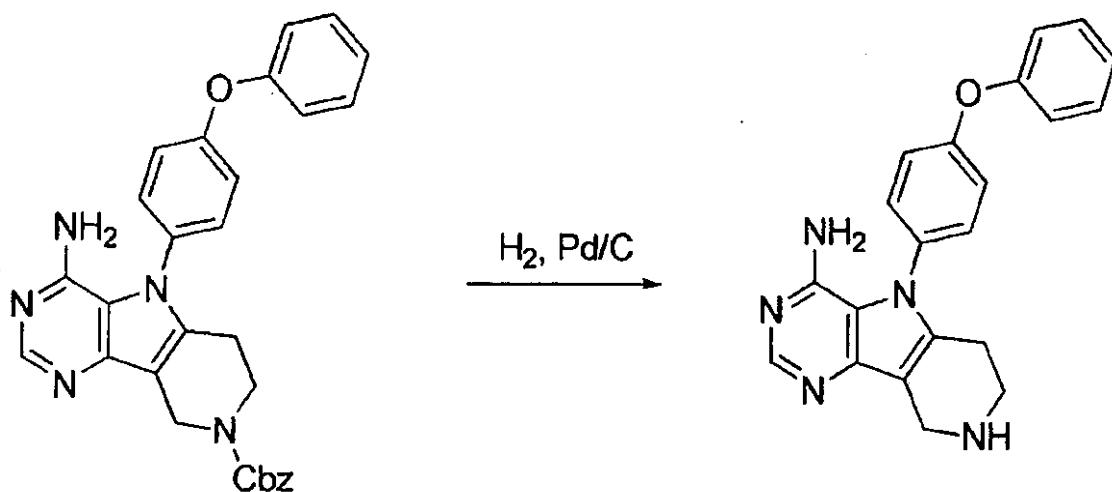
【 0 0 8 7 】

ステップ 2 : 化合物 1 9

1 , 4 - デオキサン中の 4 N の H C 1 (5 . 0 m l、 2 0 . 0 m m o l) をメタノール (5 m l) 中の中間体 1 4 - a (4 0 0 m g、 0 . 7 9 m m o l) に添加し、懸濁液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、エチルアセテートを残留物に添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、化合物 1 9 · 2 H C 1 が白色の固体として得られた。M S (m / z) M + H = 4 0 1 . 2

【 0 0 8 8 】

【 化 4 1 】



化合物 6

化合物 8

30

化合物 8 の合成

スキーム 1 5

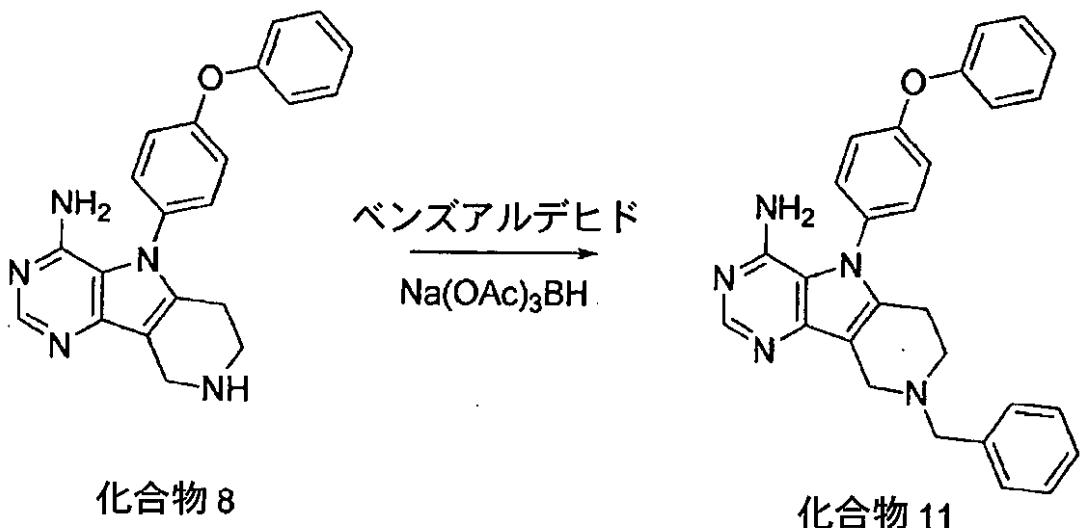
【 0 0 8 9 】

窒素下で攪拌したメタノール中の化合物 6 (1 . 2 0 g、 2 . 4 4 m m o l) の溶液に、 1 0 % の P d / C (5 2 m g、 0 . 2 4 m m o l) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、室温で 2 4 時間にわたって攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。ジエチルエーテル中の 1 N の H C 1 を残留物に添加し、化合物 8 · 2 H C 1 を濾過によりオフホワイト色の固体として回収した。M S (m / z) M + H = 3 5 8 . 2

【 0 0 9 0 】

40

【化 4 2】



化合物 11 の合成

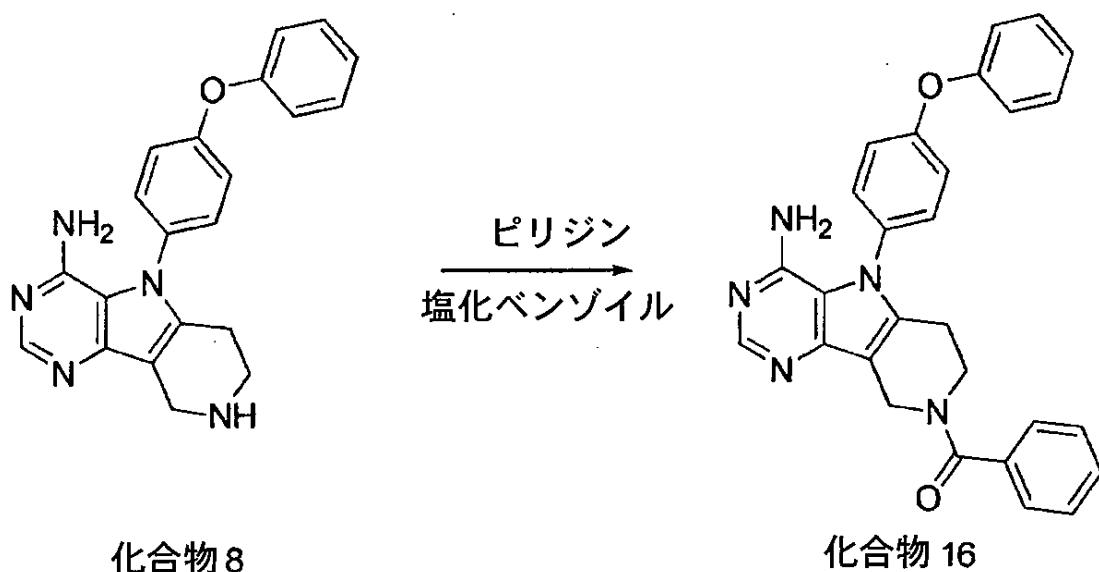
スキーム16

【 0 0 9 1 】

THF(10ml)中の化合物8(200mg、0.58mmol)の溶液に順次、ベンズアルデヒド(57μl、0.56mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(356mg、1.68mmol)を添加し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。飽和水性NaHCO₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物11が黄色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=448.2

(0 0 9 2)

【化 4 3】



化合物 16 の合成

スキーム 17

[0 0 9 3]

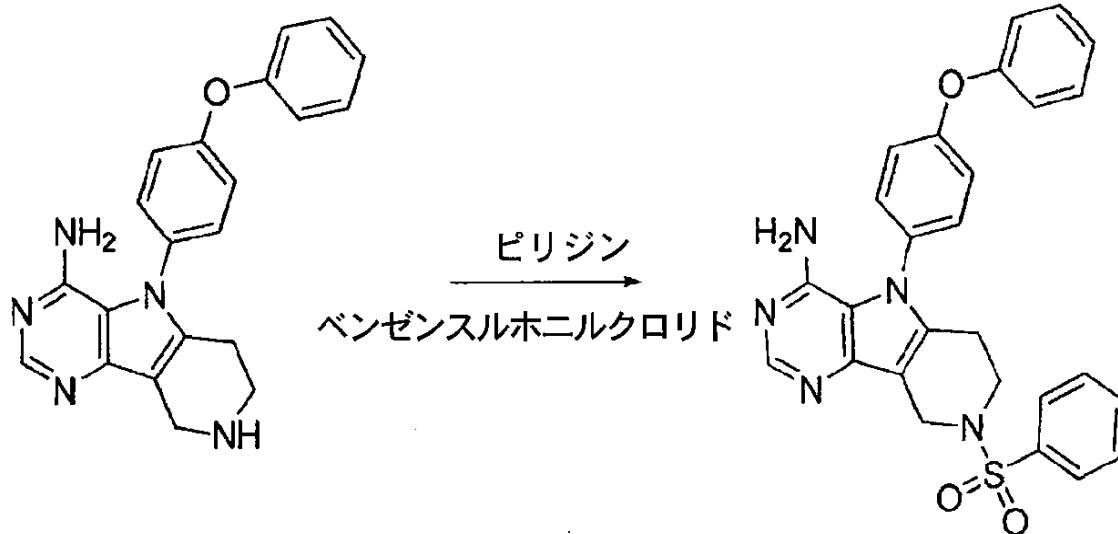
T H F (5 m L) 及びピリジン (5 m L) 中の化合物 8 (3 0 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) の溶液に順次、塩化ベンゾイル (1 4 6 μ L 、 1 . 2 5 m m o l) 及び D M A P (2

10

1 mg、0.17 mmol)を添加した。反応物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物16が白色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 462.1

【0094】

【化44】



化合物 8

化合物 12

化合物12の合成

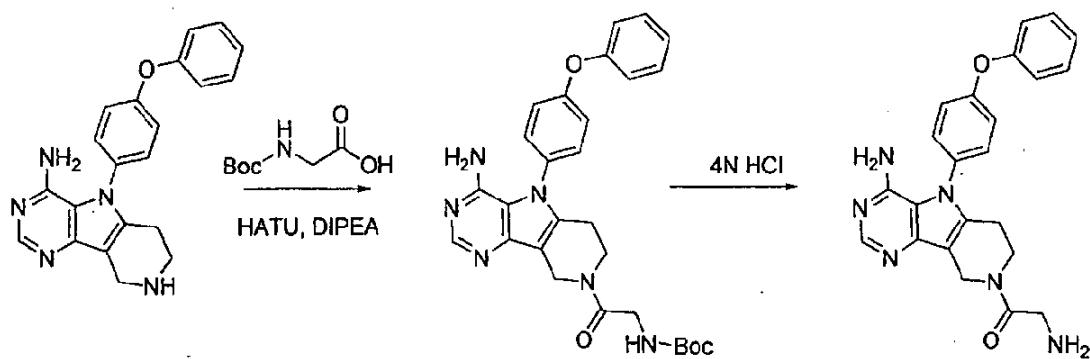
スキーム18

【0095】

THF (5 mL)及びピリジン (5 mL)中の化合物8 (200 mg、0.56 mmol)の溶液に順次、ベンゼンスルホニルクロリド (260 mg、1.47 mmol)及びDMAP (14 mg、0.11 mmol)を添加した。反応物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物12が黄色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 498.1

【0096】

【化45】



化合物 8

19-a

化合物 17

10

20

30

40

50

化合物 17 の合成

スキーム 19

〔 0 0 9 7 〕

ステップ1：中間体19-a

D M F 中の化合物 8 (3 0 0 m g、 0 . 8 3 m m o l) 及び B o c - G l y - O H (1 6 2 m g、 0 . 9 2 m m o l) の溶液に H A T U (3 1 9 m g、 0 . 8 3 m m o l) 及び D I P E A (2 9 2 μ L、 1 . 6 7 m m o l) を添加し、 次に反応物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、中間体 1 9 - a がベージュ色の固体として得られた。

[0 0 9 8]

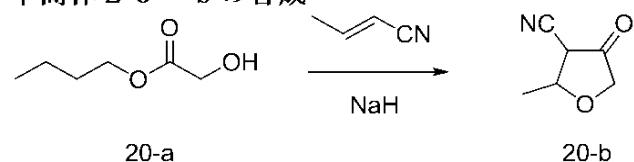
ステップ2：化合物2-4

1,4-ジオキサン中の4NのHCl(5ml、20.00mmol)をMeOH(5ml)の中間体19-a(130mg、0.253mmol)に添加し、懸濁液を室温で1時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、エチルアセテートを残留物に添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、化合物17・2HClが白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=415.1

[0 0 9 9]

【化 4 6】

中間体2-O-bの合成



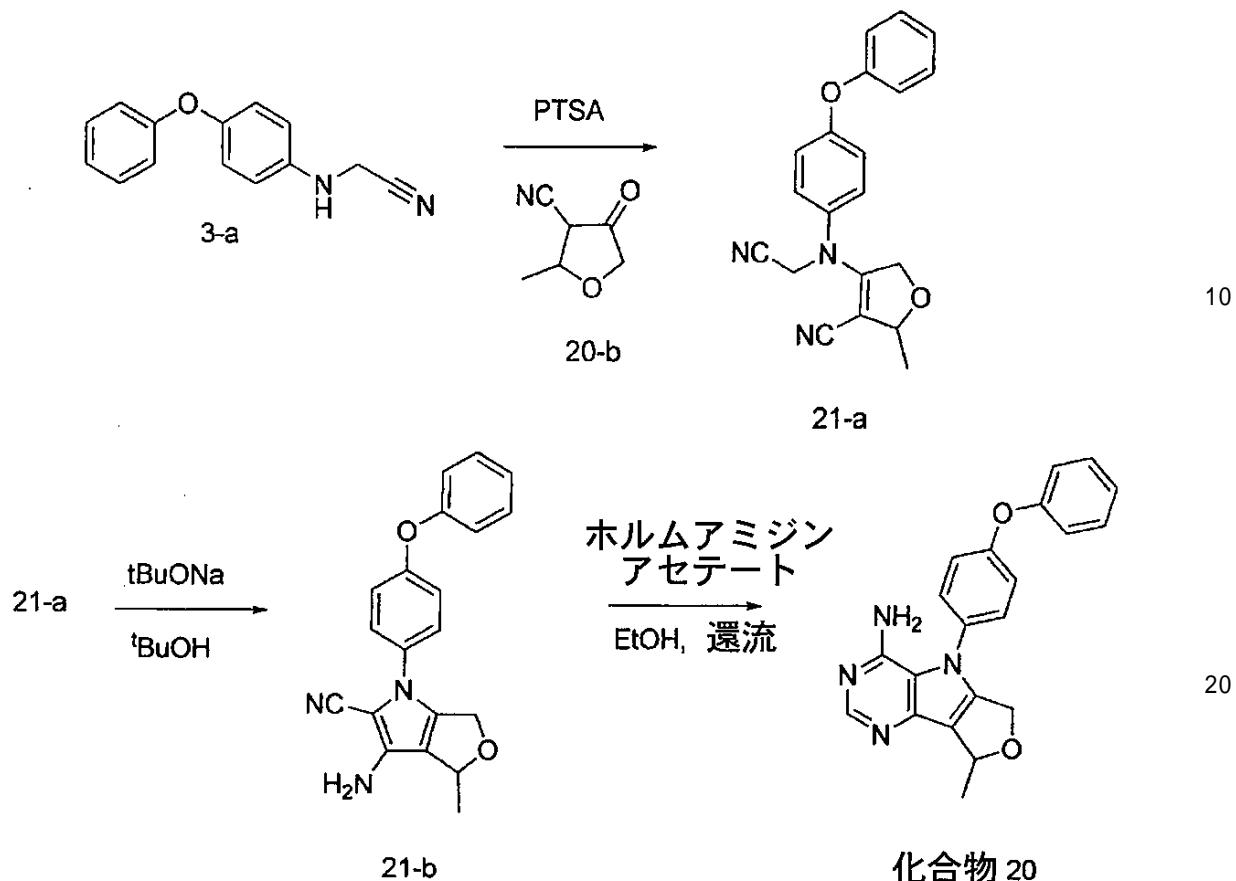
スキーム20

【 0 1 0 0 】

T H F (5 0 m L) 中のブチル 2 - ヒドロキシアセテート 2 0 - a (4 7 . 2 g , 3 5 7 m m o l) の溶液を、 T H F (2 5 0 m L) 中の水素化ナトリウム (1 4 . 2 8 g , 3 5 7 m m o l) の懸濁液に滴加した。混合物を還流下、 T H F (5 0 m L) 中のクロトニトリル (c r o t o n i t r i l e) (2 3 . 9 6 g , 3 5 7 m m o l) の溶液で処理し、混合物の還流を 2 時間にわたって継続し、次に室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、2 N の N a O H (2 0 0 m L) 及びジエチルエーテル (2 0 0 m L) を残留物に添加した。有機層を分離し、水相をジエチルエーテルで 2 回抽出し、次に pH 1 まで濃縮 H C 1 (7 5 m L) で酸性化した。次に水相をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 2 0 - b がベージュ色のオイルとして得られた。

【 0 1 0 1 】

【化47】



化合物 20 の合成

スキーム 21

【0102】

ステップ1：中間体 21 - a

トルエン (250 mL) 中の中間体 3 - a (14.34 g、63.9 mmol) の溶液に、中間体 20 - b (10.0 g、80.0 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (1.21 g、6.39 mmol) を添加した。反応物を 3 時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 21 - a がベージュ色の固体として得られた。

【0103】

ステップ2：中間体 21 - b

t_{er}t - ブタノール (330 mL) 中の中間体 21 - a (22.0 g、66.4 mmol) の溶液にナトリウム t_{er}t - ブトキシド (7.02 g、73.0 mmol) を添加し、反応物を 80 度で 15 分間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。1 N の HCl 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ジエチルエーテルを残留物に添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、中間体 21 - b がベージュ色の固体として得られた。

【0104】

ステップ3：化合物 20

エタノール中の中間体 21 - b (22.0 g、66.4 mmol) の溶液にホルムアミジンアセテート (27.6 g、266.0 mmol) を添加し、反応物を還流下で 1.5

30

40

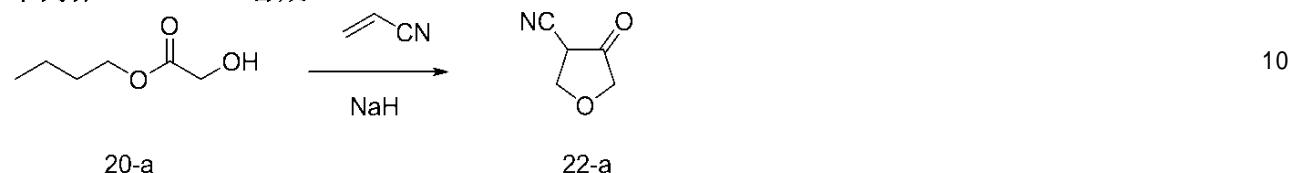
50

時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮し、水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収した。勾配 0 . 1 % の H C 1 中の 1 0 % のメタノールから 0 . 1 % の H C 1 中の 4 0 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 2 0 · H C 1 が白色の固体物として得られた。 M S (m / z) M + H = 3 5 9 . 2

【 0 1 0 5 】

【化 4 8】

中間体 22-a の合成



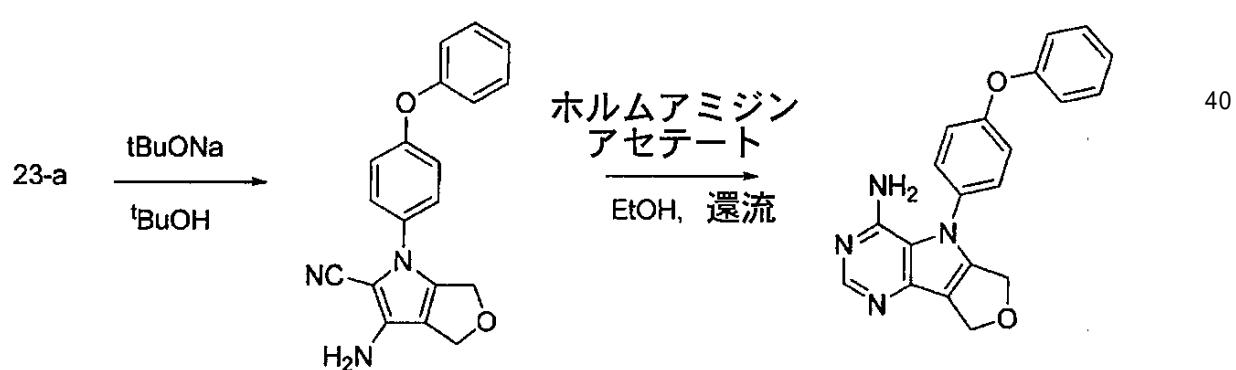
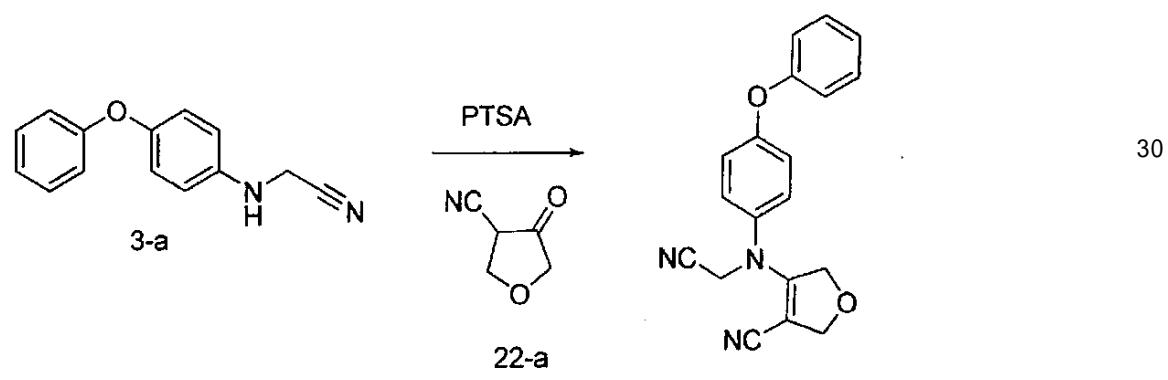
スキーム22

【 0 1 0 6 】

T H F (5 0 m L) 中のブチル 2 - ヒドロキシアセテート 2 0 - a (3 6 . 3 g 、 2 7 5 m m o l) の溶液を、 T H F (2 5 0 m L) 中の水素化ナトリウム (1 0 . 9 9 g 、 2 7 5 m m o l) の懸濁液に滴加した。混合物を T H F (5 0 m L) 中のアクリロニトリル (1 4 . 5 7 g 、 2 7 5 . 0 m m o l) の溶液で処理し、 1 . 5 時間にわたって還流させ、次に室温まで冷却した。 N a H C O₃ (2 5 0 m L) の飽和水溶液及びジエチルエーテルを添加し、有機層を分離し、水相をジエチルエーテルで抽出し、 p H 1 に塩酸で酸性化し、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、中間体 2 2 - a がベージュ色の固体として得られた。

[0 1 0 7]

【化 4 9】



化合物 21

化合物 21 の合成

スキーム 23

【0108】

ステップ1：中間体 23-a

トルエン (55 mL) 中の中間体 3-a (2.5 g, 11.1 mmol) の溶液に、中間体 22-a (1.85 g, 16.7 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (212 mg, 1.11 mmol) を添加した。反応物を 3 時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 23-a がベージュ色の固体として得られた。
10

【0109】

ステップ2：中間体 23-b

tert-ブタノール (80 mL) 中の中間体 23-a (3.0 g, 9.45 mmol) の溶液にナトリウム tert-ブトキシド (909 mg, 9.45 mmol) を添加し、反応物を 100 °C で 1 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。1 N の HCl 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 23-b がベージュ色の固体として得られた。
MS (m/z) M + H = 318.3
20

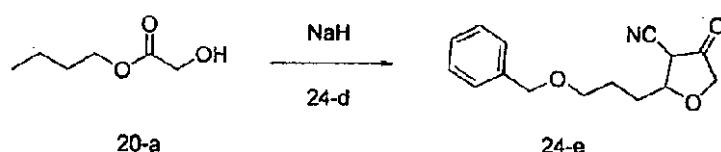
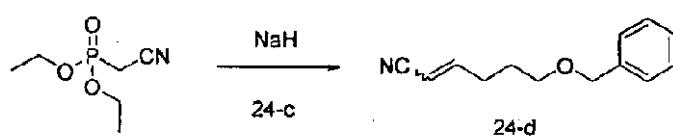
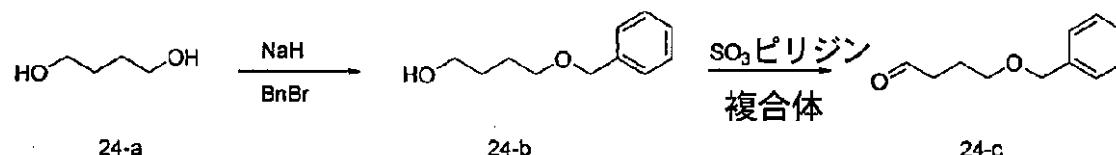
【0110】

ステップ3：化合物 21

エタノール中の中間体 23-b (2.8 g, 8.82 mmol) の溶液にホルムアミジンアセテート (4.59 g, 44.1 mmol) を添加し、反応物を還流下で 3 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を半分の体積にまで濃縮し、水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収した。勾配 0.1% の HCl / メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 21-HCl が白色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 345.2
21

【0111】

【化 50】



中間体 24-e の合成

スキーム 24

【0112】

ステップ1：中間体 24-b

0 °C に冷却した THF (500 mL) 中の水素化ナトリウム (8.86 g, 222 mmol) 50

o 1) の懸濁液に、ブタン - 1 , 4 - ジオール、2 4 - a (1 9 . 6 3 m l 、 2 2 2 m m o 1) を 1 5 分かけて滴加した。反応物を 0 °C で 3 0 分間にわたって攪拌した。(プロモメチル) ベンゼン (2 3 . 7 1 m l 、 1 9 9 m m o 1) を 1 5 分かけて滴加し、続いてテトラブチルアンモニウムプロミド (7 . 1 4 g 、 2 2 . 1 5 m m o 1) を滴加した。反応物が室温まで温まるにまかせ、一晩攪拌した。次に反応混合物を 5 % の H C l に 0 °C で力強く攪拌しながら添加し、ジエチルエーテルを添加した。有機層を分離し、水相をジエチルエーテルで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物を無水 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、中間体 2 4 - b が黄色のオイルとして得られた。

【 0 1 1 3 】

ステップ 2 : 中間体 2 4 - c

10

0 °C に冷却したジクロロメタン (2 0 0 m L) 中の中間体 2 4 - b (1 0 . 0 g 、 5 5 . 5 m m o 1) の溶液に、D M S O (1 5 . 7 6 m l 、 2 2 2 m m o 1) 及び D I P E A (3 3 . 8 m l 、 1 9 4 m m o 1) を添加した。次に D M S O (1 5 m L) 中の S O 3 ピリジン複合体 (1 7 . 6 6 g 、 1 1 1 m m o 1) を添加し、混合物を 2 時間にわたって 0 °C で攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水、飽和水性 N a H C O 3 及びブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 2 4 - c が黄色のオイルとして得られた。

【 0 1 1 4 】

ステップ 3 : 中間体 2 4 - d

20

0 °C に冷却した T H F (5 0 m l) 中の水素化ナトリウム (2 . 2 2 g 、 5 5 . 5 m m o 1) の溶液に T H F (5 0 m L) 中のジエチルシアノメチルホスホネート (9 . 8 4 g 、 5 5 . 5 m m o 1) の溶液を滴加し、1 5 分間にわたる攪拌後、次に T H F (5 0 m L) 中の中間体 2 4 - c (9 . 9 g 、 5 5 . 5 m m o 1) の溶液を滴加した。反応混合物が室温まで温まるにまかせ、一晩攪拌した。水及びジエチルエーテルを添加し、有機層を分離し、水相をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 2 4 - d が黄色のオイルとして得られた。

【 0 1 1 5 】

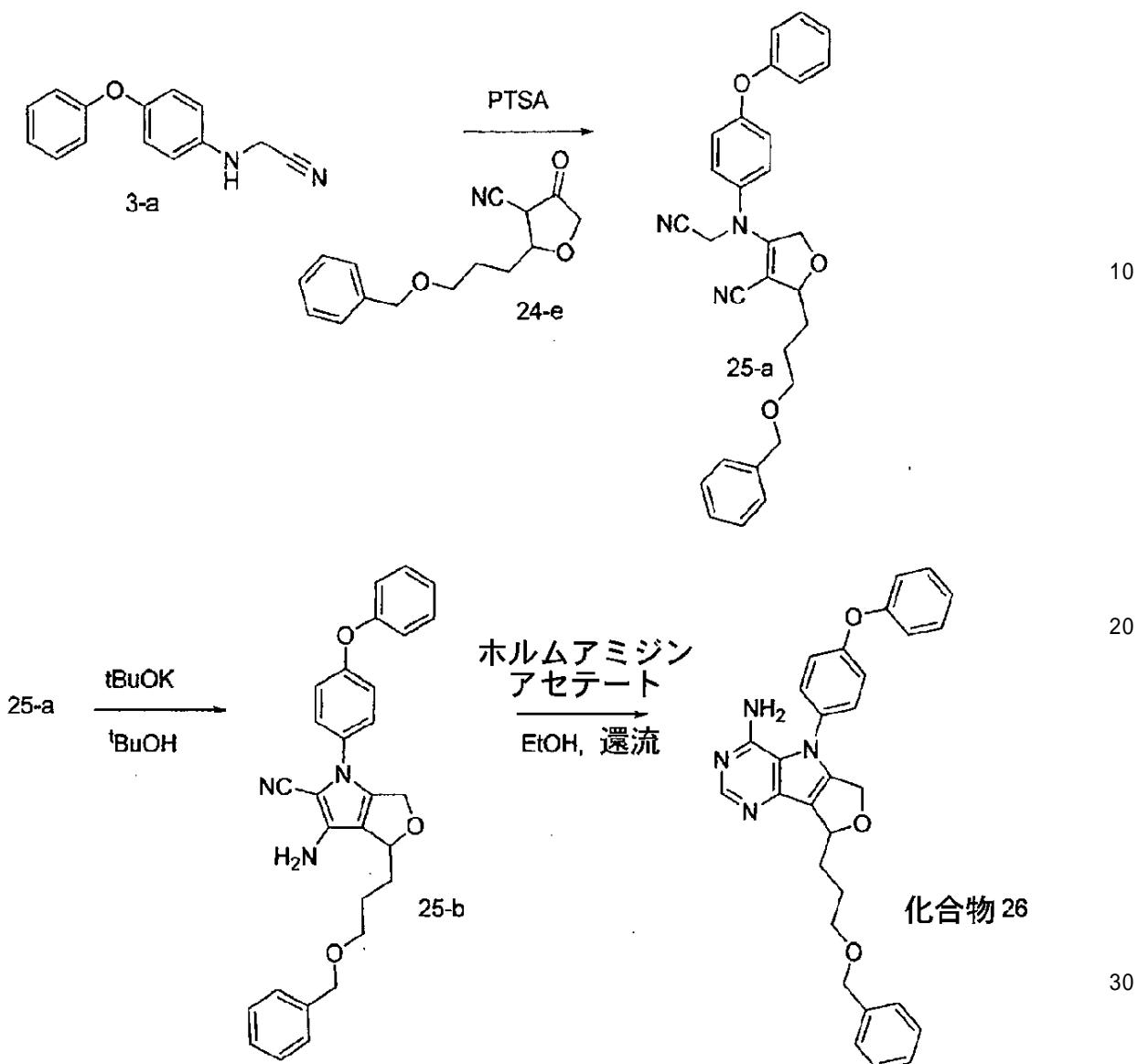
ステップ 3 : 中間体 2 4 - e

30

T H F (2 5 m L) 中のブチル 2 - ヒドロキシアセテート 2 0 - a (5 . 1 2 g 、 3 8 . 8 m m o 1) の溶液に、T H F (5 0 m L) 中の水素化ナトリウム (1 . 5 5 g 、 3 8 . 8 m m o 1) の懸濁液を滴加した。混合物を、T H F (2 5 m L) 中の中間体 2 4 - d (7 . 8 g 、 3 8 . 8 m m o 1) で処理し、混合物の還流を 3 時間にわたって継続し、次に室温まで冷却した。溶媒を蒸発させた。2 N の N a O H (1 0 0 m L) 及びジエチルエーテル (1 0 0 m L) を残留物に添加した。有機層を分離し、水相をジエチルエーテルで 2 回抽出し、次に p H 1 まで濃縮 H C l で酸性化した。次に水層をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 2 4 - e がベージュ色のオイルとして得られた。

【 0 1 1 6 】

【化 5 1】



化合物 26 の合成

スキーム 25

【0117】

ステップ 1：中間体 25 - a

トルエン (20 mL) 中の中間体 3 - a (692 mg、3.10 mmol) の溶液に、中間体 24 - e (1.20 g、4.63 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (59 mg、0.30 mmol) を添加した。反応物を一晩、ディーン・スタークト ラップを使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 25 - a が褐色のオイルとして得られた。

【0118】

ステップ 2：中間体 25 - b

t _{er} t - ブタノール (16 mL) 中の中間体 25 - a (1.5 g、3.22 mmol) の溶液に、THF 中の 1.0 M のカリウム t _{er} t - ブトキシド溶液 (3.54 mL、3.54 mmol) を添加した。反応物を 80 °C で 30 分間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。1 N の HCl 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 25 - b がベー

40

40

50

ジュ色の固体として得られた。

【0119】

ステップ3：化合物26

エタノール中の中間体25-b(1.5g、3.22mmol)の溶液に、ホルムアミジンアセテート(2.68g、25.8mmol)を添加した。反応物を還流下で3時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮し、水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物26-HClが白色の固体として得られた。

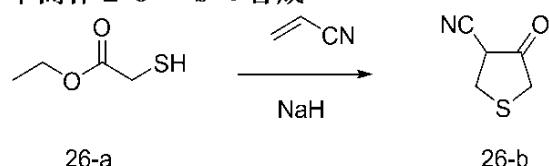
MS(m/z) M+H = 493.3

10

【0120】

【化52】

中間体26-bの合成



スキーム26

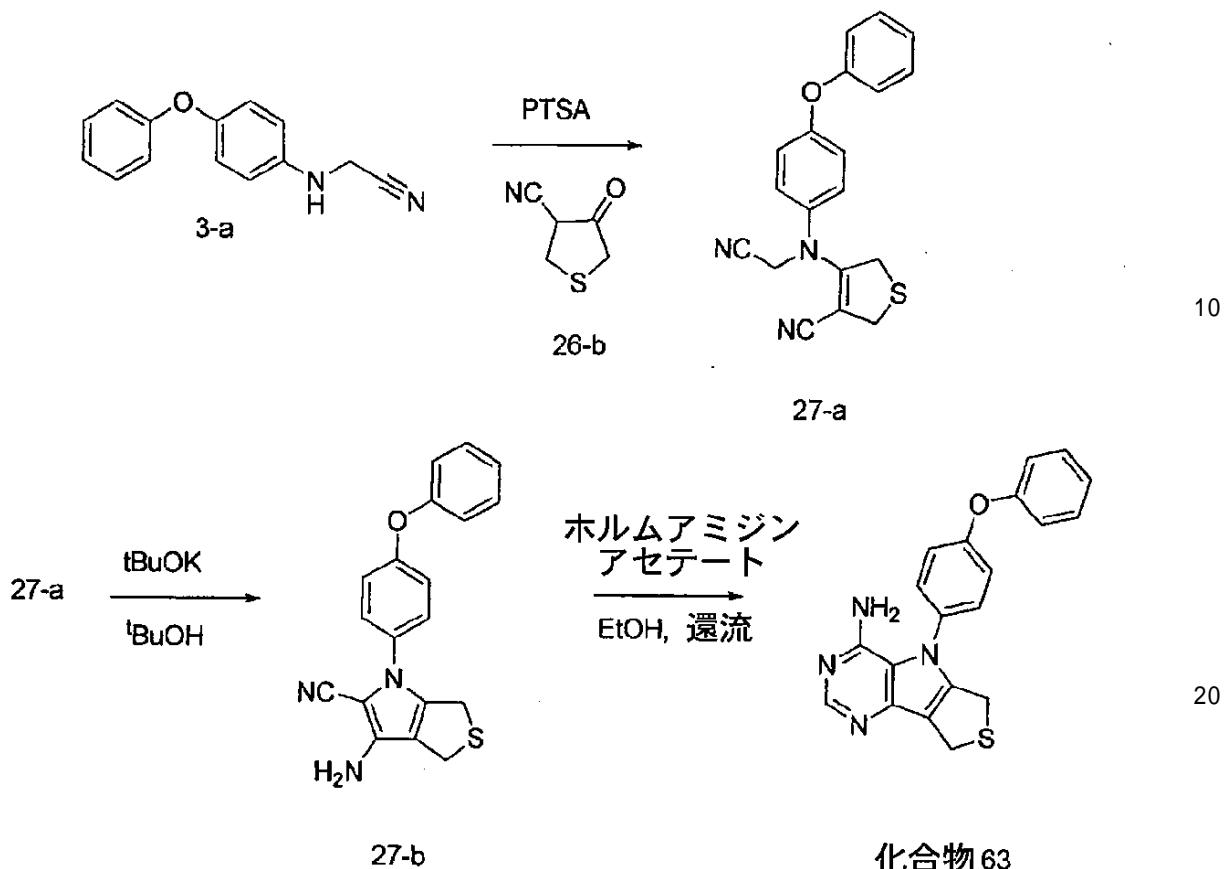
【0121】

0に冷却したメタノール中のナトリウムメトキシドの25%溶液(37.7ml、16.5mmol)に順次、エチル2-メルカプトアセテート(13ml、11.8mmol)及びアクリロニトリル(7.76ml、11.8mmol)を滴加し、反応物を還流下で1時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させ、水及びジエチルエーテルを残留物に添加した。有機層を分離し、水相をpH=1まで濃縮HClで酸性化した。次に水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体26-bがベージュ色のオイルとして得られた。

20

【0122】

【化 5 3】



化合物 63 の合成

スキーム 2 7

【0123】

ステップ 1：中間体 27 - a

トルエン (100 mL) 中の中間体 3 - a (5.29 g、23.59 mmol) の溶液に、中間体 26 - b (3.0 g、23.59 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (449 mg、2.35 mmol) を添加した。反応物を 4 時間にわたってディーン・スタークトラップを使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 27 - a がベージュ色の固体として得られた。

【0124】

ステップ 2：中間体 27 - b

t _{er} t - プタノール (100 mL) 中の中間体 27 - a (8.0 g、24.0 mmol) の溶液に、THF 中の 1.0 M のカリウム t _{er} t - プトキシド溶液 (23.99 mL、23.99 mmol) を添加し、反応物を 90 ℃ で 2 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、中間体 27 - b がベージュ色の固体として得られた。

【0125】

ステップ 3：化合物 63

エタノール中の中間体 27 - b (8.0 g、23.99 mmol) の溶液にホルムアミジンアセテート (19.98 g、19.2 mmol) を添加し、反応物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。反応物を真空下、半分の体積にまで濃縮し、水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、飽和水性 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、無水

30

40

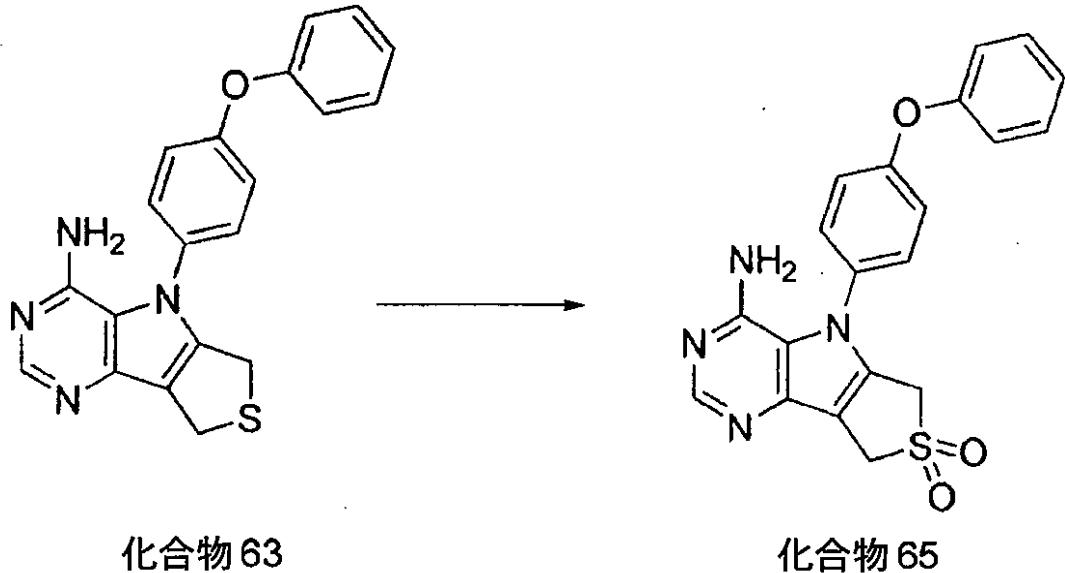
50

MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物 63 がベージュ色の固体として得られた。MS (*m/z*) M + H = 366

1 . 2

【 0 1 2 6 】

【化 5 4】



化合物 6 5 の合成

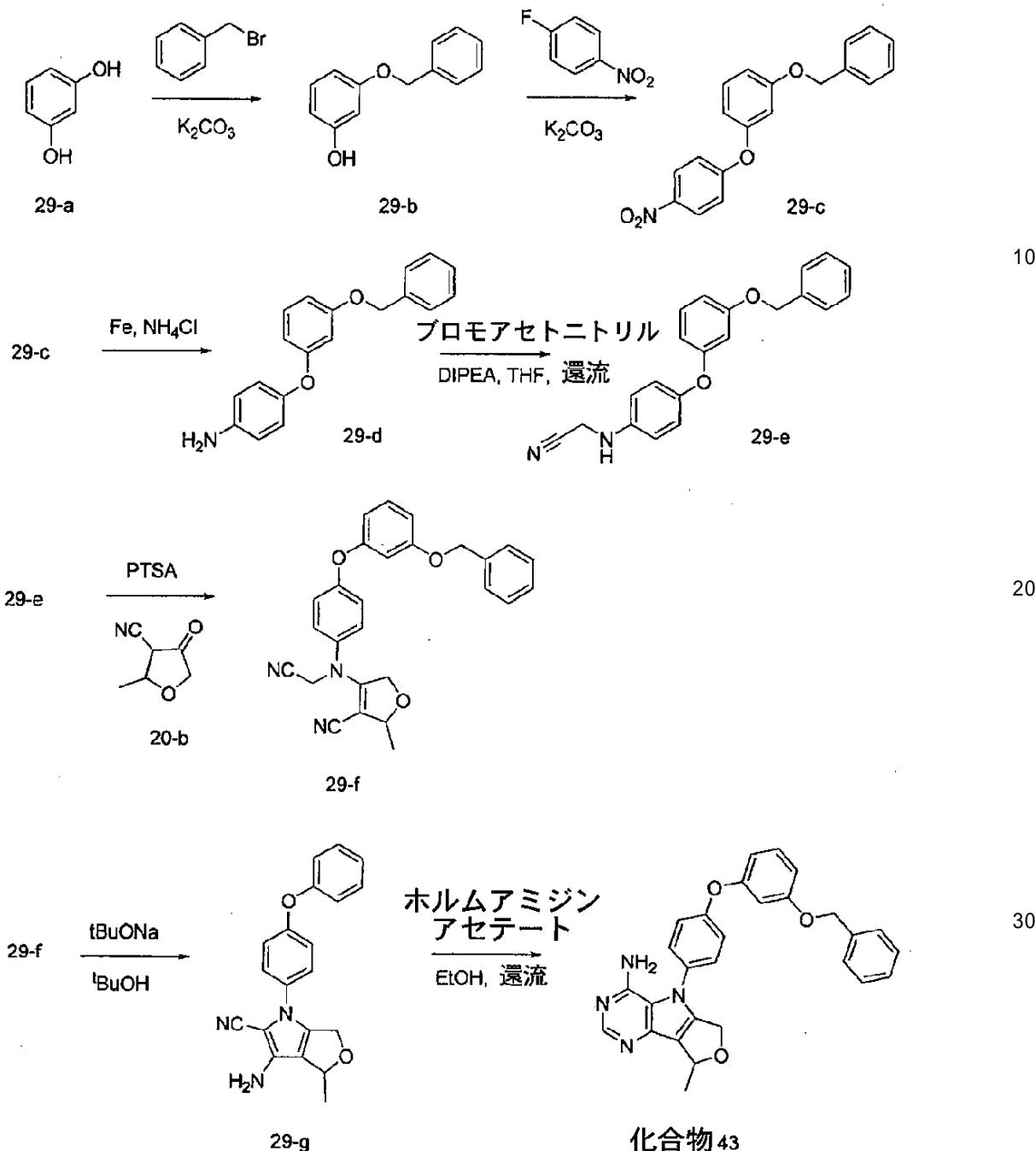
スキーム28

【 0 1 2 7 】

テトラヒドロフラン / メタノール / 水の 1 : 1 : 1 混合物中の化合物 6 3 (1 g, 2.77 mmol) の溶液にオキソン (1.70 g, 2.77 mmol) を添加し、溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物 6 5 が白色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 393.2

【 0 1 2 8 】

【化 5 5】



化合物 43 の合成

スキーム 2 9

【0129】

ステップ 1：中間体 29 - b

臭化ベンジル（27.0 mL、227 mmol）をアセトン（150 mL）中のレゾルシノール（25 g、227 mmol）及び炭酸カリウム（31.4 g、227 mmol）の攪拌懸濁液に滴加し、反応物を還流下で一晩加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 29 - b がベージュ色のオイルとして得られた。

【0130】

ステップ 2：中間体 29 - c

40

50

DMSO(150ml)中の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(12.17g、86.0mmol)の溶液に中間体29-b(19.0g、95mmol)、K₂CO₃(13.11g、95mmol)を添加し、反応物を150で18時間にわたって攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びジエチルエーテルを添加し、有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体29-cが褐色の固体として得られた。

【0131】

ステップ3：中間体29-d

エタノール(150ml)及び水(50ml)中の中間体29-c(14.1g、43.9mmol)の溶液に順次、塩化アンモニウム(11.74g、219mmol)、鉄(9.80g、176mmol)を添加し、反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体29-dがベージュ色の固体として得られた。

10

【0132】

ステップ4：中間体29-e

THF(100mL)中の中間体29-d(10.8g、37.1mmol)及び2-プロモアセトニトリル(5.34g、44.5mmol)の溶液にDIPPEA(7.77ml、44.5mmol)を添加し、反応物を80で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、飽和水性塩化アンモニウム及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体29-eが褐色のオイルとして得られた。

20

【0133】

ステップ5：中間体29-f

トルエン(50ml)中の中間体29-e(12.5g、37.8mmol)の溶液に、中間体20-b(7.10g、56.8mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(720mg、3.78mmol)を添加した。反応物を6時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHCO₃の溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体29-fがベージュ色の発泡体として得られた。

30

【0134】

ステップ6：中間体29-g

tert-ブタノール(50.0ml)中の中間体29-f(8.2g、18.74mmol)の溶液にカリウムtert-ブトキシド(2.31g、20.62mmol)を添加し、反応物を80で1時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体29-gがベージュ色の固体として得られた。

40

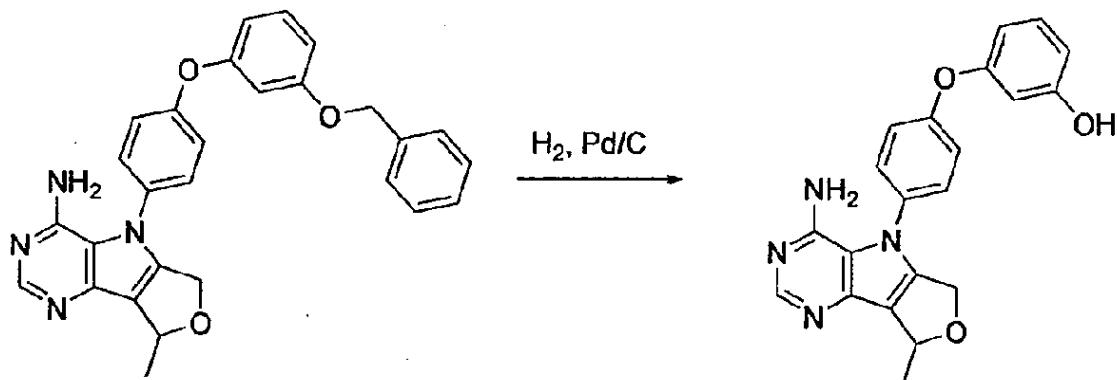
【0135】

ステップ8：化合物43

エタノール(75ml)中の中間体29-g(8.20g、18.74mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(15.61g、150.0mmol)を添加し、反応物を80で3時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性NaHCO₃の溶液及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物43-HClが白色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 465.2

【0136】

【化56】



化合物43

化合物44

化合物44の合成

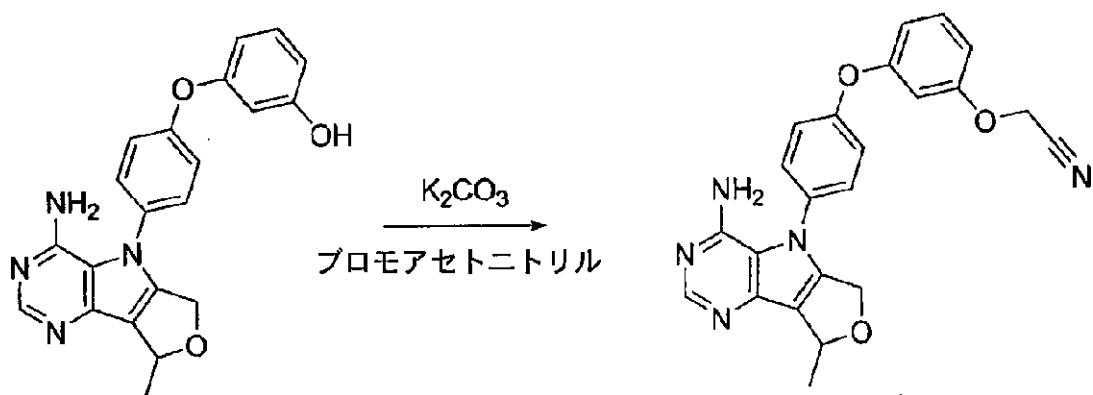
スキーム30

【0137】

窒素下で攪拌したメタノール中の化合物43(3.85g、8.29mmol)の溶液に、10%のPd/C(882mg、8.29mmol)を添加した。反応混合物をH₂でバージし、室温で3時間にわたって攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮した。エチルアセテートを残留物に添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、化合物44が白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=375.2

【0138】

【化57】



化合物44

化合物46

化合物46の合成

スキーム31

【0139】

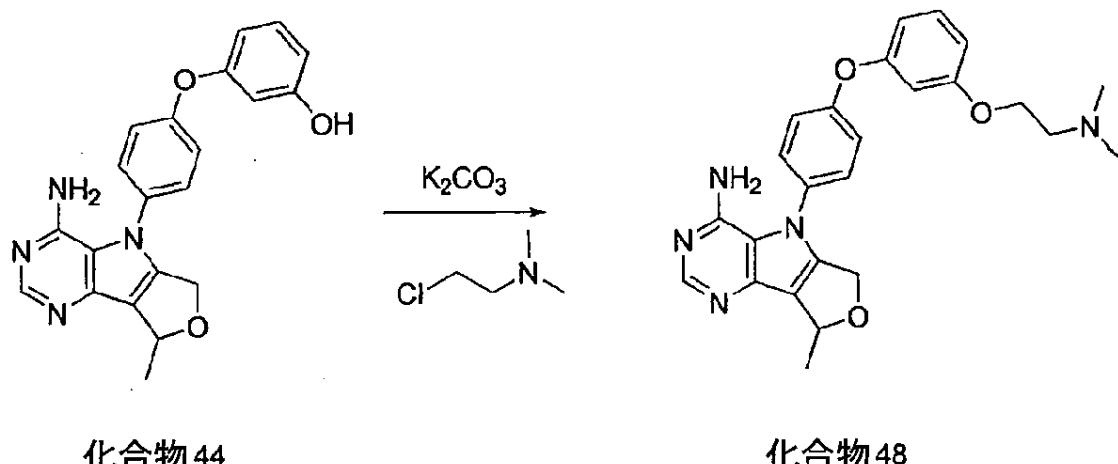
DMF(3ml)中の化合物44(129mg、0.345mmol)の溶液に順次、炭酸カリウム(99mg、0.718mmol)、プロモアセトニトリル(30μl、0.43mmol)を添加し、溶液を90℃で一晩攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物46・HClが白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=414.2

40

50

【 0 1 4 0 】

【化 5 8】



化合物 4-8 の合成

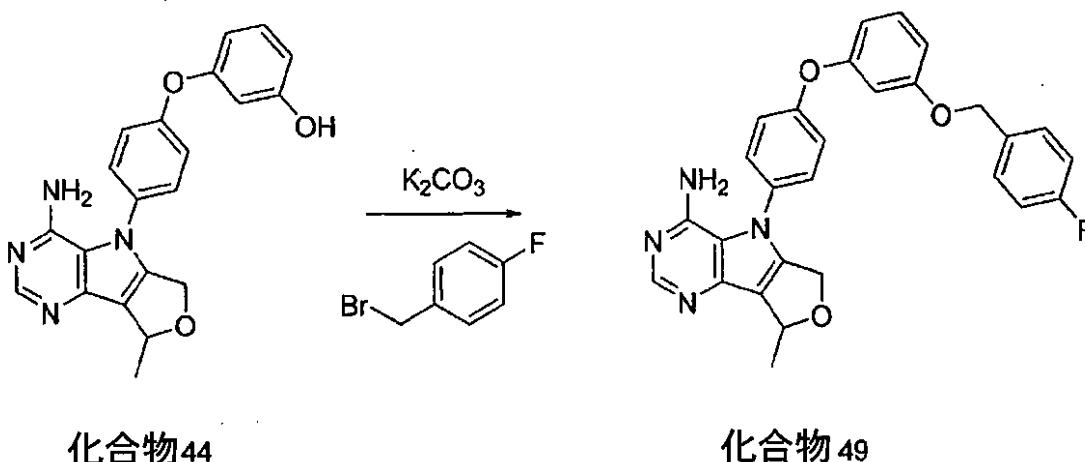
スキーム32

[0 1 4 1]

D M F (3 m l) 中の化合物 4 4 (2 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) の溶液に順次、炭酸カリウム (2 2 1 m g 、 1 . 6 0 m m o l) 、 テトラブチルアンモニウムプロミド (9 . 8 7 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) 及び 2 - クロロ - N , N - ジメチルエタンアミンヒドロクロリド塩 (8 5 m g 、 0 . 5 8 8 m m o l) を添加し、溶液を室温で 3 時間にわたって攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の水性 H C 1 / メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 4 8 • 2 H C 1 が白色の固形物として得られた。 M S (m / z) M + H = 4 4 6 . 4

【 0 1 4 2 】

【化 5 9】



化合物 4 9 の合成

スキーム 3 3

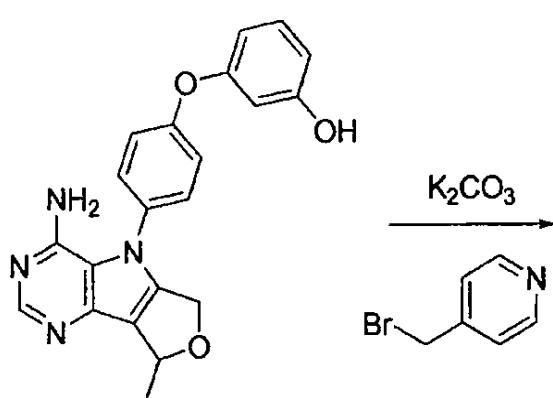
【 0 1 4 3 】

D M F (3 m l) 中の化合物 4 4 (2 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) の溶液に順次、炭酸カリウム (2 0 0 m g 、 1 . 4 4 m m o l) 、 4 - フルオロベンジルプロミド (1 1 1 m g 、 0 . 5 8 m m o l) を添加し、反応物を 4 時間にわたって室温で攪拌した。水及び

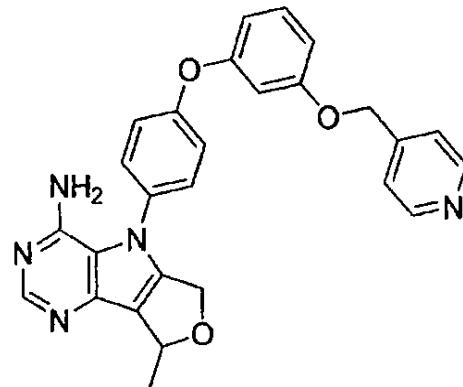
エチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物49が白色の固体物として得られた。MS (*m/z*) M + H = 483.2

【0144】

【化60】



化合物44



化合物54

10

化合物54の合成

スキーム34

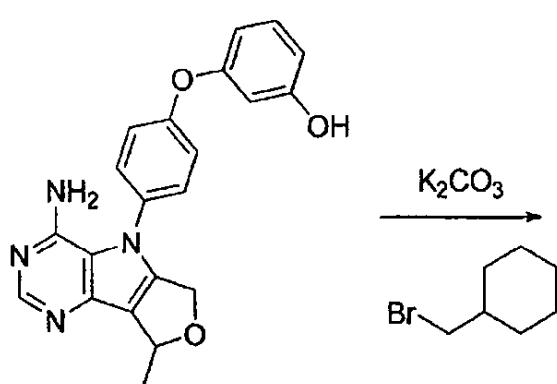
【0145】

DMF (3 mL) 中の化合物44 (200 mg, 0.53 mmol) の溶液に順次、炭酸カリウム (200 mg, 1.447 mmol)、4-(プロモメチル)ピリジンHBr塩 (149 mg, 0.58 mmol) を添加し、反応物を室温で4時間にわたって攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物54・2HClが白色の固体物として得られた。MS (*m/z*) M + H = 466.2

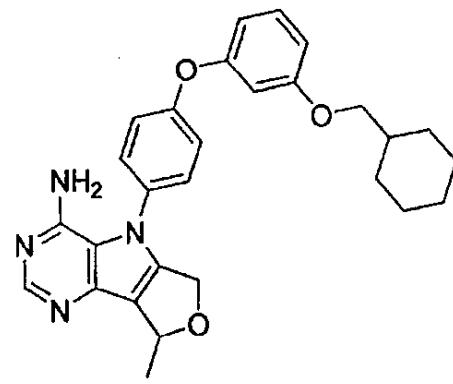
20

【0146】

【化61】



化合物44



30

化合物56

化合物56の合成

スキーム35

【0147】

DMF (3 mL) 中の化合物44 (200 mg, 0.53 mmol) の溶液に順次、炭

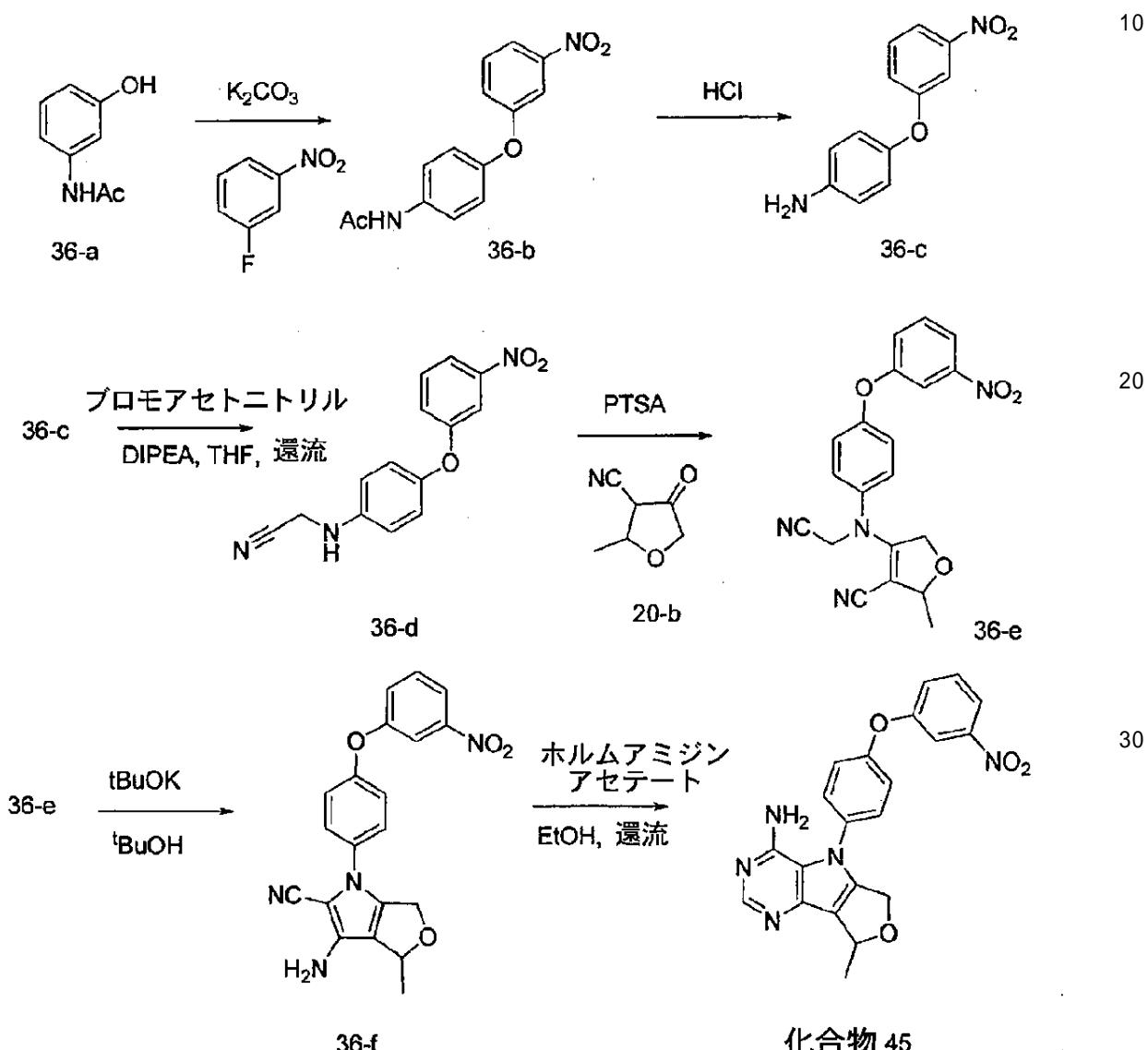
40

50

酸カリウム(148mg、1.068mmol)、(プロモメチル)シクロヘキサン(104mg、0.588mmol)を添加し、溶液を90°で18時間にわたって攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物56・HClが白色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 471.3

【0148】

【化62】



化合物45の合成

スキーム36

【0149】

ステップ1：中間体36-b

DMF(100ml)中のN-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド36-a(10g、66.2mmol)及び1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(8.49g、60.1mmol)の溶液に炭酸カリウム(9.14g、66.2mmol)を添加し、反応物を150°で一晩加熱し、次に室温まで冷却した。反応物を1リットルの氷冷水に注ぎ、30分間にわたって攪拌した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させると、中間体36-bが黄色の固体として得られた。

【0150】

ステップ2：中間体36-c

中間体36-b(11.9g、43.7mmol)を95まで12NのHCl(70mL)中で48時間にわたって加熱した。室温まで冷却した後、沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄すると、中間体36-cがベージュ色の固体として得られた。

【0151】

ステップ3：中間体36-d

THF(50mL)中の中間体36-c(7.20g、27.0mmol)及び2-ブロモアセトニトリル(4.21g、35.1mmol)の溶液にDIPPEA(14.15mL、81.0mmol)を室温で添加し、反応物を80で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体36-dがベージュ色の固体として得られた。

10

【0152】

ステップ4：中間体36-e

トルエン(50mL)中の中間体36-d(3.0g、11.14mmol)の溶液に、中間体20-b(2.79g、22.28mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(212mg、1.11mmol)を添加した。反応物を3時間にわたってディーン・スタークトラップを使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHC O₃の溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体36-eが黄色のオイルとして得られた。

20

【0153】

ステップ5：中間体36-f

tert-ブタノール(13mL)中の中間体36-e(1.0g、2.66mmol)の溶液にTHF中の1.0Mのカリウムtert-ブトキシド溶液(2.92mL、2.92mmol)を添加し、反応物を50で30分間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体36-fがベージュ色の固体として得られた。

30

【0154】

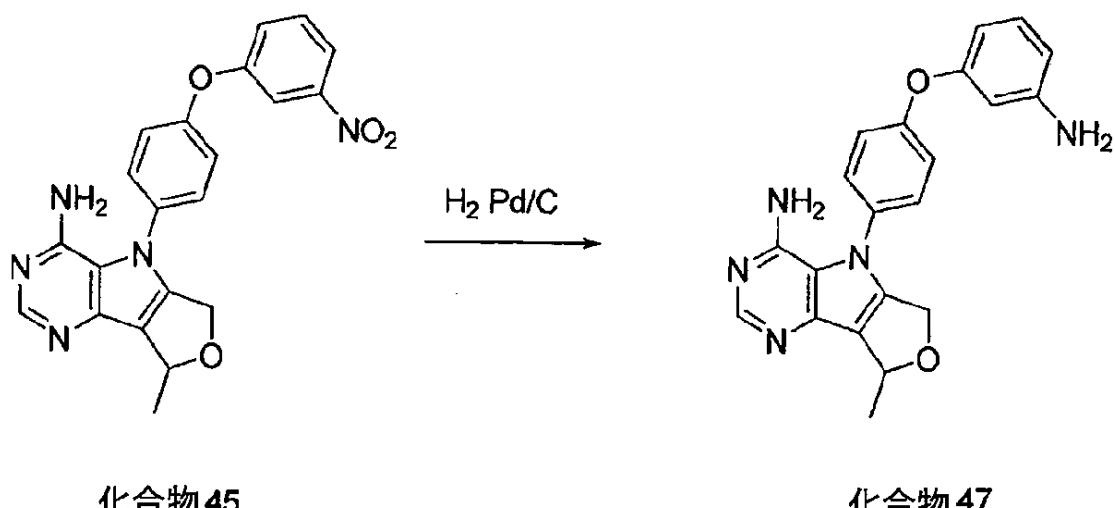
ステップ8：化合物45

エタノール(33mL)中の中間体36-f(1.0g、2.66mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(2.21g、21.26mmol)を添加し、反応物を80で2時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性塩化アンモニウムの溶液及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物45・HClが白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=404.2

40

【0155】

【化 6 3】



化合物 4-7 の合成

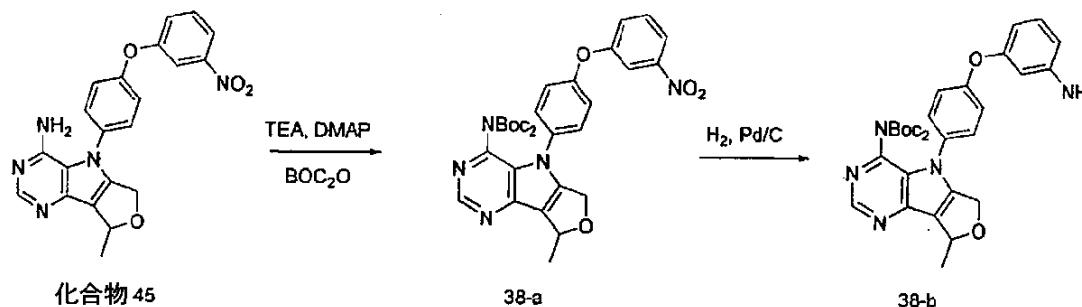
スキ-ム37

[0 1 5 6]

メタノール中の化合物 4-5 (55 mg、0.14 mmol) の溶液に、10%のPd/C (51 mg、0.05 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、室温で一晩攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮した。勾配 0.1% の水性 HCl / メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 4-7・2HCl が黄色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 374.2

【 0 1 5 7 】

【化 6 4】



中間体 38 - b の合成

スキーム38

【 0 1 5 8 】

ステップ1：中間体38-a

T H F (1 4 . 0 m l) 中の化合物 4 5 (5 7 0 m g 、 1 . 4 1 3 m m o l) の溶液に順次、 B O C ₂ O (1 . 9 6 m l 、 8 . 4 8 m m o l) 、 D M A P (3 . 5 m g 、 0 . 2 8 3 m m o l) 及び D I P E A (7 4 0 μ l 、 4 . 2 4 m m o l) を添加し、反応物を 5 日間にわたって室温で攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 3 8 - a が褐色の固体物として得られた。

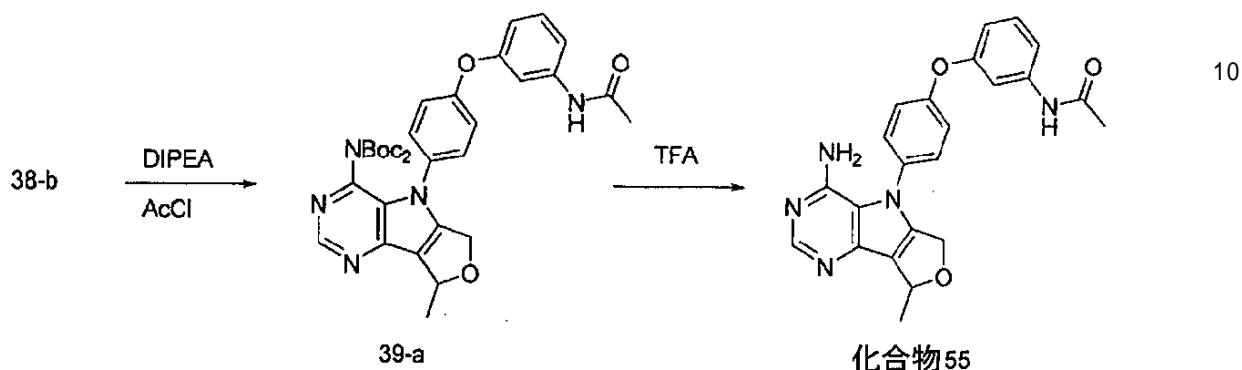
[0 1 5 9]

ステップ2：中間体38-b

窒素下で搅拌したエチルアセテート中の中間体 38-a (190 mg、0.31 mmol) の溶液に、10%のPd/C (117 mg、0.11 mmol) を添加した。反応混合物をH₂でバージし、室温で一晩搅拌した。次に反応物をセライトで滤過し、滤液を真空下で濃縮した。逆相クロマトグラフィで精製すると、中間体 38-b が褐色の固体として得られた。

【0160】

【化65】



化合物55の合成

スキーム39

【0161】

ステップ1：中間体39-a

THF (3.05 ml) 中の中間体 38-b (105 mg、0.183 mmol) の溶液に順次、DIPEA (64 μl、0.36 mmol)、塩化アセチル (14 μl、0.201 mmol) を添加し、反応物を室温で2時間にわたって搅拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、滤過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 39-a が黄色の固体として得られた。

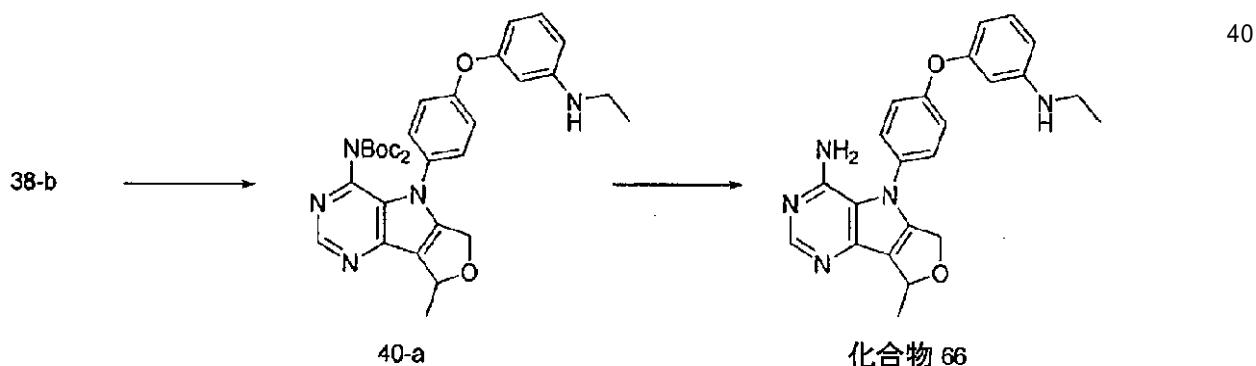
【0162】

ステップ2：化合物55

0に冷却したジクロロメタン (1.0 ml) 中の中間体 39-a (57 mg、0.09 mmol) の溶液にTFA (1.07 ml、13.89 mmol) を添加し、次に反応物を室温で1時間にわたって搅拌した。揮発性物質を真空下で除去した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 55-HCl が白色の固体として得られた。MS (m/z) M+H = 416.3

【0163】

【化66】



化合物 66 の合成

スキーム 4 0

【0164】

ステップ1：中間体 40-a

メタノール(0.5 ml)中の中間体 38-b(80 mg、0.13 mmol)及びアセトアルデヒド(94 μ l、0.14 mmol)の溶液にナトリウムシアノボロヒドリド(53 mg、0.84 mmol)を添加し、反応物を室温で24時間にわたって搅拌した。飽和水性NaHCO₃の溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 40-a が黄色の発泡体として得られた。

10

【0165】

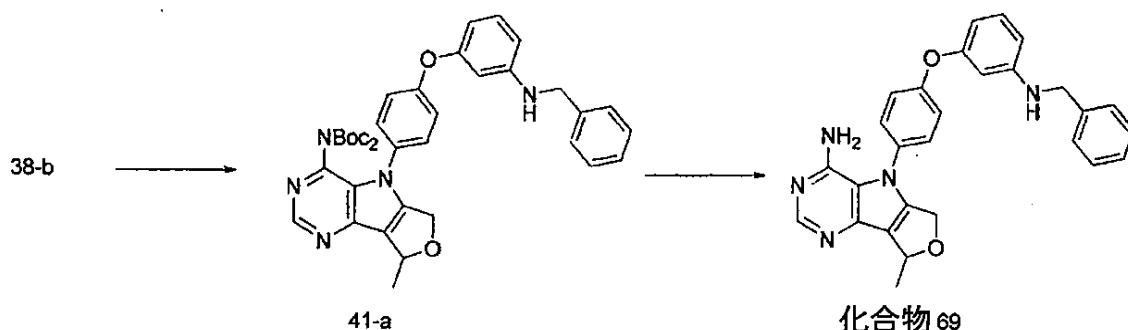
ステップ2：化合物 66

0℃に冷却したジクロロメタン(0.5 ml)中の中間体 40-a(60 mg、0.10 mmol)の溶液にTFA(499 μ l、6.48 mmol)を添加し、次に反応物を室温で1時間にわたって搅拌した。揮発性物質を真空中で除去した。勾配0.1%の水性HCl/メタノール中の10%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 66·2HCl が黄色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 402.2

【0166】

【化67】

20



30

化合物 69 の合成

スキーム 4 1

【0167】

ステップ1：中間体 41-a

メタノール(2.0 ml)中の中間体 38-b(110 mg、0.192 mmol)及びベンズアルデヒド(41 mg、0.38 mmol)の溶液にナトリウムシアノボロヒドリド(24 mg、0.38 mmol)を添加し、反応物を室温で24時間にわたって搅拌した。飽和水性NaHCO₃の溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 41-a が黄色のオイルとして得られた。

40

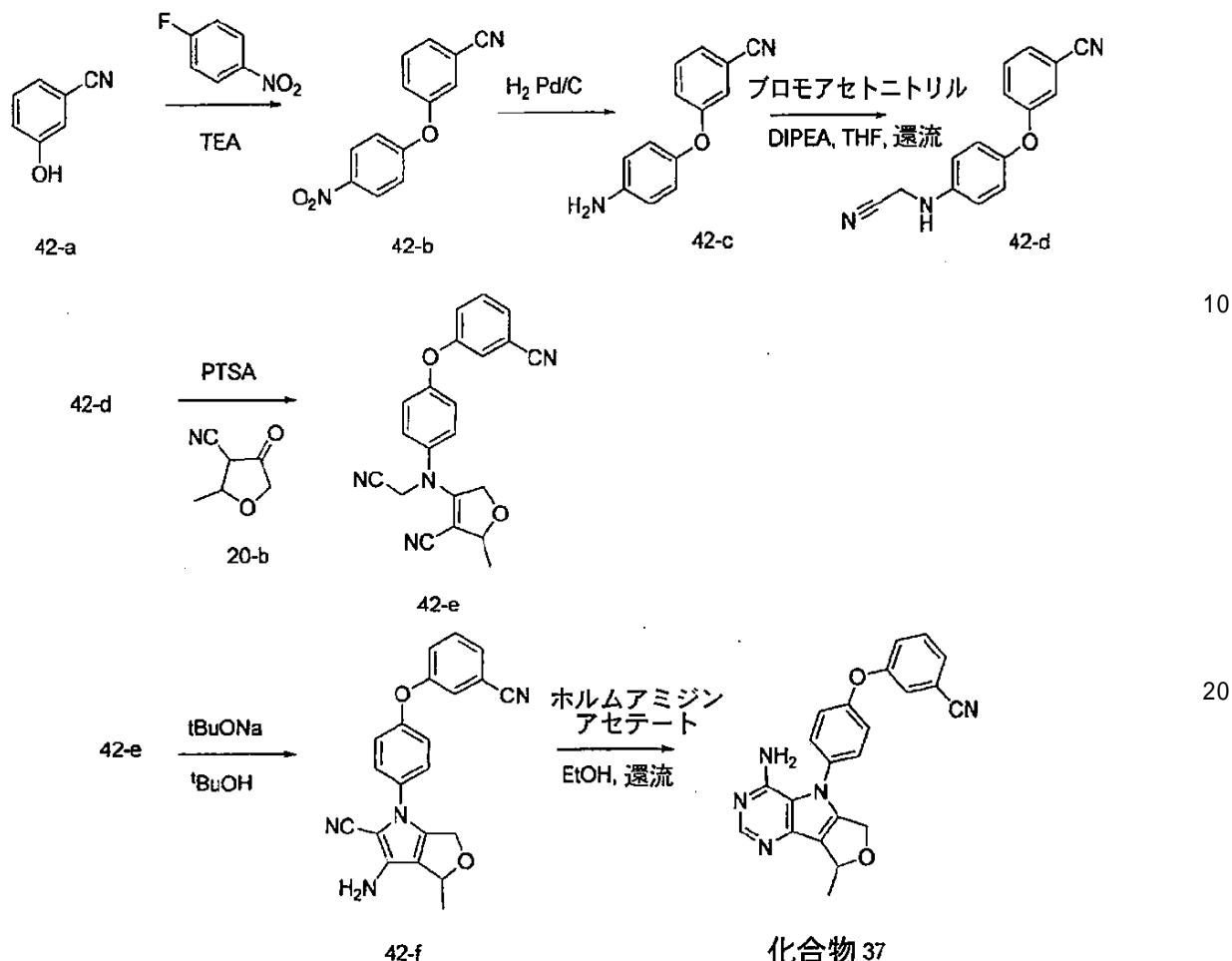
【0168】

ステップ2：化合物 69

0℃に冷却したジクロロメタン(0.5 ml)中の中間体 41-a(110 mg、0.16 mmol)の溶液にTFA(830 μ l、10.8 mmol)を添加し、次に反応物を室温で1時間にわたって搅拌した。揮発性物質を真空中で除去した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 69·2HCl が黄色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 464.2

【0169】

【化 6 8】



化合物 37 の合成

スキーム 4 2

【0 1 7 0】

ステップ 1：中間体 4 2 - b

D M S O (7 0 m l) 中の 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (1 . 5 0 m l , 1 4 . 1 7 m m o l) の溶液に 3 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 . 8 5 g , 1 5 . 6 0 m m o l) 及び T E A (7 . 9 0 m l , 5 6 . 7 m m o l) を添加し、反応物を 1 5 0 ℃ で一晩加熱し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブライントで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 4 2 - b が褐色のオイルとして得られた。

【0 1 7 1】

ステップ 2：中間体 4 2 - c

窒素下で攪拌したメタノール中の中間体 4 2 - b (3 . 3 g , 1 3 . 7 4 m m o l) の溶液に、10 % の P d / C (1 . 4 6 g , 0 . 6 8 m m o l) を添加した。反応混合物を H 2 でバージし、室温で一晩攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、中間体 4 2 - c が褐色のオイルとして得られた。

【0 1 7 2】

ステップ 3：中間体 4 2 - d

T H F (3 0 m L) 中の中間体 4 2 - c (3 . 0 g , 1 4 . 2 7 m m o l) 及び 2 - ブロモアセトニトリル (1 . 9 8 m l , 2 8 . 5 m m o l) の溶液に D I P E A (5 . 2 3 m l , 3 0 . 0 m m o l) を室温で添加し、反応物を 8 0 ℃ で一晩攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、飽和水性塩化アン

モニウム及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体42-dがベージュ色の固体物として得られた。

【0173】

ステップ4：中間体42-e

トルエン(25ml)中の中間体42-d(2.0g、8.02mmol)の溶液に、中間体20-b(1.51g、12.04mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(153mg、0.80mmol)を添加した。反応物を3時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 $NaHC O_3$ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体42-eが褐色の固体物として得られた。

10

【0174】

ステップ5：中間体42-f

tert-ブタノール(40mL)中の中間体42-e(2.9g、8.14mmol)の溶液にTHF中の1.0Mのカリウム*tert*-ブトキシド溶液(8.95mL、8.95mmol)を添加し、反応物を80℃で30分間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体42-fが褐色の固体物として得られた。

20

【0175】

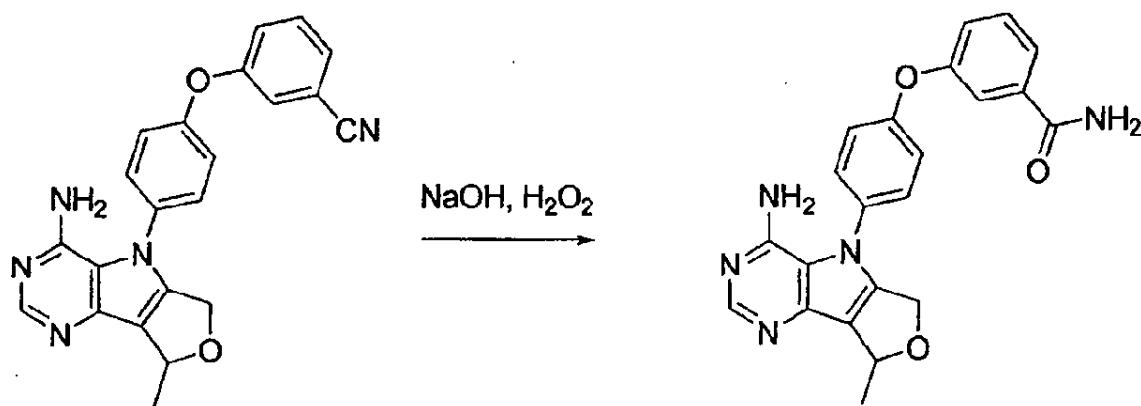
ステップ6：化合物37

エタノール(7.0ml)中の中間体42-f(600mg、1.68mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(1.20g、11.53mmol)を添加し、反応物を80℃で2時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空中で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10%のメタノールから0.1%のHCl中の40%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物37-HClがベージュ色の固体物として得られた。MS(m/z) M+H = 384.3

30

【0176】

【化69】



化合物37

化合物38

化合物38の合成

スキーム43

【0177】

DMSO(13.0ml)中の化合物37(250mg、0.65mmol)の溶液に

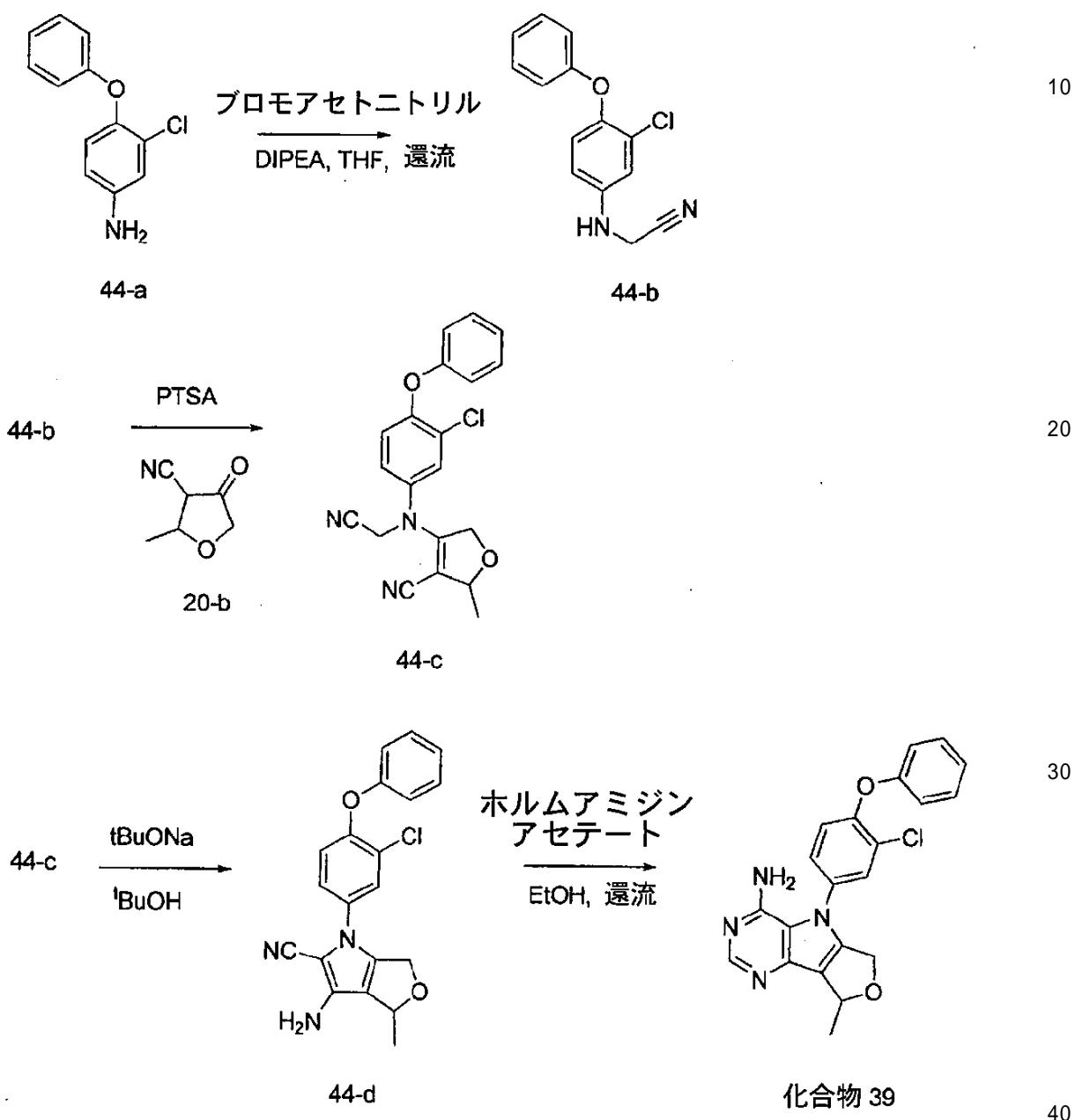
40

50

順次、1Nの水酸化ナトリウム(652μl、0.65mmol)、H₂O₂(100μl、0.97mmol)を添加し、混合物を室温で15分間にわたって攪拌した。水を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄すると、化合物38が白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=402.2

【0178】

【化70】



化合物39の合成

スキーム44

【0179】

ステップ1：中間体44-b

THF(110mL)の中の中間体44-a(3.0g、11.71mmol)及び2-ブロモアセトニトリル(2.44ml、35.1mmol)の溶液にDIPEA(8.77ml、50.4mmol)を室温で添加し、反応物を80℃で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると

50

、中間体44-bが褐色のオイルとして得られた。

【0180】

ステップ2：中間体44-c

トルエン(110mL)中の中間体44-b(3.02g、11.67mmol)の溶液に、中間体20-b(1.75g、14.01mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(222mg、1.16mmol)を添加した。反応物を18時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHC₃O₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体44-cが黄色のオイルとして得られた。

10

【0181】

ステップ3：中間体44-d

tert-ブタノール(80mL)中の中間体44-c(3.04g、8.31mmol)の溶液にTHF中の1.0Mのカリウムtert-ブトキシド溶液(9.14mL、9.14mmol)を添加し、反応物を80℃で18時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。10%の水性HCl及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体44-dが褐色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 366.3

【0182】

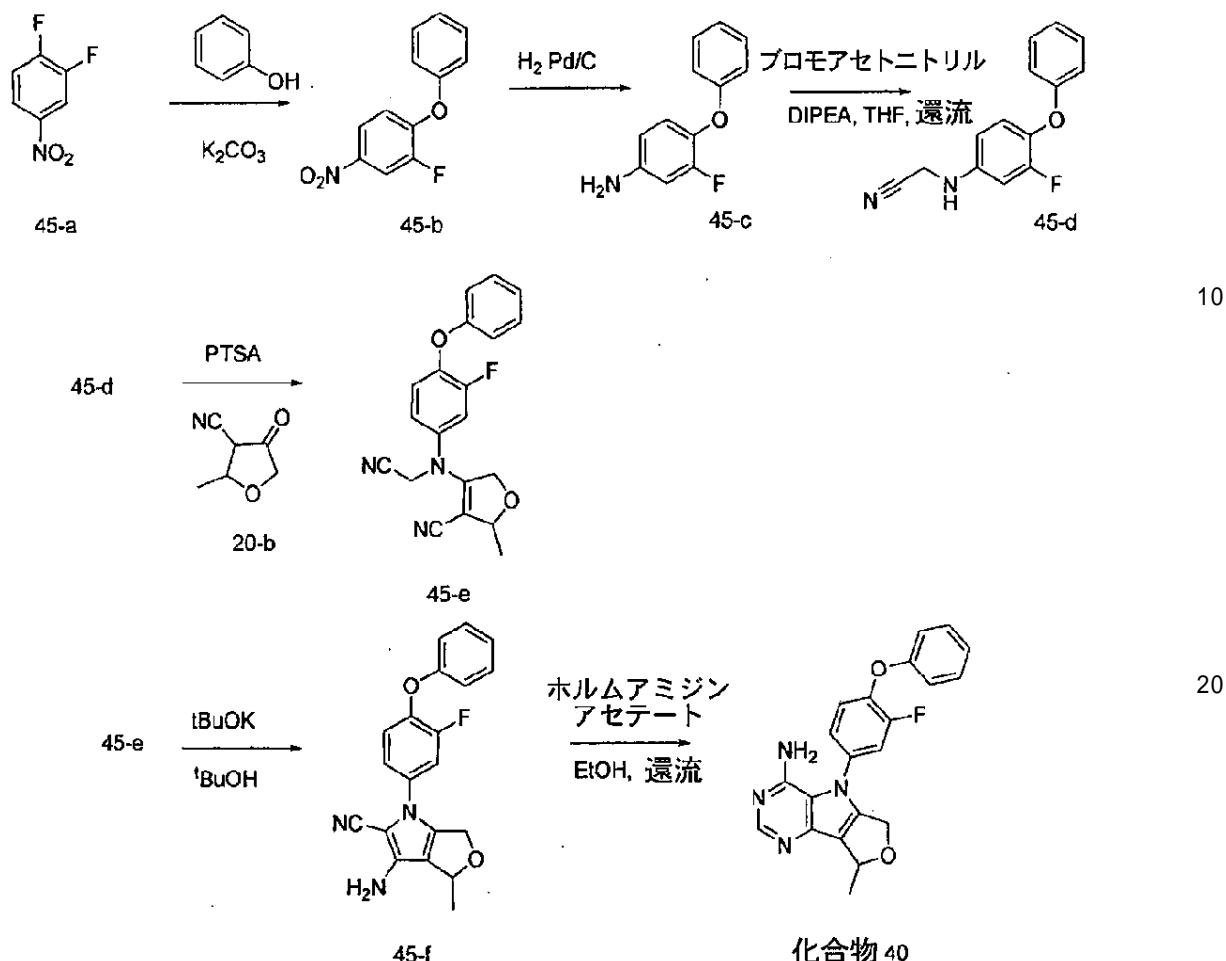
ステップ4：化合物39

20

エタノール(83.0mL)中の中間体44-d(3.03g、8.28mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(6.90g、66.30mmol)を添加し、反応物を80℃で18時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物39-HClが淡黄色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 393.6

【0183】

【化71】



化合物 40 の合成

スキーム 45

【0184】

ステップ1：中間体 45 - b

D M F (37 m l) 中の中間体 1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン 45 - a (2.08 m l、18.86 mmol) の溶液に順次、フェノール (1.95 g、20.74 mmol)、炭酸カリウム (2.87 g、20.74 mmol) を添加し、反応物を 150 で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブライントで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 45 - b が褐色のオイルとして得られた。

【0185】

ステップ2：中間体 45 - c

窒素下で攪拌したメタノール (90 m l) 中の中間体 45 - b (4.4 g、18.87 mmol) の溶液に、10% の Pd / C (1.00 g、94.3 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ でバージし、室温で一晩攪拌した。次に反応物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、中間体 45 - c が褐色のオイルとして得られた。MS (m/z) M + H = 204.1

【0186】

ステップ3：中間体 45 - d

T HF (95 mL) 中の中間体 45 - c (3.83 g、18.85 mmol) 及び 2 - プロモアセトニトリル (3.94 m l、56.5 mmol) の溶液に DIPEA (10.83 m l、62.2 mmol) を室温で添加し、反応物を 80 で一晩攪拌した。飽和水

性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体45-dが褐色のオイルとして得られた。

【0187】

ステップ4：中間体45-e

トルエン(190mL)中の中間体45-d(4.50g、18.58mmol)の溶液に、中間体20-b(3.25g、26.0mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(707mg、3.72mmol)を添加した。反応物を18時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。 $NaHCO_3$ の飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体45-eが黄色のオイルとして得られた。

10

【0188】

ステップ5：中間体45-f

tert-ブタノール(95mL)中の中間体45-e(3.31g、9.47mmol)の溶液にTHF中の1.0Mのカリウム*tert*-ブトキシド溶液(10.42mL、10.42mmol)を添加し、反応物を80℃で18時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。10%の水性HCl及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体45-fが褐色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 350.4

20

【0189】

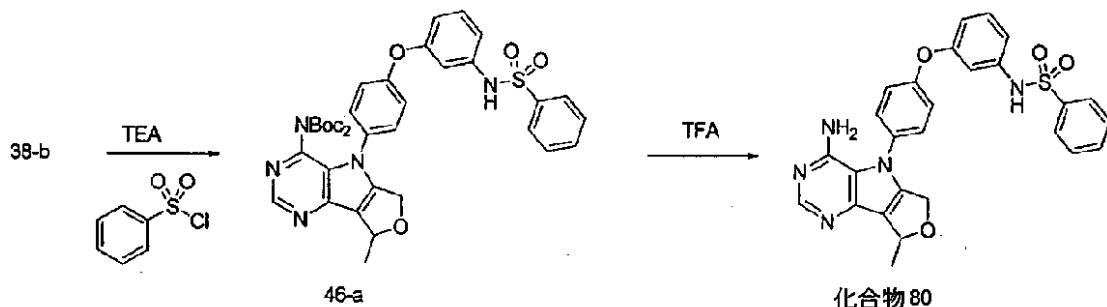
ステップ6：化合物40

エタノール(95.0mL)中の中間体45-f(3.30g、9.45mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(7.87g、76.0mmol)を添加し、反応物を80℃で18時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物40-HClが白色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 377.2

30

【0190】

【化72】



40

化合物80の合成

スキーム46

【0191】

ステップ1：中間体46-a

THF(2.90mL)中の中間体38-b(100mg、0.17mmol)の溶液に順次、TEA(27μL、0.19mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド(33μL、0.26mmol)を添加し、反応物を室温で2日間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、

50

MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体46-aが黄色の固体物として得られた。

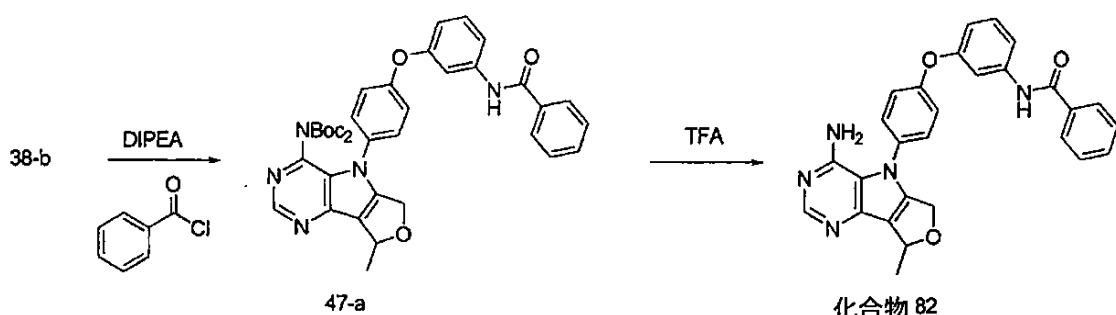
【0192】

ステップ2：化合物80

0に冷却したジクロロメタン(1.0ml)の中の中間体46-a(100mg、0.14mmol)の溶液にTFA(97μl、12.61mmol)を添加し、次に反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。勾配0.1%のHCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物80・HClが白色の固体物として得られた。MS(m/z)M+H=514.1

【0193】

【化73】



10

20

化合物82の合成

スキーム47

【0194】

ステップ1：中間体47-a

THF(2.90ml)の中の中間体38-b(100mg、0.17mmol)の溶液に順次、DIPEA(61μl、0.35mmol)、塩化ベンゾイル(27mg、0.19mmol)を添加し、反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体47-aが黄色の固体物として得られた。

30

【0195】

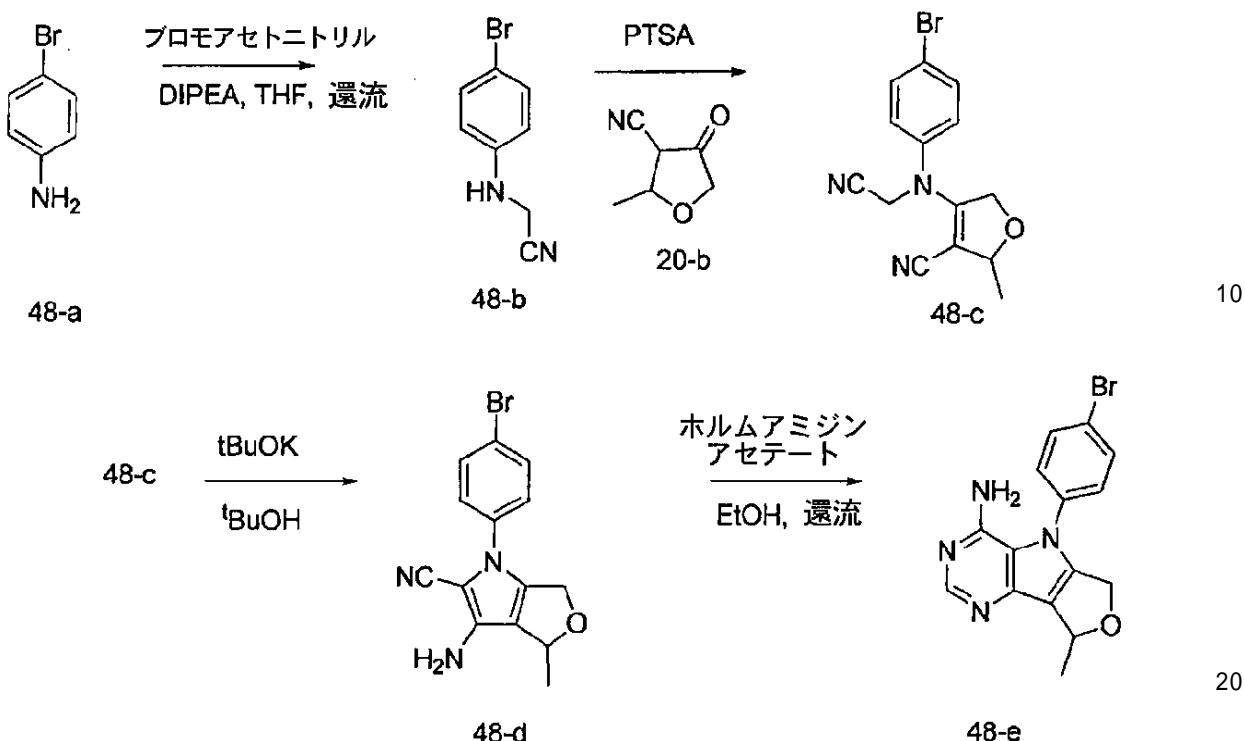
ステップ2：化合物82

0に冷却したジクロロメタン(1.0ml)の中の中間体47-a(118mg、0.17mmol)の溶液にTFA(1.07ml、13.93mmol)を添加し、次に反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物82・HClが白色の固体物として得られた。MS(m/z)M+H=478.2

【0196】

40

【化74】



中間体48-eの合成

スキーム48

【0197】

ステップ1：中間体48-b

T H F (2 0 0 m l) 中の 4 - プロモアニリン、48-a (3 6 . 0 g、2 0 9 m m o 1) 及び 2 - プロモアセトニトリル (3 0 . 1 g、2 5 1 m m o 1) の溶液に D I P E A (5 4 . 8 m l 、3 1 4 m m o 1) を添加し、反応物を 8 0 °C で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサンを残留物に添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、中間体48-bがベージュ色の固体として得られた。

30

【0198】

ステップ2：中間体48-c

トルエン (5 0 m l) 中の中間体20-b (1 0 . 1 g、8 1 . 0 m m o 1) の溶液に、中間体48-a (9 . 4 6 g、4 4 . 8 m m o 1) 及び4 - メチルベンゼンスルホン酸水和物 (8 5 3 m g、4 . 4 8 m m o 1) を添加した。反応物を3時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。N a H C O 3 の飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体48-cが褐色のオイルとして得られた。

40

【0199】

ステップ3：中間体48-d

t B u O H (5 0 . 0 m l) 中の中間体48-c (1 4 . 2 5 g、4 4 . 8 m m o 1) の溶液にカリウム t e r t - ブトキシドの 1 . 0 M の T H F 溶液 (4 4 . 8 m l 、4 4 . 8 m m o 1) を添加し、反応物を 8 0 °C で 1 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体48-dが褐色の固体として得られた

50

。

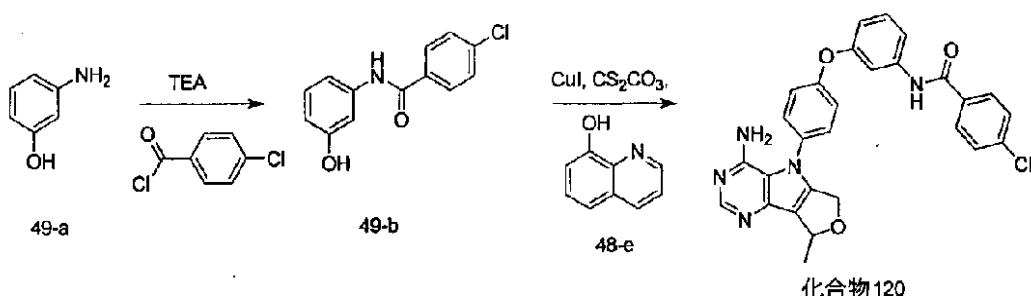
【0200】

ステップ4：中間体48-e

エタノール(100ml)中の中間体48-d(14.25g、44.8mmol)の溶液にホルムアミジンアセテート(37.3g、358.0mmol)を添加し、反応物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブライൻで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体48-eがベージュ色の固体として得られた。

【0201】

【化75】



10

20

化合物120の合成

スキーム49

【0202】

ステップ1：中間体49-b

エチルアセテート(50ml)中の3-アミノフェノール、49-a(3.0g、27.5mmol)の攪拌溶液に順次、TEA(3.81ml、27.5mmol)及び4-クロロベンゾイルクロリド(4.81g、27.5mmol)を0℃で添加し、反応混合物を0℃で2時間にわたって攪拌した。10%の水性クエン酸を添加し、沈殿物が生成され、これを濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄すると、中間体49-bが白色の固体として得られた。

30

【0203】

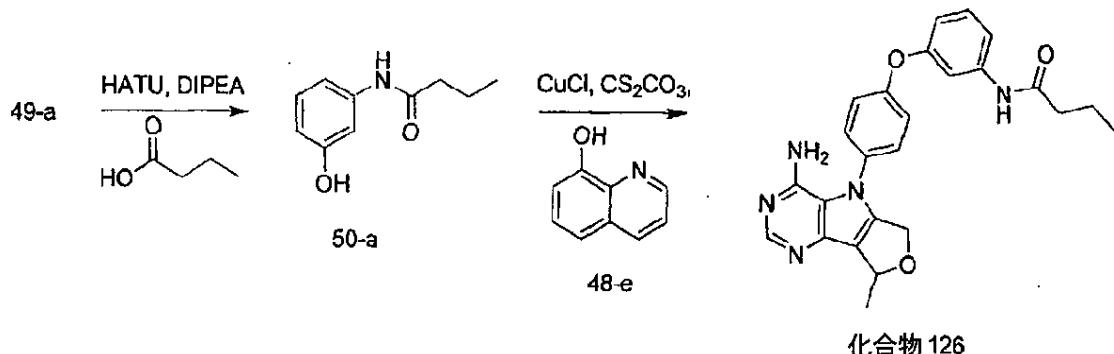
ステップ2：化合物120

ジメチルアセトアミド(2.90ml)中の中間体48-e(200mg、0.58mmol)、中間体49-b(359mg、1.44mmol)、キノリン-8-オール(17mg、0.11mmol)、ヨウ化銅(I)(110mg、0.58mmol)及び炭酸セシウム(378mg、1.15mmol)の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において120℃で3時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブライൻで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%の水性HCl/メタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物120・HClがベージュ色の固体として得られた。MS(m/z) M+H = 512.3

40

【0204】

【化76】



10

化合物 126

化合物 126 の合成

スキーム 50

【0205】

ステップ1：中間体 50-a

0 に冷却した DMF (100 ml) 中の酪酸 (4.04 g、45.8 mmol) の溶液に順次、3-アミノフェノール 49-a (5.0 g、45.8 mmol)、HATU (19.16 g、50.4 mmol) 及び DIPEA (9.60 ml、55.0 mmol) を添加した。反応混合物を一晩室温で攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、1Nの HCl、 NaHCO_3 の飽和水溶液及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 50-a が白色の固体として得られた。

20

【0206】

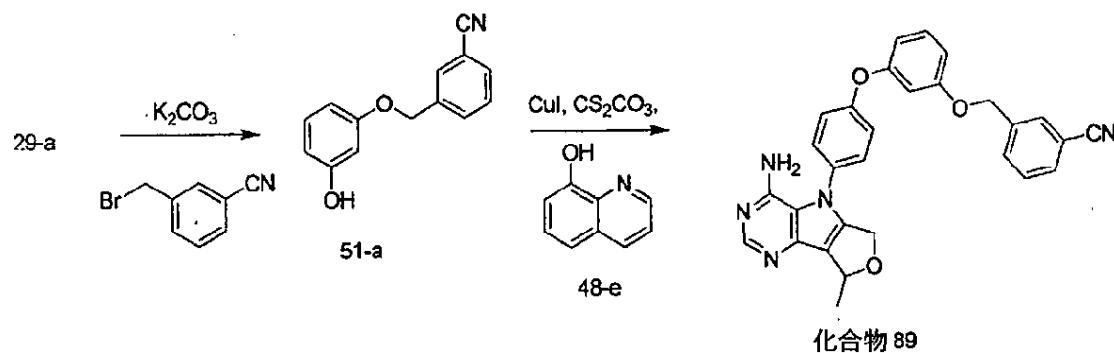
ステップ2：化合物 126

ジメチルアセトアミド (5.7 ml) 中の中間体 48-e (200 mg、0.58 mmol)、中間体 50-a (104 mg、0.57 mmol)、キノリン-8-オール (17 mg、0.11 mmol)、塩化銅 (I) (11.4 mg、0.11 mmol) 及び炭酸セシウム (566 mg、1.74 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 140 °C で 3 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0.1% の HCl 中の 10-70% のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 126 · HCl がベージュ色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 444.2

30

【0207】

【化77】



40

化合物 89 の合成

スキーム 51

50

【 0 2 0 8 】

ステップ1：中間体5.1-a

アセトン(50ml)中の2-(プロモメチル)ベンゾニトリル(1g、5.10mmol)及びレゾルシノール、29-a(2.81g、25.5mmol)の溶液に炭酸セシウム(3.32g、10.20mmol)を添加し、反応物を2時間にわたって還流させた。揮発性物質を真空中で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体51-aが白色の固体物として得られた。

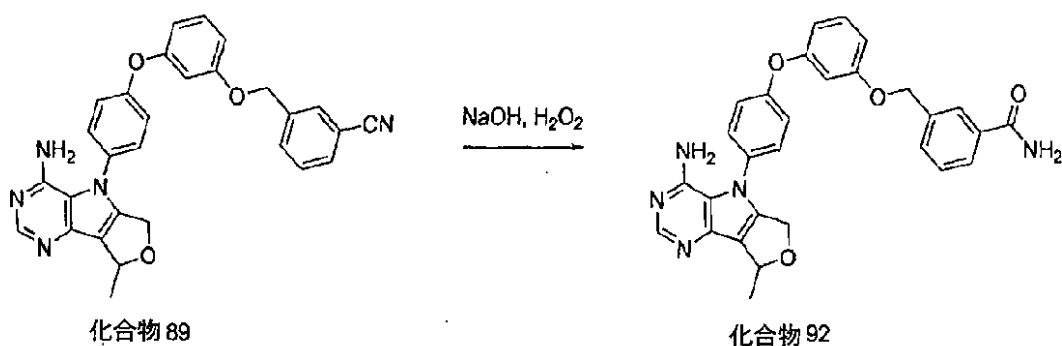
(0 2 0 9)

ステップ2：化合物8-9

ジメチルアセトアミド(11.8 ml)中の中間体48-e(406 mg, 1.17 mmol)、中間体51-a(530 mg, 2.35 mmol)、キノリン-8-オール(34 mg, 0.23 mmol)、ヨウ化銅(I)(45 mg, 0.23 mmol)及び炭酸セシウム(767 mg, 2.35 mmol)の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において170°Cで2時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物89・HClが白色の固体物として得られた。MS(m/z) M+H=490, 1

[0 2 1 0]

【化 7 8】



化合物 9-2 の合成

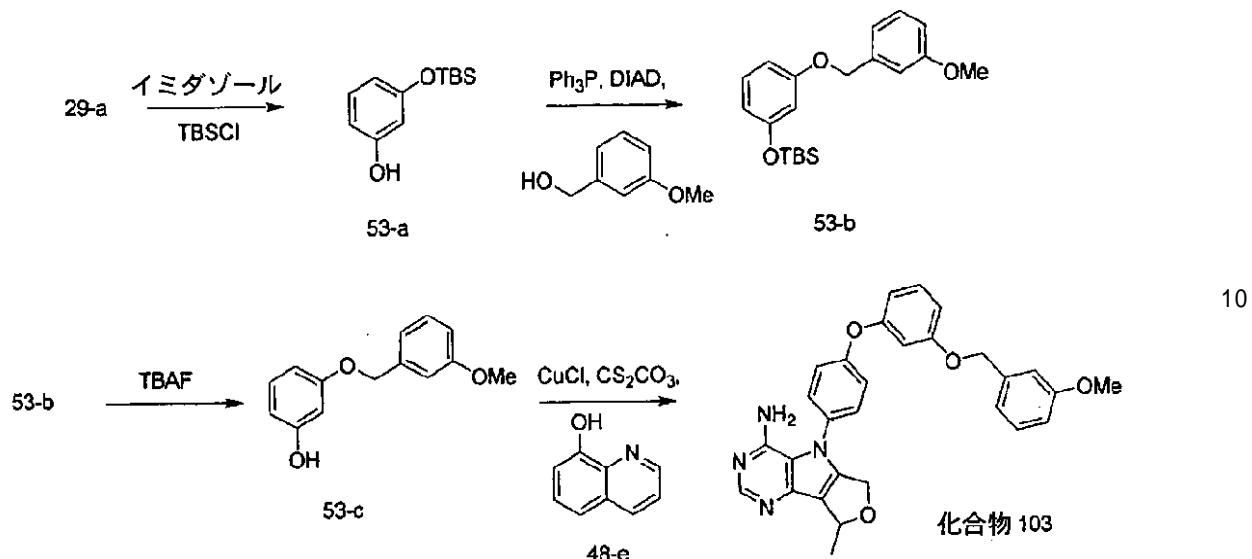
スキーム 5 2

【 0 2 1 1 】

メタノール(1.4 ml)及びDMSO(1.4 ml)中の化合物89(70 mg、0.14 mmol)の溶液に順次、1Nの水酸化ナトリウム(107 μl、0.21 mmol)、H₂O₂(4.3 μl、0.014 mmol)を添加し、混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物92・HClが白色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=508.1

(0 2 1 2)

【化79】



化合物 103 の合成

スキーム 53

20

【0213】

ステップ1：中間体 53-a

0 ℃ に冷却した DMF (100 mL) 中のレゾルシノール、29-a (15.0 g, 13.6 mmol) の溶液に順次、イミダゾール (19.48 g, 28.6 mmol) 及び tert - ブチルクロロジメチルシラン (21.56 g, 14.3 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで3回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 53-a が無色のオイルとして得られた。

【0214】

30

ステップ2：中間体 53-b

THF (20 mL) 中の (3 - メトキシフェニル) メタノール (1.38 g, 10.0 mmol) の溶液に順次、中間体 53-a (2.69 g, 12.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.15 g, 12.0 mmol) 及び DIAD (2.36 mL, 12.0 mmol) を添加し、次に反応物を1時間にわたって室温で攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 53-b が無色のオイルとして得られた。

【0215】

ステップ3：中間体 53-c

40

テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (2.88 g, 9.14 mmol) を THF (10 mL) 中の中間体 53-b (2.10 g, 6.10 mmol) の溶液に添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 53-c が無色のオイルとして得られた。

【0216】

ステップ3：化合物 103

ジメチルアセトアミド (5.7 mL) 中の中間体 48-e (200 mg, 0.57 mmol)、中間体 53-c (233 mg, 1.0 mmol)、キノリン - 8 - オール (16

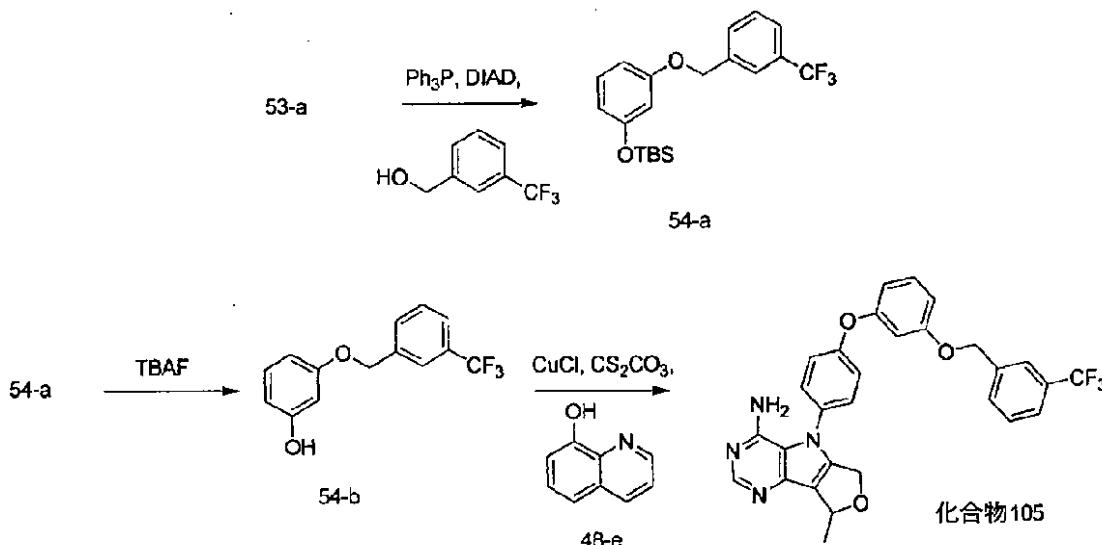
50

.8 mg、0.11 mmol)、塩化銅(I)(11.5 mg、0.11 mmol)及び炭酸セシウム(566 mg、1.74 mmol)の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において140°で3時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物103・HClが白色の固体として得られた。
MS (m/z) M+H = 495.1

【0217】

【化80】

10



20

化合物105の合成

スキーム54

【0218】

ステップ1：中間体54-a

30

THF(20 mL)中の(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(1.41 g、8.0 mmol)の溶液に順次、中間体53-a(2.15 g、9.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(2.52 g、9.6 mmol)及びDIAD(1.89 mL、9.6 mmol)を室温で滴加した。次に反応物を1時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体54-aが無色のオイルとして得られた。

【0219】

ステップ2：中間体54-b

40

テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物(2.72 g、8.63 mmol)を、THF(10 mL)中の中間体54-a(2.20 g、5.75 mmol)の溶液に添加し、室温で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体54-bが無色のオイルとして得られた。

【0220】

ステップ3：化合物105

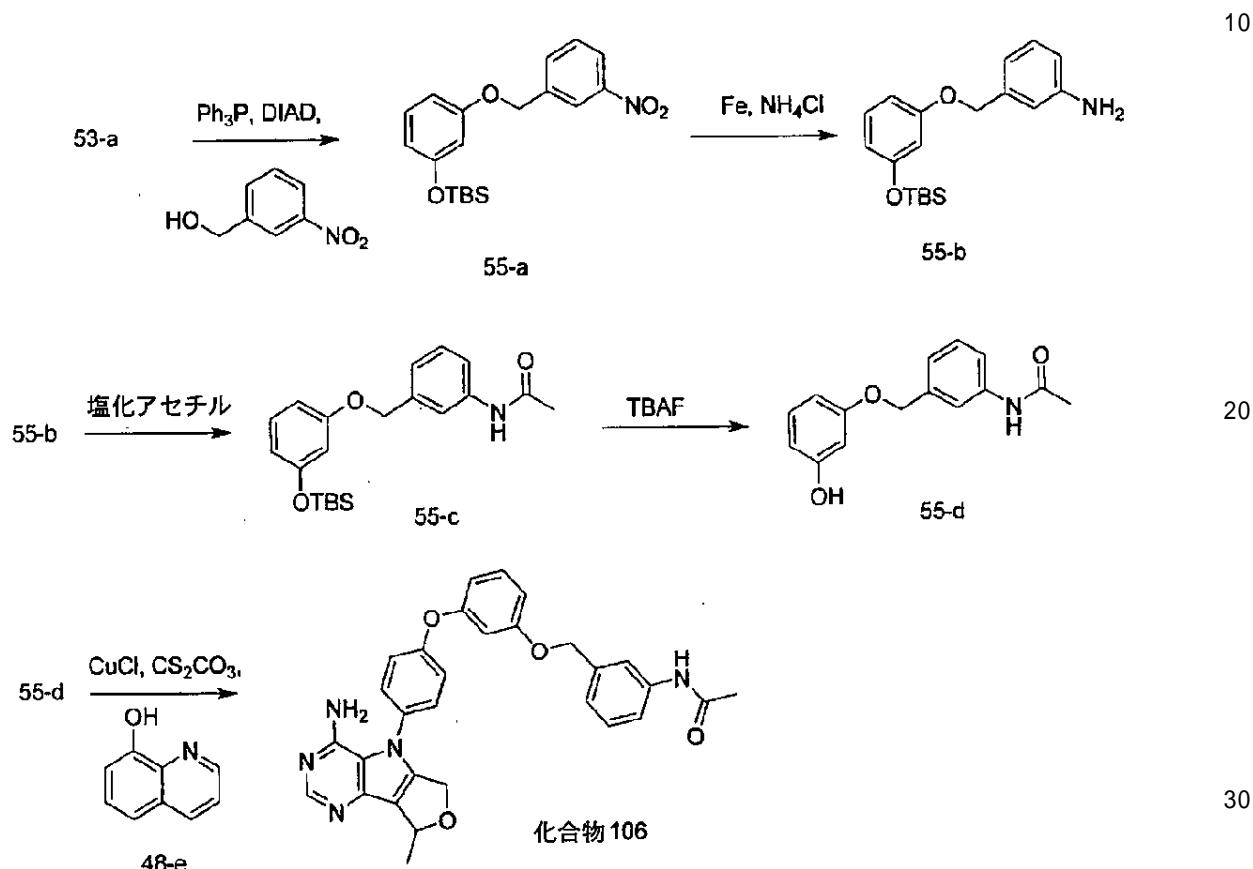
ジメチルアセトアミド(5.7 mL)の中の中間体48-e(200 mg、0.57 mmol)、中間体54-b(272 mg、1.01 mmol)、キノリン-8-オール(16.8 mg、0.11 mmol)、塩化銅(I)(11.5 mg、0.11 mmol)及

50

び炭酸セシウム (566 mg、1.74 mmol) の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において140 °Cで3時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブライントで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物105・HClが白色の固体として得られた。MS (m/z) M+H = 533.0

【0221】

【化81】



化合物106の合成

スキーム55

【0222】

ステップ2：中間体55-a

THF (816 mL) 中の(3-ニトロフェニル)メタノールの溶液に順次、中間体53-a (21.98 g、98.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (25.7 g、98.0 mmol) 及びDIAD (19.29 mL、98.0 mmol) を室温で滴加し、次に1時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブライントで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体55-aが黄色のオイルとして得られた。

【0223】

ステップ2：中間体55-b

エタノール (26 mL) 及び水 (26 mL) 中の中間体55-a (1.89 g、5.26 mmol) の溶液に順次、塩化アンモニウム (1.4 g、26.3 mmol)、鉄 (4.17 g、74.7 mmol) を添加し、反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。水及びエ

50

チルアセテートを添加し、有機層を分離し、飽和水性 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 55 - b がベージュ色のオイルとして得られた。

【0224】

ステップ3：中間体 55 - c

0 に冷却したジクロロメタン (10.0 ml) 中の中間体 55 - b (359 mg, 1.0 mmol) の溶液に塩化アセチル (85 μ l, 1.20 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 55 - c がオレンジ色のオイルとして得られた。

【0225】

ステップ4：中間体 55 - d

THF (10.0 ml) 中の中間体 55 - c (404 mg, 1.08 mmol) の溶液に THF 中の 1.0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (1.30 ml, 1.30 mmol) を添加し、反応物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 55 - d が黄色の固体として得られた。

【0226】

ステップ4：化合物 106

ジメチルアセトアミド (3.2 ml) 中の中間体 48 - e (111 mg, 0.32 mmol)、中間体 55 - d (124 mg, 0.48 mmol)、キノリン-8-オール (9.3 mg, 0.06 mmol)、塩化銅 (I) (6.36 mg, 0.06 mmol) 及び炭酸セシウム (314 mg, 0.96 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 140 度で 1 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0.1% の HPLC 中の 10 - 70% のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 106 · HCl が黄色の固体として得られた。

MS (m/z) M + H = 522.1

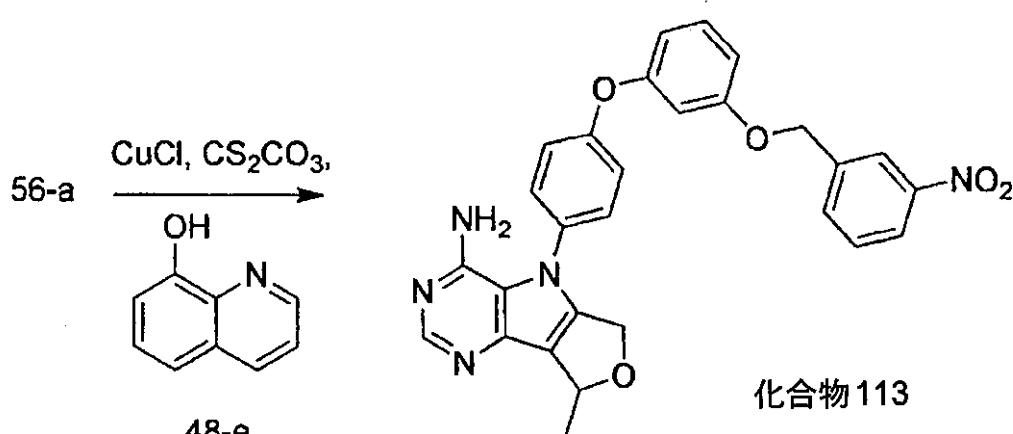
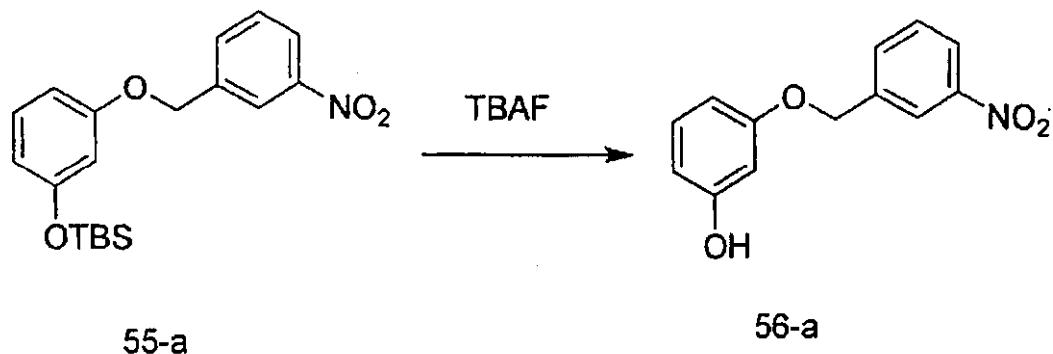
【0227】

10

20

30

【化 8 2】



化合物 113 の合成

スキーム 5 6

【0228】

ステップ 1 : 中間体 59-a

THF (10.0 ml) 中の中間体 55-a (399 mg, 1.11 mmol) の溶液に THF 中の 1.0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (1.33 ml, 1.33 mmol) を添加し、反応物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 56-a が白色の固体として得られた。

【0229】

ステップ 2 : 化合物 113

ジメチルアセトアミド (3.2 ml) 中の中間体 48-e (236 mg, 0.68 mmol)、中間体 56-a (112 mg, 0.45 mmol)、キノリン-8-オール (13 mg, 0.09 mmol)、塩化銅 (I) (9.0 mg, 0.09 mmol) 及び炭酸セシウム (446 mg, 1.37 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 120 °C で 3 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0.1% の HCl 中の 10-70% のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 113 · HCl が黄色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 510.1

【0230】

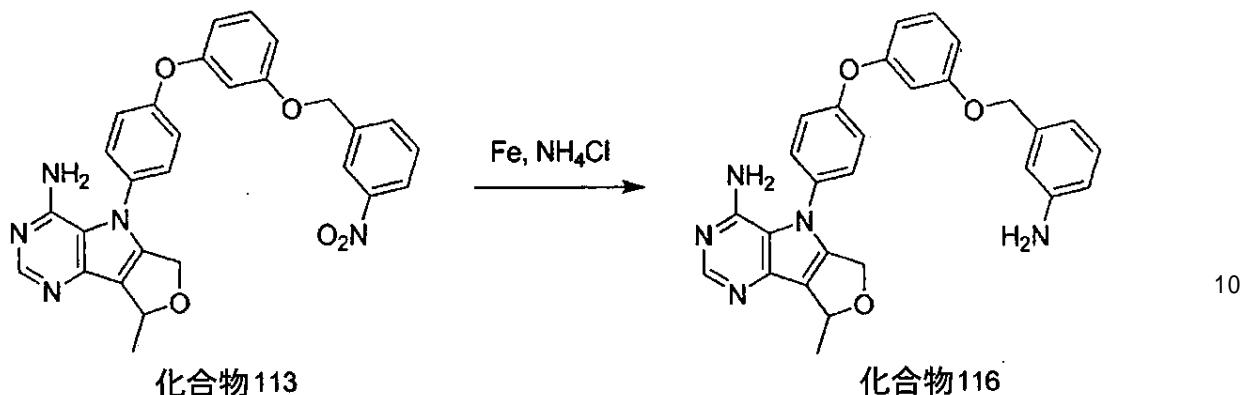
10

20

30

40

【化 8 3】



化合物 116 の合成

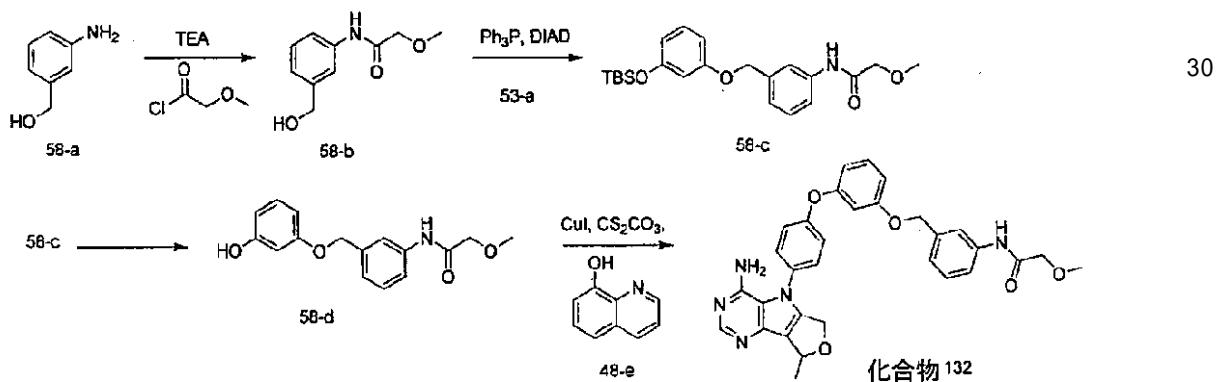
スキーム 57

【 0 2 3 1 】

エタノール(0.5ml)及び水(0.5ml)中の化合物113(47mg、0.09mmol)の溶液に順次、塩化アンモニウム(25mg、0.46mmol)、鉄(21mg、0.37mmol)を添加し、反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、揮発性物質を真空中で除去した。水及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物116・2HClが黄色の固体として得られた。MS(m/z)M+H=480.3

[0 2 3 2]

【化 8 4】



化合物 132 の合成

スキーム 5 8

【 0 2 3 3 】

ステップ1：中間体58-b

0 に冷却した THF (10.0 ml) 中の中間体 58-a (1.0 g, 8.12 mmol) の溶液に 2-メトキシアセチルクロリド (881 mg, 8.12 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 58-b がオレンジ色のオイルとして得られた。

[0 2 3 4]

ステップ1：中間体5.8

THE (2.0 mL) 中の中間体 5.8 - b (725 mg, 4.46 mmol) の溶液に順

次、中間体 53-a (1.0 g、4.46 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.17 g、4.46 mmol) 及び D I A D (878 μl、4.46 mmol) を室温で滴加し、次に反応物を1時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 58-c が黄色の固体として得られた。

【0235】

ステップ1：中間体 58-d

T H F (10.0 ml) 中の中間体 58-c (600 mg、0.58 mmol) の溶液に T H F 中の 1.0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (1.64 ml、1.64 mmol) を添加し、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 58-d が白色の固体として得られた。

10

【0236】

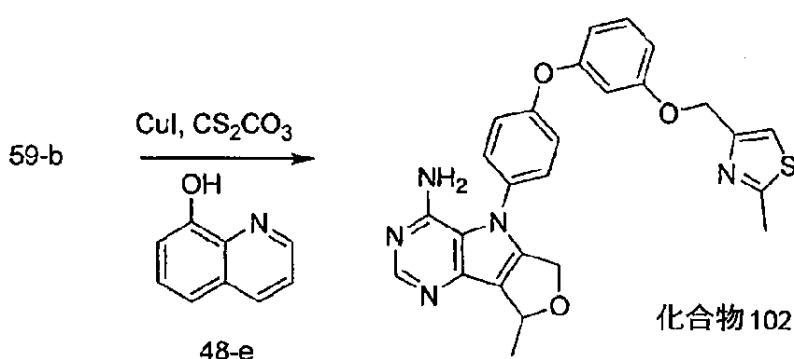
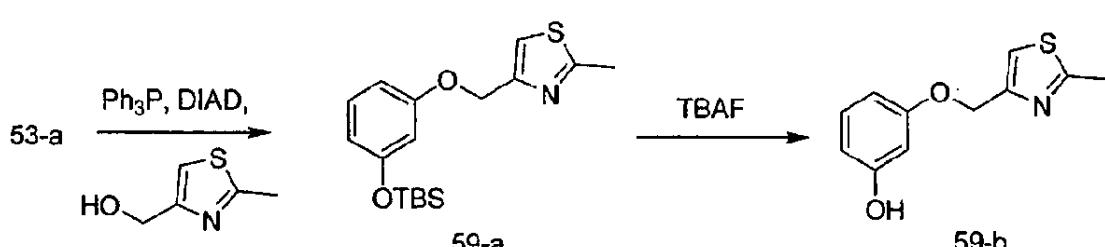
ステップ1：化合物 132

ジメチルアセトアミド (2.9 ml) 中の中間体 48-e (200 mg、0.58 mmol)、中間体 58-d (200 mg、0.69 mmol)、キノリン-8-オール (17 mg、0.11 mmol)、ヨウ化銅 (I) (132 mg、0.69 mmol) 及び炭酸セシウム (378 mg、1.15 mmol) の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において140℃で2時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0.1% の H C 1 中の 10-70% のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 132・H C 1 が黄色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 552.1

20

【0237】

【化85】



化合物 102 の合成

スキーム 59

50

【0238】

ステップ1：中間体59-a

T H F (2 0 m L) 中の中間体 5 3 - a (2 . 0 8 g、9 . 3 m m o l) 及び (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノール (1 . 0 g、7 . 7 4 m m o l) の溶液に順次、トリフェニルホスフィン (2 . 4 3 g、9 . 3 m m o l) 及び D I A D (1 . 8 2 m L、9 . 3 m m o l) を室温で滴加し、次に反応物を 1 時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 5 9 - a が無色のオイルとして得られた。

【0239】

ステップ3：中間体59-b

T H F (5 . 0 m L) 中の中間体 5 9 - a (1 . 4 g、4 . 1 7 m m o l) の溶液に T H F 中の 1 . 0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (6 . 2 6 m L、6 . 2 6 m m o l) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 5 9 - b が白色の固体として得られた。

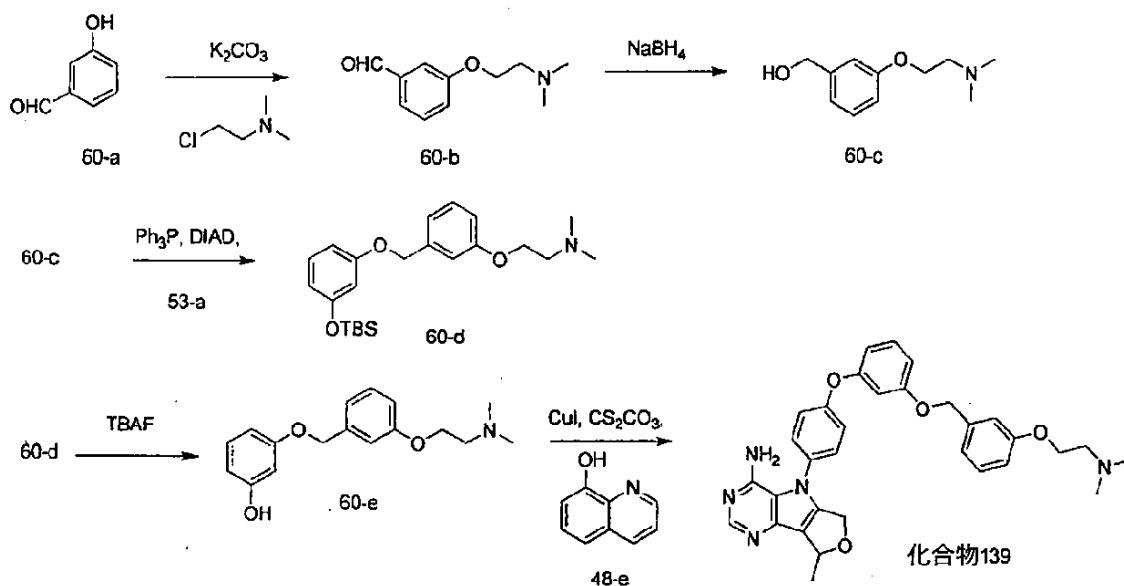
【0240】

ステップ1：化合物93

ジメチルアセトアミド (2 . 9 m L) 中の中間体 4 8 - e (2 0 0 m g、0 . 5 8 m m o l) 、中間体 5 9 - b (1 9 2 m g、0 . 8 7 m m o l) 、キノリン - 8 - オール (1 7 m g、0 . 1 2 m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (2 2 m g、0 . 1 2 m m o l) 及び炭酸セシウム (3 7 8 m g、1 . 1 6 m m o l) の溶液をアルゴンで 1 0 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 1 2 0 °C で一晩加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の H C l 中の 1 0 - 7 0 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 1 0 2 H C l が黄色の固体として得られた。M S (m / z) M + H = 4 8 6 . 2

【0241】

【化86】



化合物139の合成

スキーム60

10

20

30

40

50

【0242】

ステップ1：中間体60-b

D MF中の3-ヒドロキシベンズアルデヒド60-a(16.97g、139mmol)及び炭酸カリウム(28.8g、208mmol)の懸濁液を80で30分間にわたって攪拌した。2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミンHCl塩(10.01g、69.5mmol)を添加し、反応物を80で5時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで3回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体60-bがベージュ色のオイルとして得られた。

【0243】

ステップ2：中間体60-c

メタノール(100mL)中の中間体60-b(6.5g、33.6mmol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(636mg、16.82mmol)を何回かに分けて添加し、次に反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体60-cがベージュ色のオイルとして得られた。

【0244】

ステップ3：中間体60-d

THF(20mL)中の中間体53-a(1.80g、8.02mmol)の溶液に順次、中間体60-c(1.4g、7.29l)、トリフェニルホスфин(2.29g、8.75mmol)及びD I A D(1.70ml、8.75mmol)を室温で滴加した。反応物を18時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体60-dが白色の固体物として得られた。

【0245】

ステップ4：中間体60-e

THF(36.0mL)中の中間体60-d(2.73g、7.30mmol)の溶液にTHF中の1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液(7.30ml、7.30mmol)を添加し、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体60-eが白色の固体物として得られた。

【0246】

ステップ5：化合物139

ジメチルアセトアミド(2.9mL)中の中間体48-e(200mg、0.58mmol)、中間体60-e(275mg、0.95mmol)、キノリン-8-オール(17mg、0.11mmol)、ヨウ化銅(I)(22mg、0.11mmol)及び炭酸セシウム(378mg、1.15mmol)の溶液をアルゴンで10分間にわたって脱気し、封止した試験管において140で2時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物139+2HClがベージュ色の固体物として得られた。MS(m/z) M+H = 552.1

【0247】

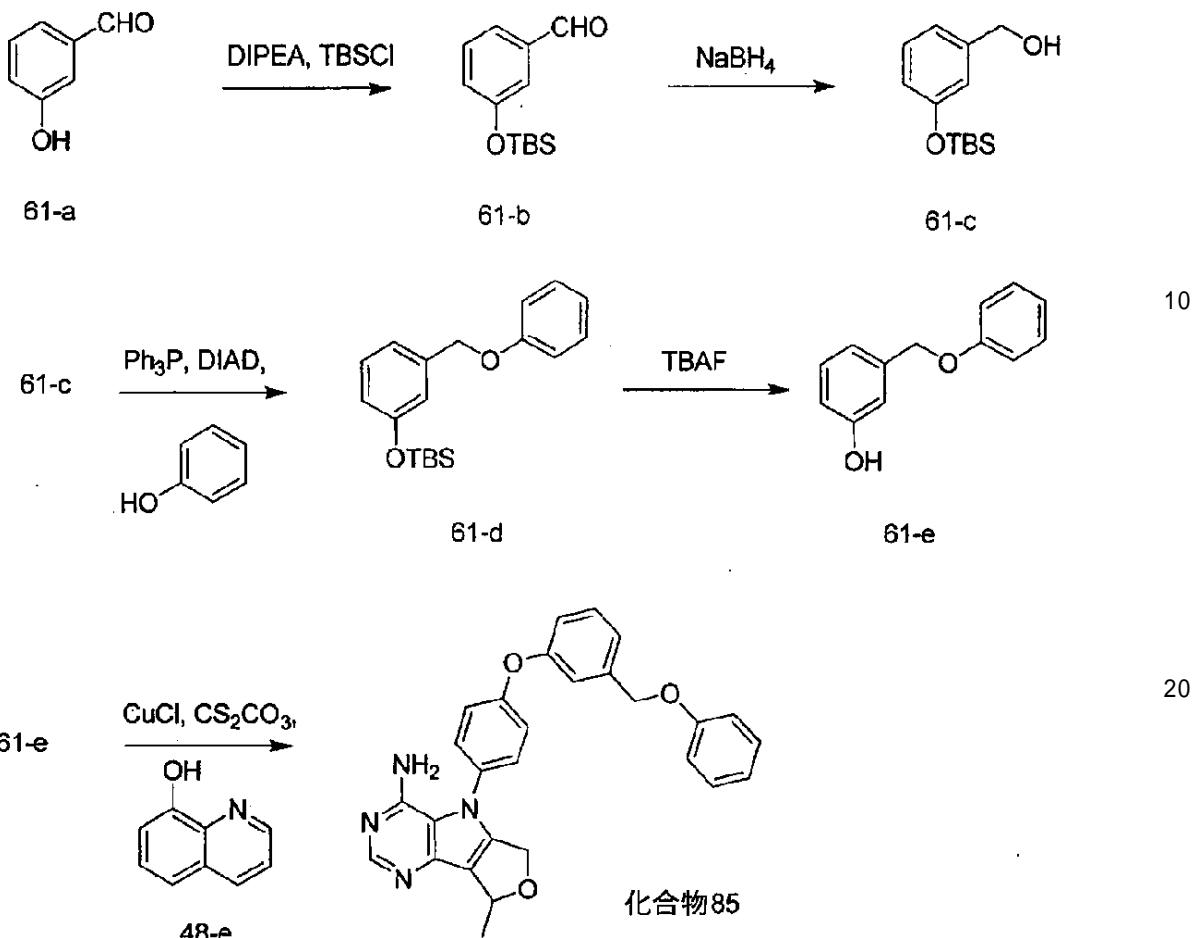
10

20

30

40

【化 8 7】



化合物 85 の合成

スキーム 6 1

【0248】

ステップ 1：中間体 61 - b

ジクロロメタン (100 mL) 中の 3 - ヒドロキシベンズアルデヒド、61 - a (14.73 g, 121 mmol) の溶液に順次、トリエチルアミン (25.08 mL, 181 mmol)、tert - ブチルクロロジメチルシラン (20.0 g, 133 mmol) を何回かにわけて添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。10% のクエン酸を添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 61 - b が黄色のオイルとして得られた。

【0249】

ステップ 2：中間体 61 - c

0 に冷却したメタノール (100 mL) 中の中間体 61 - b (16.0 g, 67.7 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.28 g, 33.8 mmol) を何回かにわけて添加した。添加完了後、反応物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。水及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 61 - c が黄色のオイルとして得られた。

【0250】

ステップ 3：中間体 61 - d

THF (42 mL) 中の中間体 61 - d (1.0 g, 4.19 mmol) の溶液に順次

50

、フェノール（474mg、5.03mmol）、トリフェニルホスフィン（1.32g、5.03mmol）及びDIAD（991μl、5.03mmol）を室温で滴加し、次に反応物を1時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体61-dが黄色のオイルとして得られた。

【0251】

ステップ4：中間体61-e

THF（25.0ml）中の中間体61-d（763mg、2.42mmol）の溶液にTHF中の1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液（2.91ml、2.91mmol）を添加し、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体61-eが無色のオイルとして得られた。

10

【0252】

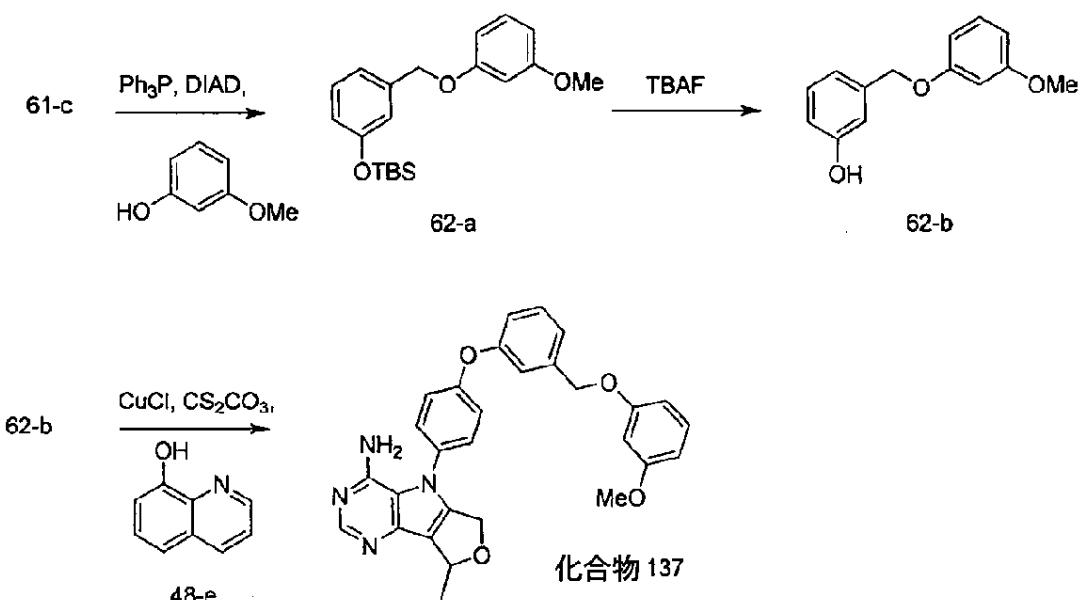
ステップ5：化合物85

ジメチルアセトアミド（8.2ml）の中の中間体48-e（284mg、0.82mmol）、中間体61-e（329mg、1.64mmol）、キノリン-8-オール（23.8mg、0.16mmol）、塩化銅（I）（16.3mg、0.16mmol）及び炭酸セシウム（803mg、2.46mmol）の溶液を窒素で10分間にわたって脱気し、封止した試験管において170℃で2時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配0.1%のHCl中の10-70%のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物85・HClが白色の固体として得られた。MS (m/z) M+H = 465.2

20

【0253】

【化88】



化合物137の合成

スキーム62

【0254】

ステップ1：中間体62-a

50

T H F (4 2 m L) 中の中間体 6 1 - c (1 . 0 g、 4 . 1 9 m m o l) の溶液に順次、 3 - メトキシフェノール (5 5 2 μ l、 5 . 0 3 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (1 . 3 2 g、 5 . 0 3 m m o l) 及び D I A D (9 9 1 μ l、 5 . 0 3 m m o l) を室温で滴加し、 次に反応物を 1 時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、 有機層を分離し、 ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、 濾過し、 減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、 中間体 6 2 - a が無色で得られた。

【 0 2 5 5 】

ステップ2：中間体 6 2 - b

T H F (2 0 . 0 m l) 中の中間体 6 2 - a (6 7 7 m g、 1 . 9 6 m m o l) の溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (5 1 4 m g、 1 . 9 6 m m o l) を添加し、 反応物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、 有機層を分離し、 ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、 濾過し、 減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、 中間体 6 2 - b が白色の固形物として得られた。

【 0 2 5 6 】

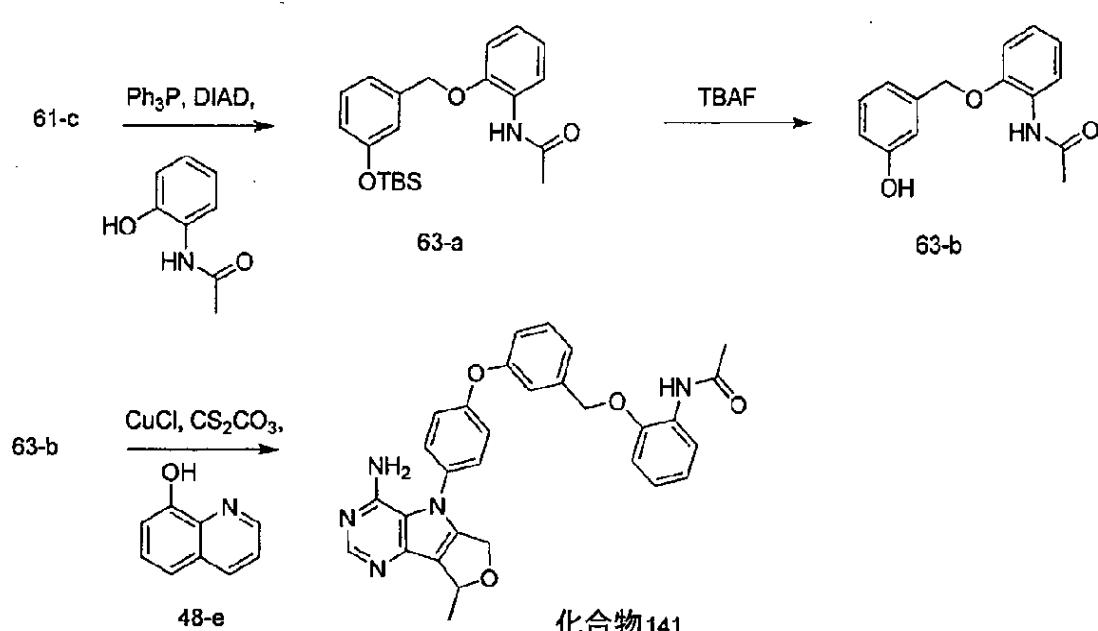
ステップ3：化合物 1 3 7

ジメチルアセトアミド (4 . 3 m l) 中の中間体 4 8 - e (1 8 0 m g、 0 . 5 2 m m o l) 、 中間体 6 2 - b (1 0 0 m g、 0 . 4 3 m m o l) 、 キノリン - 8 - オール (1 3 . 0 m g、 0 . 0 8 m m o l) 、 塩化銅 (I) (8 . 6 m g、 0 . 0 8 m m o l) 及び炭酸セシウム (4 2 5 m g、 1 . 3 0 m m o l) の溶液をアルゴンで 1 0 分間にわたって脱気し、 封止した試験管において 1 2 0 °C で 3 時間にわたって加熱し、 次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、 有機層を分離し、 水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、 合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、 濾過し、 減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の H C 1 中の 1 0 - 7 0 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、 化合物 1 3 7 · H C 1 が白色の固形物として得られた。

M S (m / z) M + H = 4 9 5 . 1

【 0 2 5 7 】

【 化 8 9 】



化合物 1 4 1 の合成

スキーム 6 3

【 0 2 5 8 】

ステップ1：中間体63-a

T H F (4 2 m L) 中の中間体 6 1 - c (5 0 0 m g, 2 . 0 9 m m o l) の溶液に順次、 2 - アセトアミドフェノール (3 8 0 m g, 2 . 5 2 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (6 6 0 m g, 2 . 5 2 m m o l) 及び D I A D (4 9 6 μ l, 2 . 5 2 m m o l) を室温で滴加し、次に反応物を還流下で 2 時間にわたって搅拌し、次に室温まで冷却した。塩化アンモニウムの飽和水溶液及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 6 3 - a が無色のオイルとして得られた。

【 0 2 5 9 】

ステップ2：中間体63-b

T H F (6 . 0 m l) 中の中間体 6 3 - a (2 4 3 m g, 0 . 6 5 m m o l) の溶液に T H F 中の 1 . 0 M のテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (6 5 4 μ l, 6 5 4 m m o l) を添加し、反応物を室温で 2 時間にわたって搅拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 6 3 - b が黄色の固体として得られた。

【 0 2 6 0 】

ステップ3：化合物141

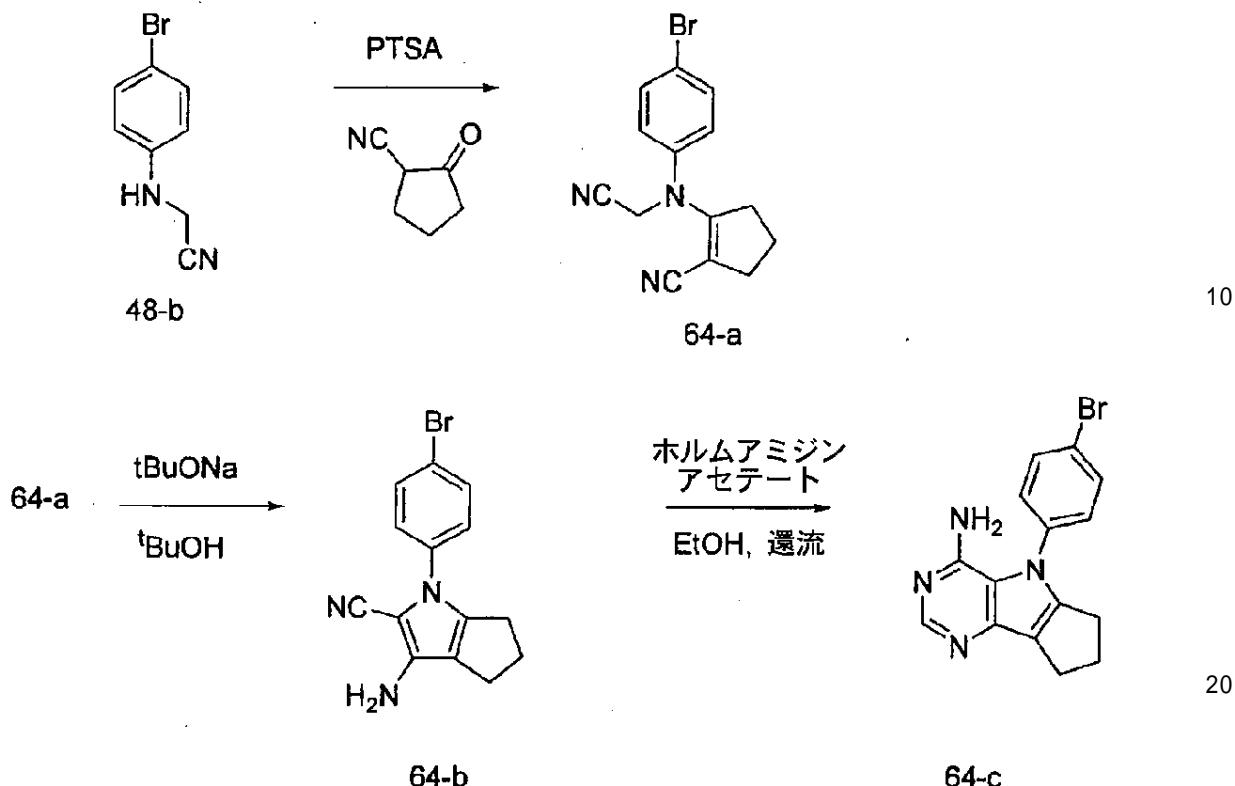
ジメチルアセトアミド (4 m l) 中の中間体 4 8 - e (1 6 1 m g, 0 . 4 7 m m o l) 、中間体 6 3 - b (1 0 0 m g, 0 . 3 9 m m o l) 、キノリン - 8 - オール (1 1 m g, 0 . 0 8 m m o l) 、塩化銅 (I) (7 . 7 m g, 0 . 0 8 m m o l) 及び炭酸セシウム (3 8 0 m g, 1 . 1 6 m m o l) の溶液をアルゴンで 1 0 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 1 2 0 度 3 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の H C l 中の 1 0 - 7 0 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 1 4 1 · H C l が黄色の固体として得られた。M S (m / z) M + H = 5 2 2 . 1

【 0 2 6 1 】

10

20

【化90】



中間体 64 の合成

スキーム 64

【0262】

ステップ1：中間体 64 - a

トルエン (50 mL) 中の中間体 48 - b (10.0 g、92.0 mmol) の溶液に、2-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (8.0 g、73.3 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (930 mg、4.89 mmol) を添加した。反応物を3時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ 及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 64 - a が褐色の固体として得られた。

【0263】

ステップ2：中間体 64 - b

THF (10 mL) 及び tBuOH (20.0 mL) 中の中間体 64 - a (4.70 g、15.55 mmol) の溶液にナトリウム tert - プロキシド (1.92 g、17.11 mmol) を添加し、反応物を 80 °C で 1 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 64 - b が褐色の固体として得られた。

【0264】

ステップ3：中間体 64 - c

エタノール (50 mL) 中の中間体 64 - b (5.2 g、17.21 mmol) の溶液にホルムアミジンアセテート (17.92 g、172.0 mmol) を添加し、反応物を 80 °C で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフ

30

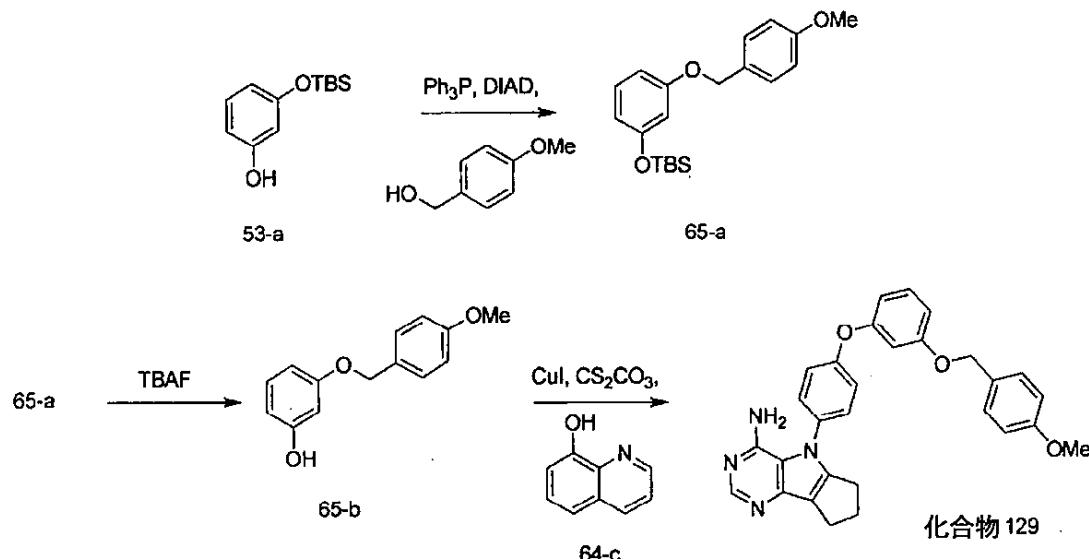
40

50

イで精製すると、中間体 64-c がベージュ色の固体物として得られた。

【0265】

【化91】



化合物 129 の合成

スキーム 65

【0266】

ステップ1：中間体 65-a

T H F (2 0 m L) 中の中間体 53-a (2 . 6 9 g 、 1 2 . 0 m m o l) の溶液に順次、 (4 - メトキシフェニル) メタノール (1 . 3 8 g 、 1 0 . 0 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (3 . 1 5 g 、 1 2 . 0 m m o l) 及び D I A D (2 . 3 6 m l 、 1 2 . 0 m m o l) を室温で滴加し、次に反応物を 1 時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 65-a が無色のオイルとして得られた。

【0267】

ステップ2：中間体 65-b

T H F (1 0 . 0 m l) 中の中間体 65-a (2 . 1 9 g 、 6 . 9 7 m m o l) の溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (2 . 1 9 g 、 6 . 9 7 m m o l) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 65-b が白色の固体物として得られた。

【0268】

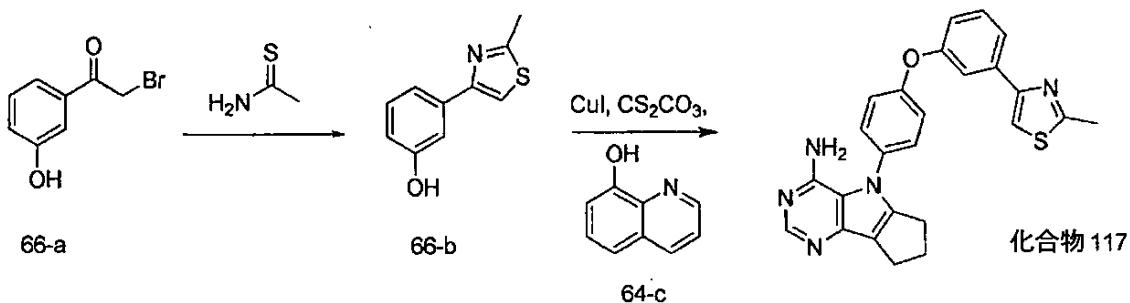
ステップ2：化合物 129

D M A (6 . 1 m l) 中の中間体 64-c (2 0 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、中間体 65-b (2 8 0 m g 、 1 . 2 1 m m o l) 、キノリン-8-オール (1 8 . 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (2 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 及び炭酸セシウム (3 9 6 m g 、 1 . 2 1 m m o l) の溶液を窒素で 1 0 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 1 2 0 °C で 1 8 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の H C 1 中の 1 0 - 7 0 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 129 · H C 1 がベージュ色の固体物として得られた。 M S (m /

z) M + H = 479 . 1

【0269】

【化92】



化合物117の合成

スキーム66

【0270】

ステップ1：中間体66-b

EtOH (30ml) 中の 2 - プロモ - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) エタノン 66 - a (3.0g、13.95mmol) の溶液にチオアセトアミド (1.25g、16.74mmol) を添加し、反応物を 80 °C で 3 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。沈殿物が生成され、これを濾過により回収すると、中間体 66 - b がベージュ色の固体として得られた。

【0271】

ステップ2：化合物117

DMA (6.1ml) 中の中間体 64 - c (200mg、0.61mmol)、中間体 66 - b (232mg、1.21mmol)、キノリン - 8 - オール (18.0mg、0.12mmol)、ヨウ化銅 (I) (23mg、0.12mmol) 及び炭酸セシウム (396mg、1.21mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 130 °C で一晩加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。勾配 0 . 1 % の HCl 中の 10 - 70 % のメタノールの溶出で逆相クロマトグラフィにより精製すると、化合物 117 · HCl が白色の固体として得られた。MS (m/z) M + H = 440 . 1

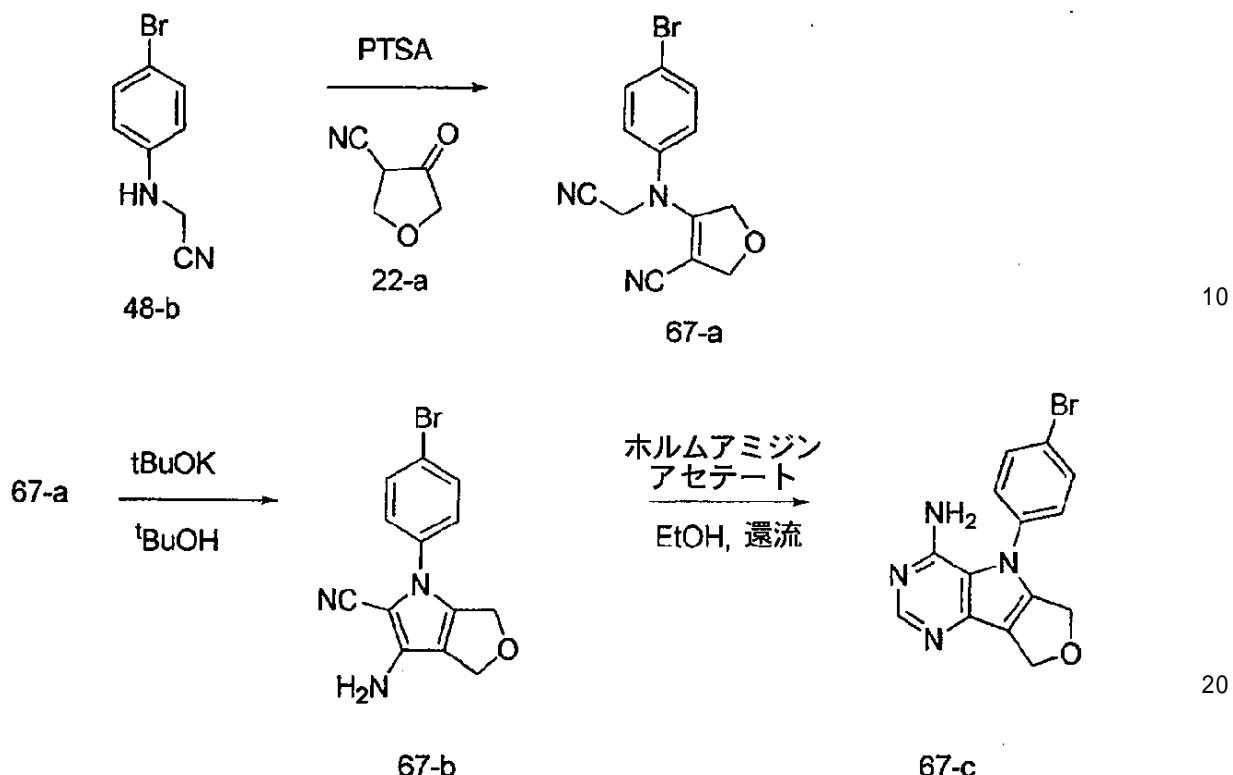
【0272】

20

20

30

【化93】



中間体 67-c の合成

スキーム 67

【0273】

ステップ1：中間体 67-a

トルエン（50m1）中の中間体 48-b（15.3g、72.5mmol）の溶液に、4-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボニトリル 22-a（14.5g、131.0mmol）及び4-メチルベンゼンスルホン酸水和物（1.37g、7.25mmol）を添加した。反応物を3時間にわたってディーン・スターク装置を使用して還流させ、次に室温まで冷却した。飽和水性NaHCO₃及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 67-a が褐色の固体として得られた。

【0274】

ステップ2：中間体 67-b

tBuOH（400m1）中の中間体 67-a（18.6g、61.2mmol）の溶液に、THF中の1.0Mのカリウムtert-ブトキシド溶液（61.2m1、61.2mmol）を添加し、反応物を80℃で1時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水相をエチルアセテートで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、中間体 67-b が褐色の固体として得られた。

【0275】

ステップ3：中間体 67-c

エタノール（200m1）中の中間体 67-b（18.6g、61.2mmol）の溶液にホルムアミジンアセテート（31.8g、306.0mmol）を添加し、反応物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。揮発性物質を真空下で除去した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを残留物に添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフ

30

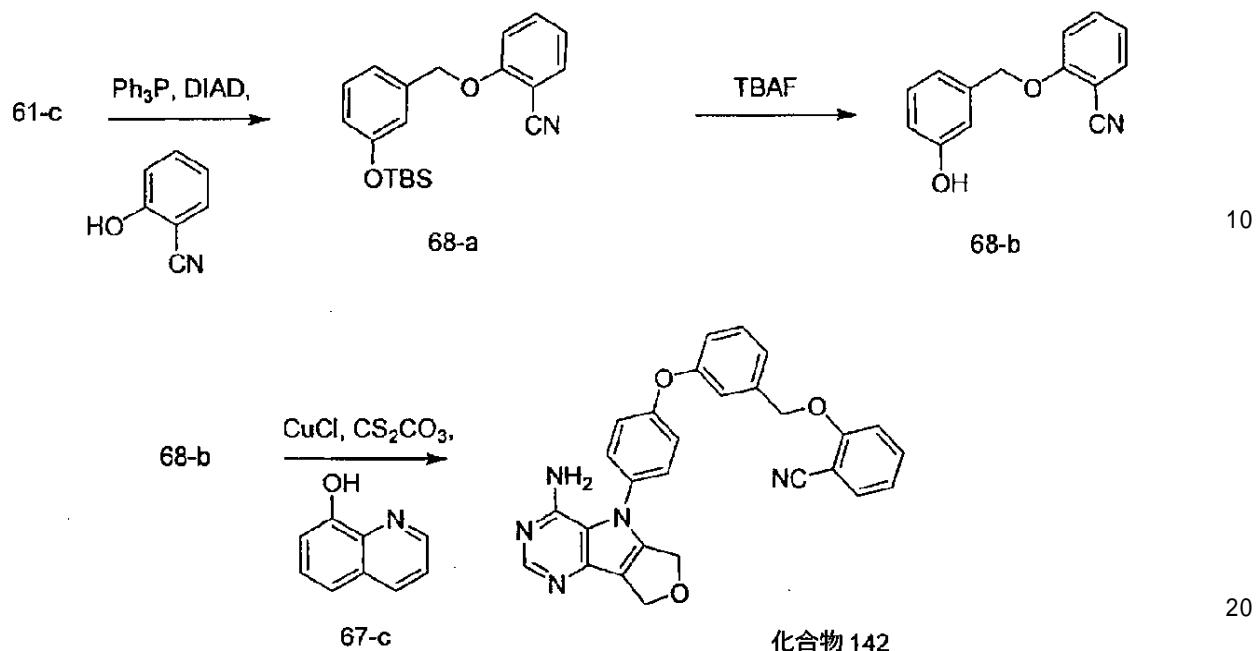
40

50

イで精製すると、中間体 67-c がベージュ色の固体物として得られた。

【0276】

【化94】



化合物 142 の合成

スキーム 68

【0277】

ステップ1：中間体 68-a

T H F (42 mL) 中の中間体 61-c (1.0 g, 2.09 mmol) の溶液に順次、2-ヒドロキシベンゾニトリル (600 mg, 5.03 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.32 g, 5.03 mmol) 及び D I A D (991 μ l, 5.03 mmol) を室温で滴加した。次に反応物を還流下で 2 時間にわたって攪拌し、次に室温まで冷却した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 68-a が無色のオイルとして得られた。

【0278】

ステップ2：中間体 68-b

T H F (36.0 mL) 中の中間体 68-a (1.22 g, 3.62 mmol) の溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (946 mg, 3.62 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、中間体 68-b が白色の固体物として得られた。

【0279】

ステップ2：化合物 142

ジメチルアセトアミド (3.0 mL) 中の中間体 67-c (100 mg, 0.30 mmol)、中間体 68-b (68.0 mg, 0.30 mmol)、キノリン-8-オール (8.8 mg, 0.06 mmol)、塩化銅 (I) (6.0 mg, 0.06 mmol) 及び炭酸セシウム (295 mg, 0.90 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間にわたって脱気し、封止した試験管において 140 °C で 3 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。水及びエチルアセテートを添加し、有機層を分離し、水層をエチルアセテートで 2

50

回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製すると、化合物142が黄褐色の固体として得られた。 $MS (m/z) M + H = 476.1$

【0280】

化合物2、3、4、22、23及び68を、化合物1と同様の方法に従って調製することができる。

【0281】

化合物18を、化合物16と同様の方法に従って調製することができる。

【0282】

化合物14、15を、化合物10、11と同様の方法に従って調製することができる。

10

【0283】

化合物28、29、31、32、33、34、35、41、42、58、59、60、72、74、79、88を、化合物20と同様の方法に従って調製することができる。

【0284】

化合物53、75を、化合物54と同様の方法に従って調製することができる。

【0285】

化合物51、52及び73を、化合物48と同様の方法に従って調製することができる。

【0286】

化合物50、57、64、67を、化合物49と同様の方法に従って調製することができる。

20

【0287】

化合物70を、化合物69と同様の方法に従って調製することができる。

【0288】

化合物76、81を、化合物80と同様の方法に従って調製することができる。

【0289】

化合物84を、化合物82と同様の方法に従って調製することができる。

【0290】

化合物77、78、86、87、93、94、95、96、97、98、99、100、101、104、107、108、109、124、135、136、138及び140を、化合物89、92、102、105、106、113、116及び132と同様の方法に従って調製することができる。

30

【0291】

化合物131、134を、化合物85、137及び141と同様の方法に従って調製することができる。

【0292】

化合物110、111、112、114、118、119、121、125及び127を、化合物120、126と同様の方法に従って調製することができる。

【0293】

表1は、式1の化合物の実施形態実例の一部をまとめたものである。

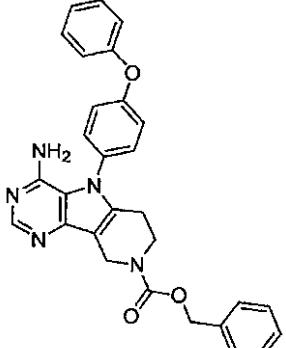
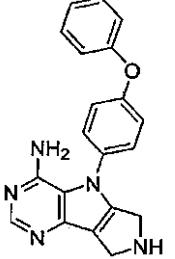
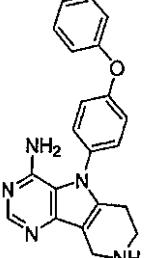
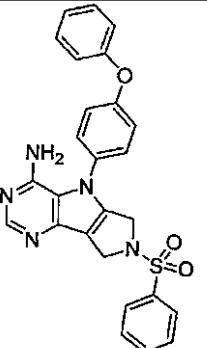
40

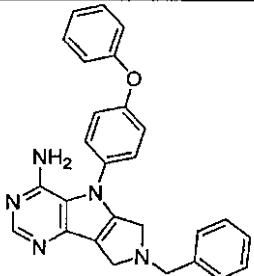
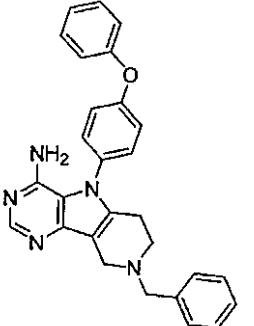
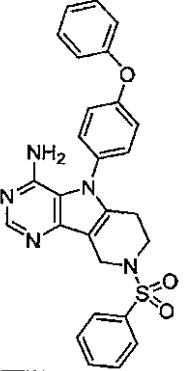
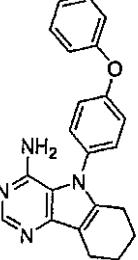
【0294】

【表1】

表1. 式1の化合物例

化合物	構造	MS (m/z)
1		[M+H] ⁺ =343.2
2		[M+H] ⁺ =361.2
3		[M+H] ⁺ =421.6
4		[M+H] ⁺ =377.2
5		<u>[M+H]⁺=478.1</u>

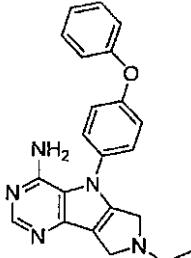
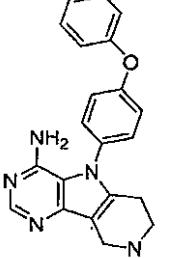
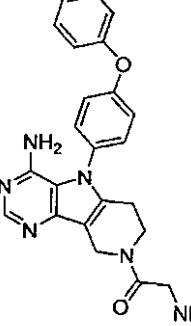
6		[M+H] ⁺ =492.1	10
7		[M+H] ⁺ =344.2	
8		[M+H] ⁺ =358.2	20
9		[M+H] ⁺ =484.1	30

10		[M+H] ⁺ =434.2
11		[M+H] ⁺ =448.2
12		[M+H] ⁺ =498.1
13		[M+H] ⁺ =357.2

10

20

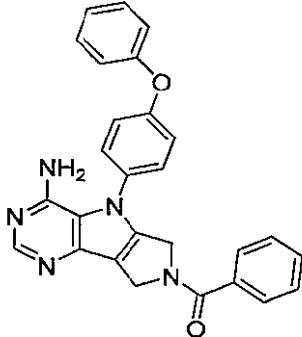
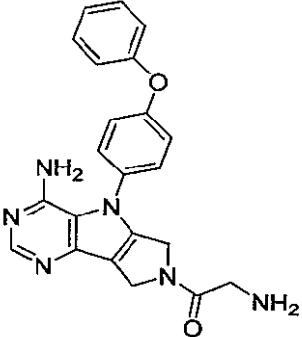
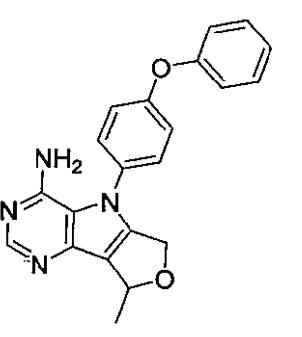
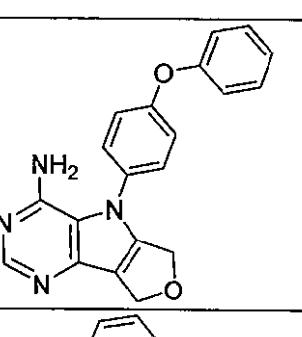
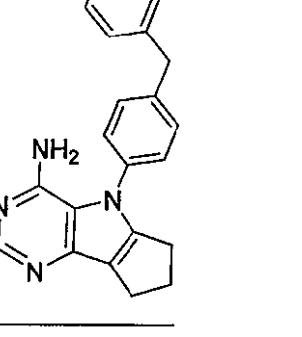
30

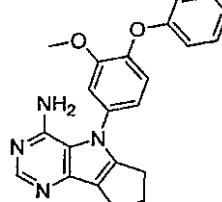
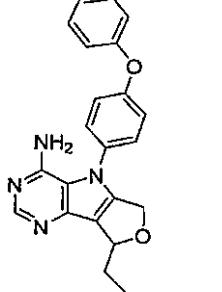
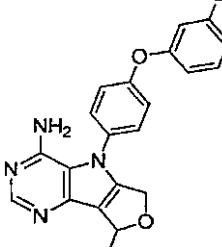
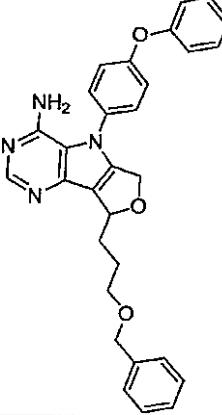
14		[M+H] ⁺ =372.2
15		[M+H] ⁺ =386.3
16		[M+H] ⁺ =462.1
17		[M+H] ⁺ =415.1

10

20

30

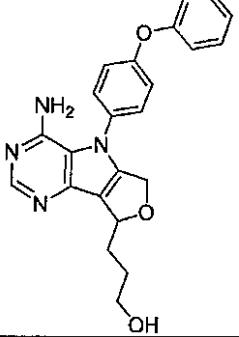
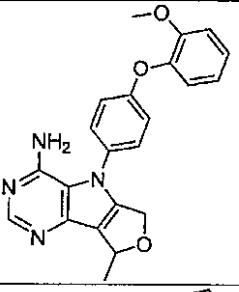
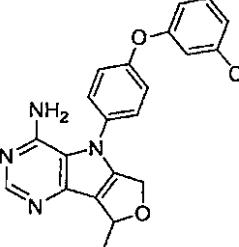
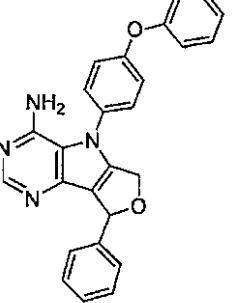
18		[M+H] ⁺ =448.3	10
19		[M+H] ⁺ =401.2	
20		[M+H] ⁺ =359.2	20
21		[M+H] ⁺ =345.2	30
<u>22</u>		[M+H] ⁺ =341.3	40

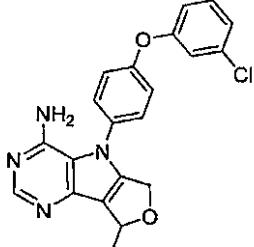
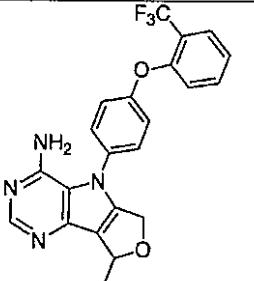
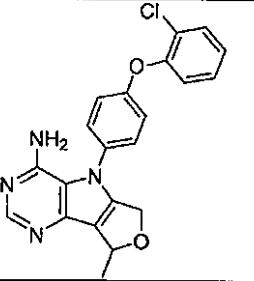
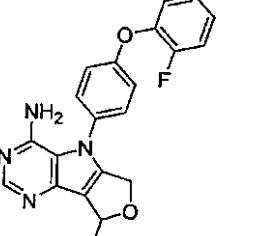
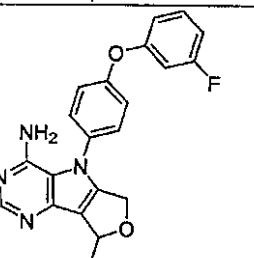
23		[M+H] ⁺ =373.2
24		[M+H] ⁺ =373.3
25		[M+H] ⁺ =389.2
26		[M+H] ⁺ =493.3

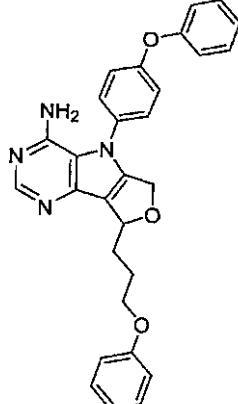
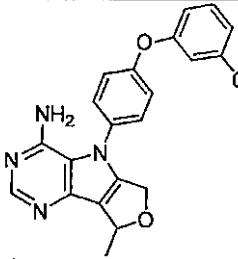
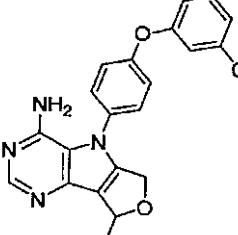
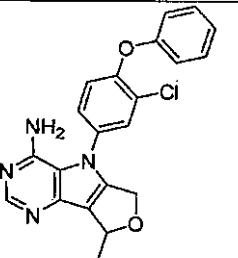
10

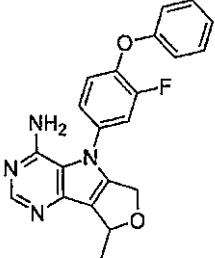
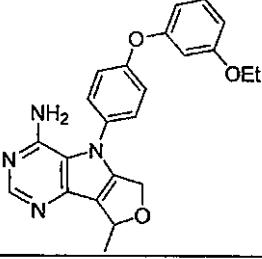
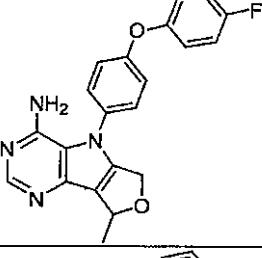
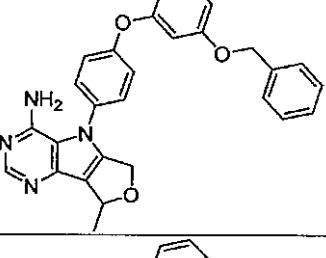
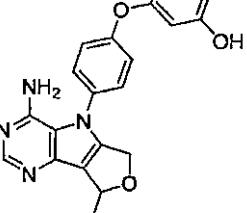
20

30

27		[M+H] ⁺ =403.3	10
28		[M+H] ⁺ =389.3	
29		[M+H] ⁺ =427.2	20
30		[M+H] ⁺ =421.2	30

31		[M+H] ⁺ =393.4	
32		[M+H] ⁺ =427.2	10
33		[M+H] ⁺ =393.4	20
34		[M+H] ⁺ =377.2	30
35		[M+H] ⁺ =377.4	

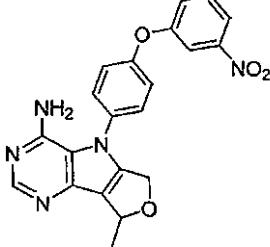
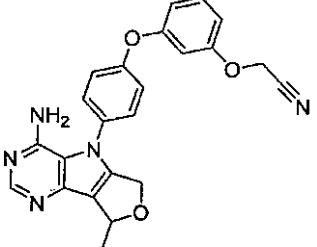
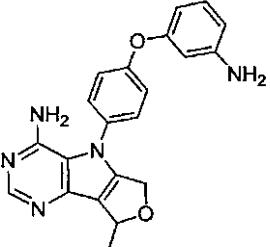
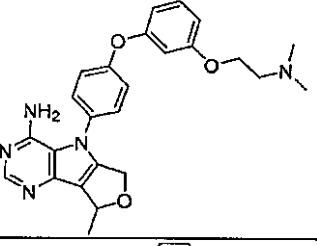
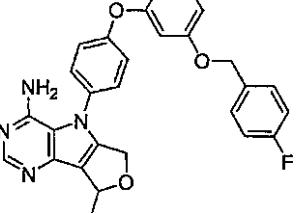
36		$[M+H]^+=479.3$	10
37		$[M+H]^+=384.3$	
38		$[M+H]^+=402.2$	20
39		$[M+H]^+=393.6$	30

40		[M+H] ⁺ =377.2
41		[M+H] ⁺ =403.3
42		[M+H] ⁺ =377.2
43		[M+H] ⁺ =465.2
44		[M+H] ⁺ =375.2

10

20

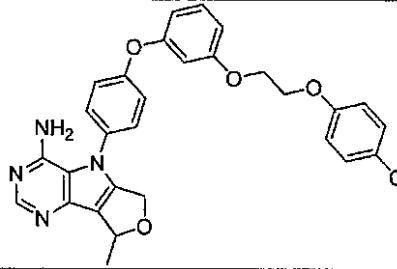
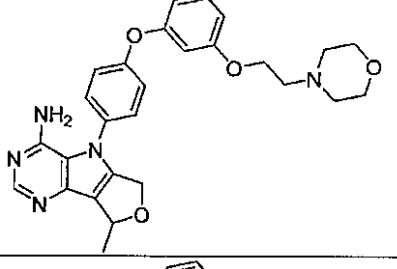
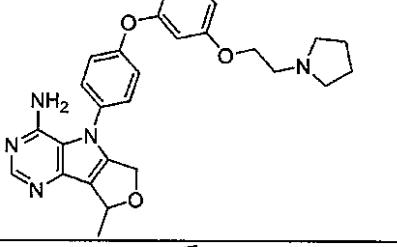
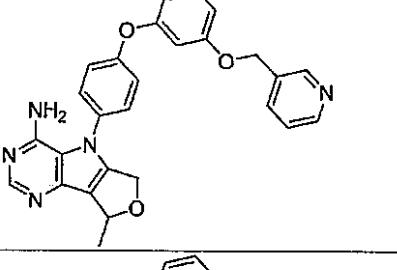
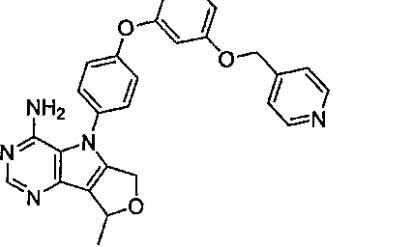
30

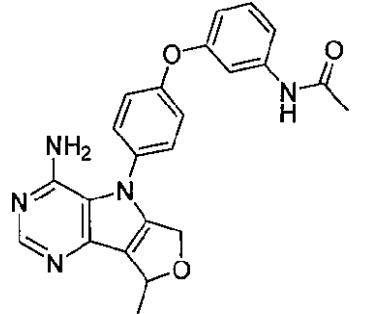
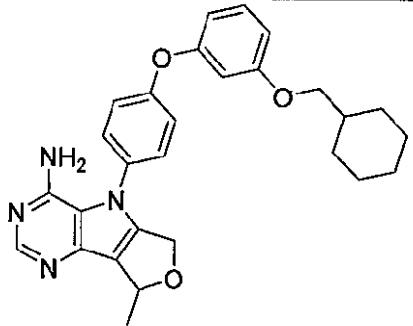
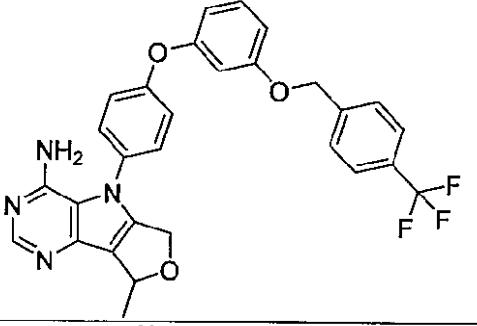
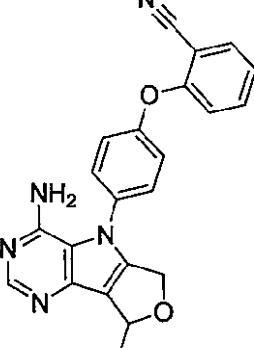
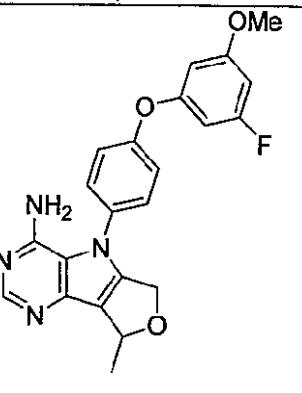
45		[M+H] ⁺ =404.2
46		[M+H] ⁺ =414.2
47		[M+H] ⁺ =374.2
48		[M+H] ⁺ =446.4
49		[M+H] ⁺ =483.2

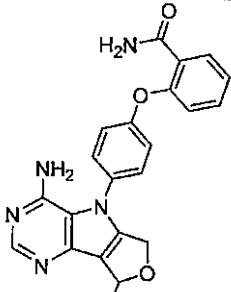
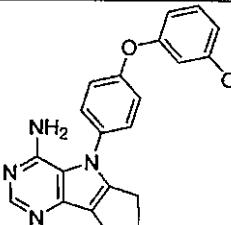
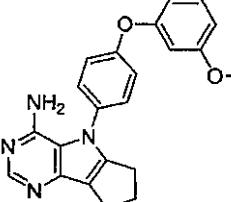
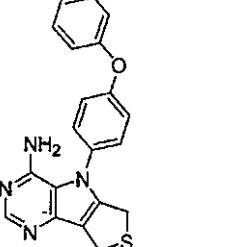
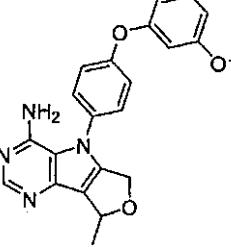
10

20

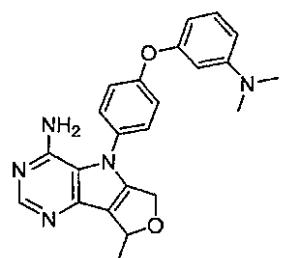
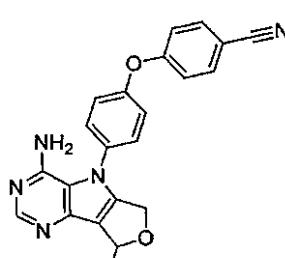
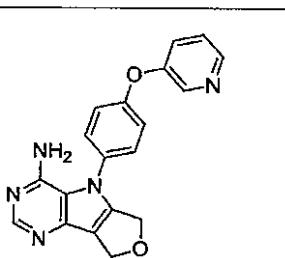
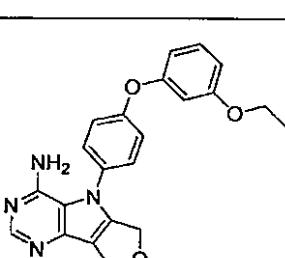
30

50		$[M+H]^+=529.3$	
51		$[M+H]^+=488.2$	10
52		$[M+H]^+=472.3$	20
53		$[M+H]^+=466.2$	
54		$[M+H]^+=466.2$	30

55		$[M+H]^+=416.3$	10
56		$[M+H]^+=471.3$	
57		$[M+H]^+=533.1$	20
58		$[M+H]^+=384.4$	30
59		<u>$[M+H]^+=407.4$</u>	40

60		$[M+H]^{\ddagger}=402.2$	10
61		$[M+H]^{\ddagger}=359.2$	
62		$[M+H]^{\ddagger}=450.2$	20
63		$[M+H]^{\ddagger}=361.2$	
64		$[M+H]^{\ddagger}=490.2$	30

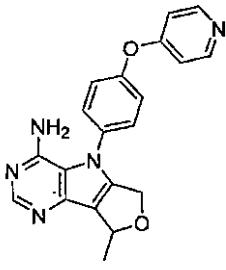
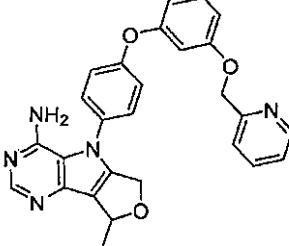
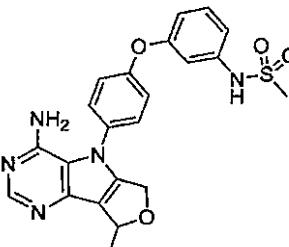
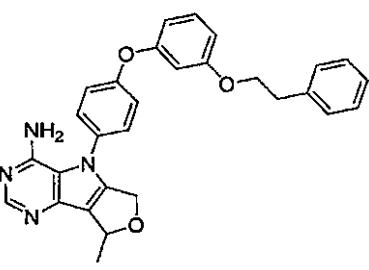
65		[M+H] ⁺ =393.2	
66		[M+H] ⁺ =402.2	10
67		[M+H] ⁺ =473.3	20
68		[M+H] ⁺ =449.2	
69		[M+H] ⁺ =464.2	30

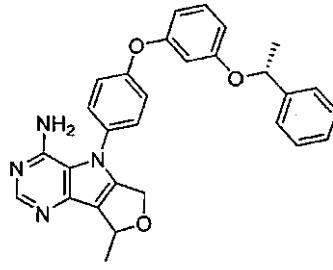
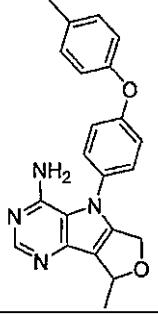
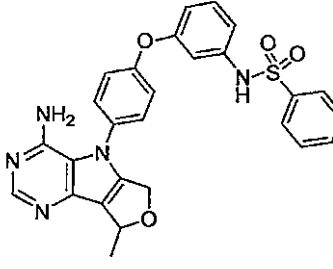
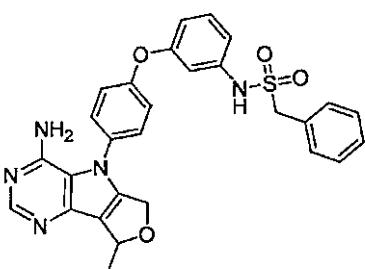
70		[M+H] ⁺ =402.3
71		[M+H] ⁺ =384.2
72		[M+H] ⁺ =360.2
73		[M+H] ⁺ =460.2

10

20

30

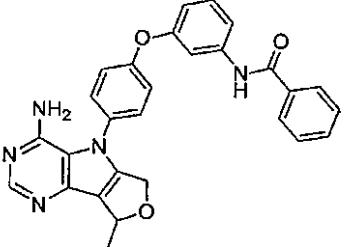
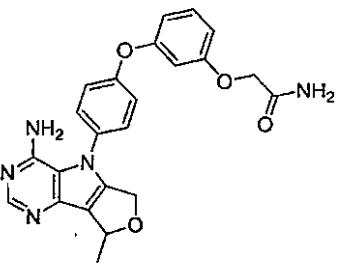
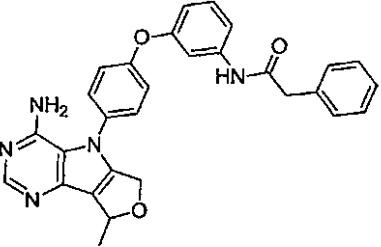
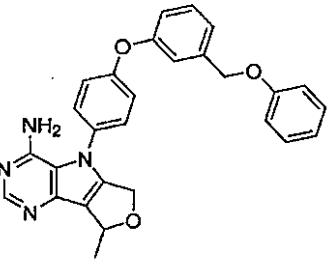
74		$[M+H]^+=360.3$	10
75		$[M+H]^+=466.2$	
76		$[M+H]^+=452.2$	20
77		$[M+H]^+=479.2$	30

78		[M+H] ⁺ =479.2
79		[M+H] ⁺ =373.3
80		[M+H] ⁺ =514.1
81		[M+H] ⁺ =528.1

10

20

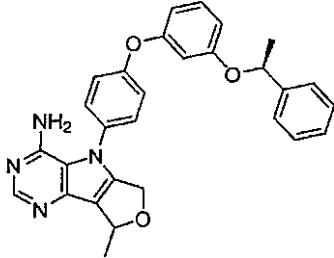
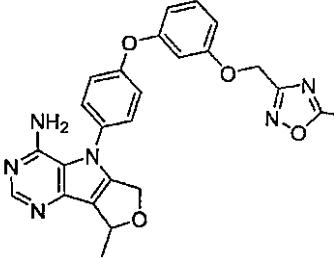
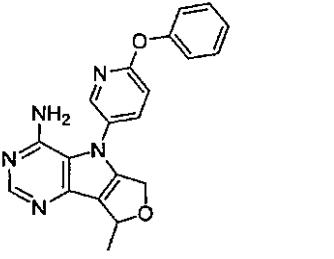
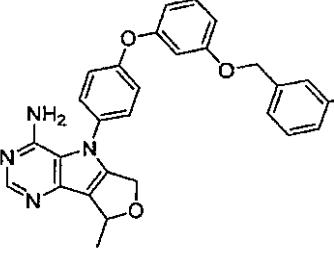
30

82		$[M+H]^+=478.2$
83		$[M+H]^+=432.2$
84		$[M+H]^+=492.2$
85		$[M+H]^+=465.2$

10

20

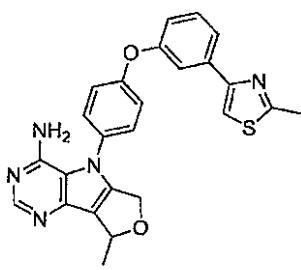
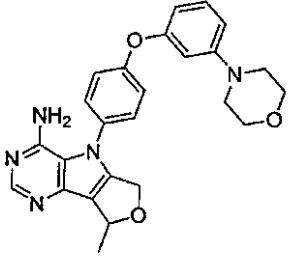
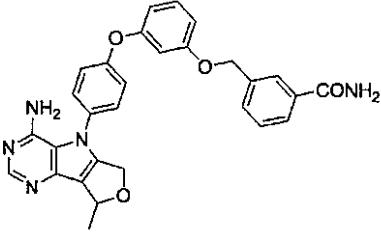
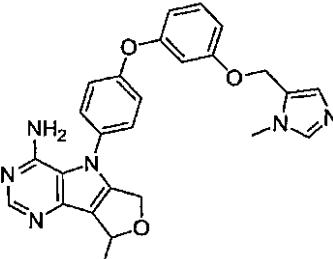
30

86		[M+H] ⁺ =479.2
87		[M+H] ⁺ =471.2
88		[M+H] ⁺ =360.2
89		[M+H] ⁺ =490.1

10

20

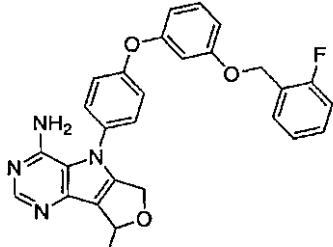
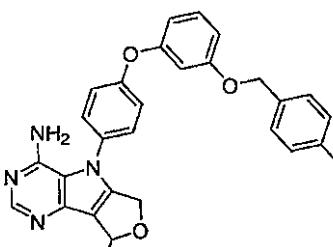
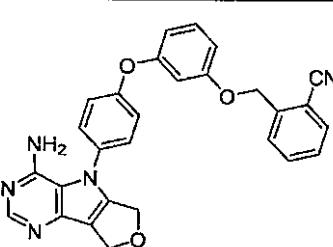
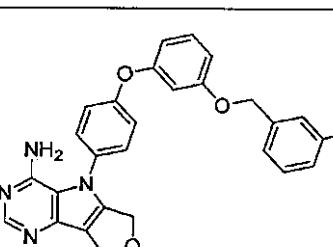
30

90		[M+H] ⁺ =456.2
91		[M+H] ⁺ =444.2
92		[M+H] ⁺ =508.1
93		[M+H] ⁺ =469.3

10

20

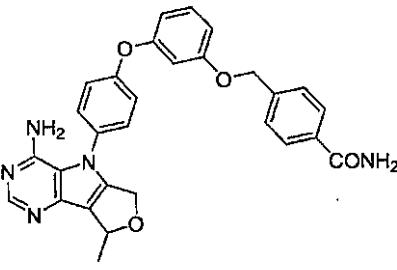
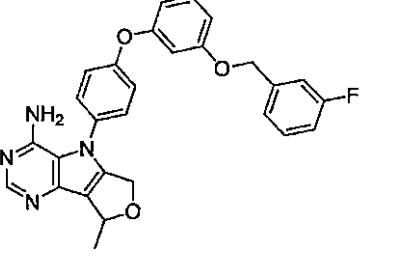
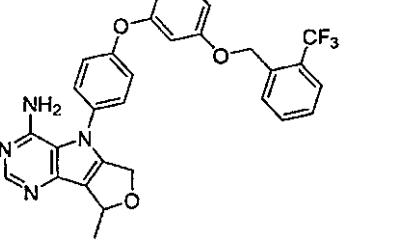
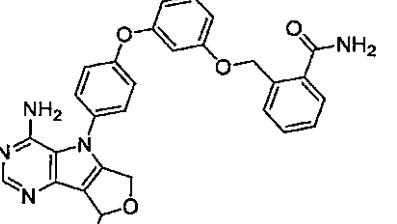
30

94		[M+H] ⁺ =483.1
95		[M+H] ⁺ =499.3
96		[M+H] ⁺ =490.2
97		[M+H] ⁺ =499.3

10

20

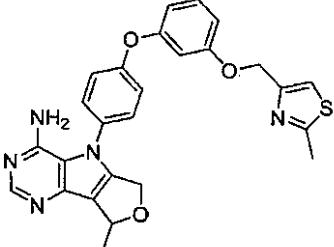
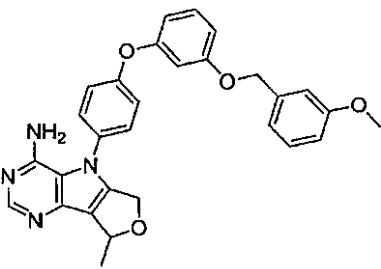
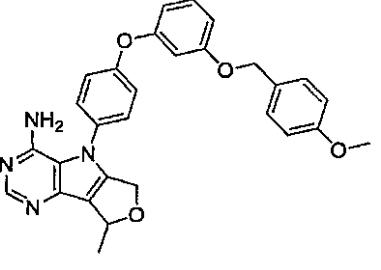
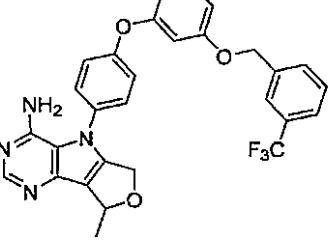
30

98		$[M+H]^+=508.2$
99		$[M+H]^+=483.1$
100		$[M+H]^+=533.1$
101		$[M+H]^+=508.1$

10

20

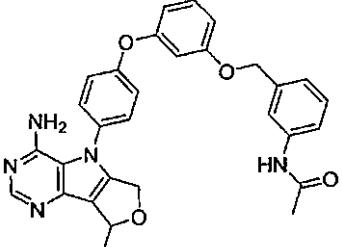
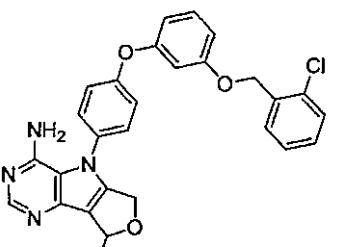
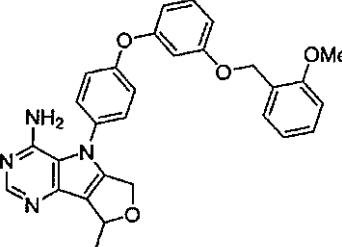
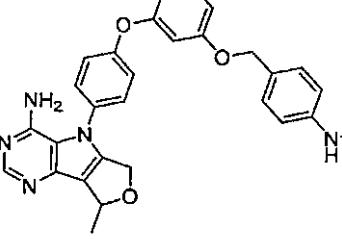
30

102		$[M+H]^+=486.2$
103		$[M+H]^+=495.1$
104		$[M+H]^+=495.0$
105		$[M+H]^+=533.0$

10

20

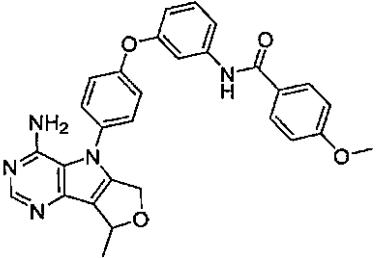
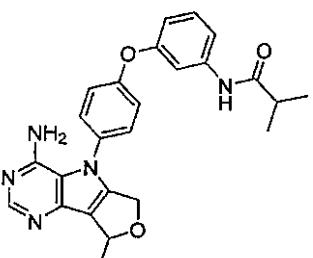
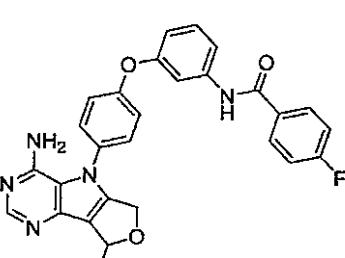
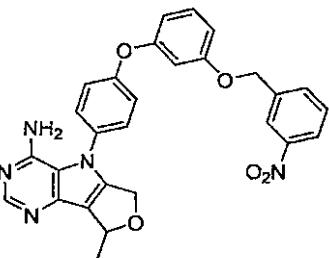
30

106		[M+H] ⁺ =522.1
107		[M+H] ⁺ =499.3
108		[M+H] ⁺ =495.1
109		[M+H] ⁺ =522.1

10

20

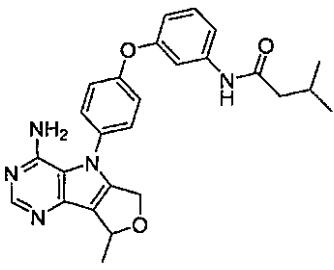
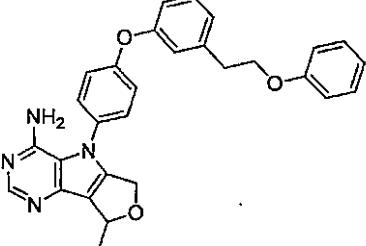
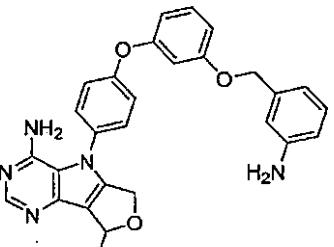
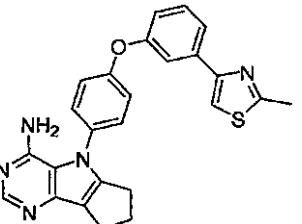
30

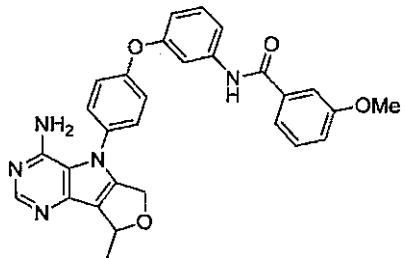
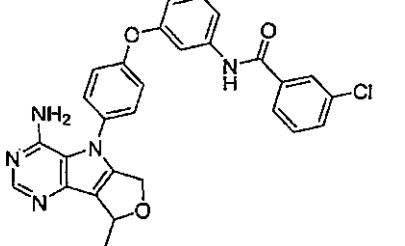
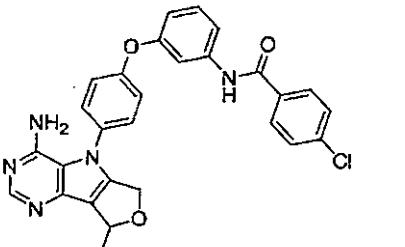
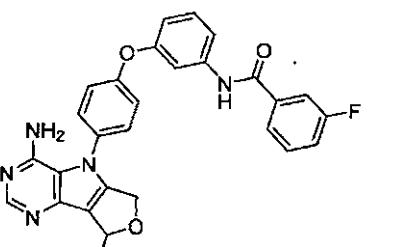
110		[M+H] ⁺ =508.1
111		[M+H] ⁺ =444.2
112		[M+H] ⁺ =496.1
113		[M+H] ⁺ =510.1

10

20

30

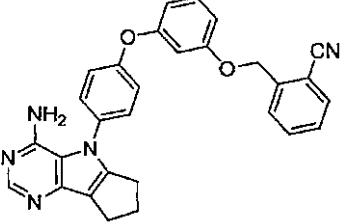
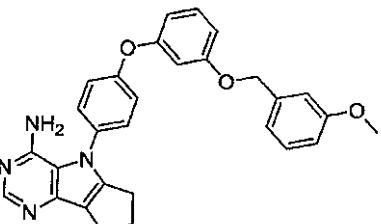
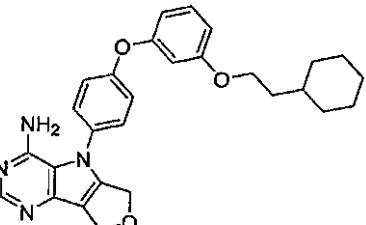
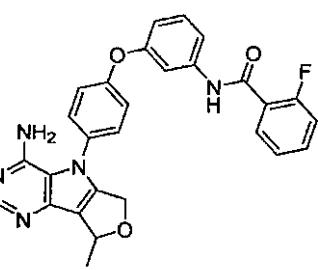
114		$[M+H]^+=458.1$	10
115		$[M+H]^+=479.1$	
116		$[M+H]^+=480.3$	20
117		$[M+H]^+=440.1$	30

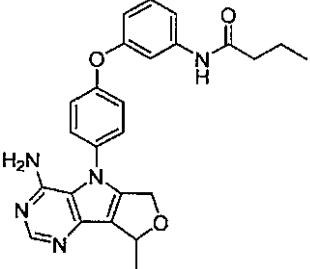
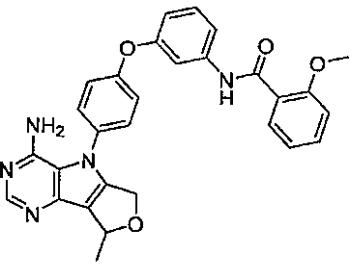
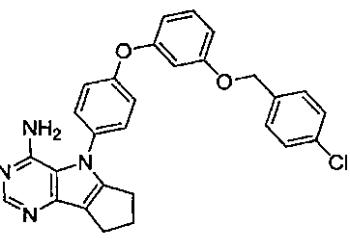
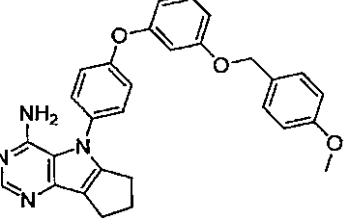
118		$[M+H]^+=508.1$
119		$[M+H]^+=512.3$
120		$[M+H]^+=512.3$
121		$[M+H]^+=496.1$

10

20

30

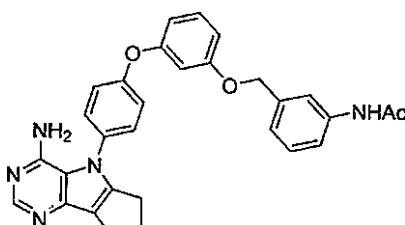
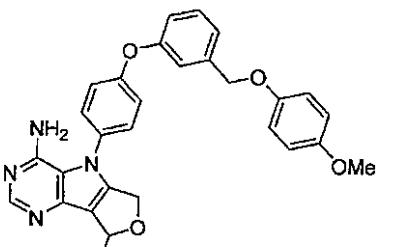
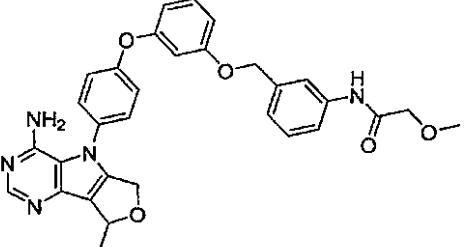
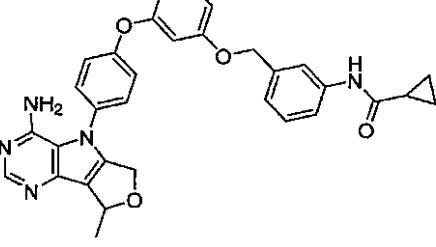
122		[M+H] ⁺ =474.2	
123		[M+H] ⁺ =479.1	10
124		[M+H] ⁺ =485.2	20
125		[M+H] ⁺ =496.1	30

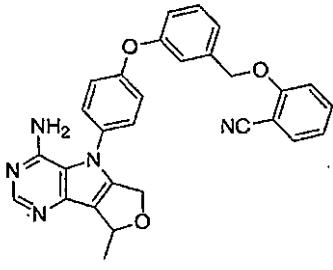
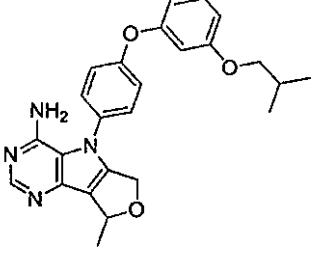
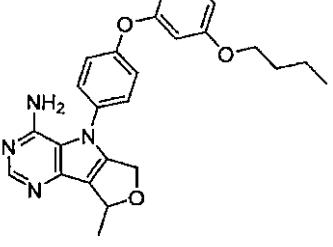
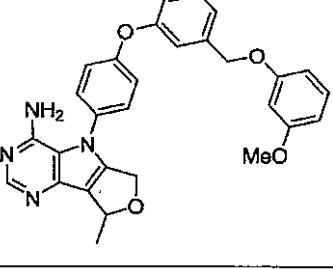
126		[M+H] ⁺ =444.2
127		[M+H] ⁺ =508.1
128		[M+H] ⁺ =483.3
129		[M+H] ⁺ =479.1

10

20

30

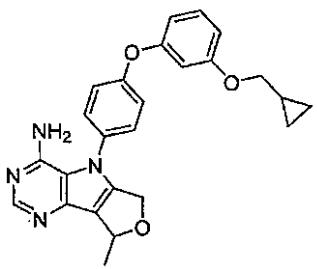
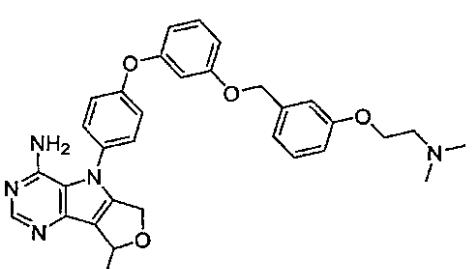
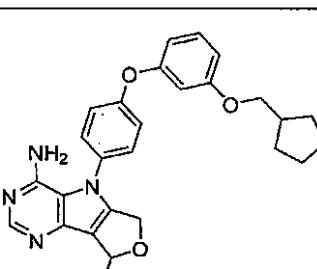
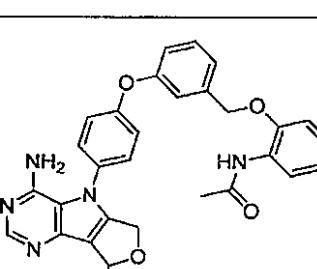
130		[M+H] ⁺ =506.3	10
131		[M+H] ⁺ =495.1	
132		[M+H] ⁺ =552.1	20
133		[M+H] ⁺ =548.1	30

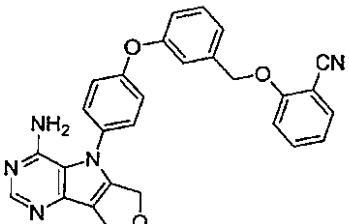
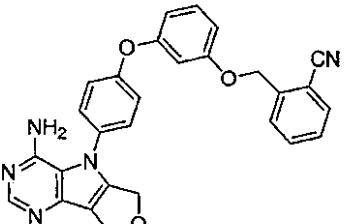
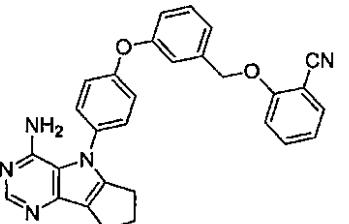
134		[M+H] ⁺ =490.1
135		[M+H] ⁺ =431.2
136		[M+H] ⁺ =431.2
137		[M+H] ⁺ =495.1

10

20

30

138		[M+H] ⁺ =429.2	
139		[M+H] ⁺ =552.1	10
140		[M+H] ⁺ =457.2	20
141		[M+H] ⁺ =522.1	30

142		$[M+H]^+=476.1$	10
143		$[M+H]^+=476.2$	
144		$[M+H]^+=474.2$	20

【0295】

キナーゼの結合

Btk 及び Lck キナーゼ阻害アッセイ

蛍光偏光に基づいたキナーゼアッセイを、ヒスチジンでタグ付けした組み換えヒト完全長ブルトン型無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ (Btk) 又はヒスチジンでタグ付けした組み換えヒトリンパ球特異性タンパク質チロシンキナーゼ (Lck) 及び Millipore 社の KineASE (商標) FP フルオレセイングリーンアッセイの修正プロトコルを用いて 384 ウェルプレートフォーマットで行った。キナーゼ反応を室温で 60 分間にわたって 250 μ M の基質、10 μ M の ATP の存在下、様々な試験対象物濃度で行った。反応を EDTA / KineASE 検出試薬で停止させ、偏光を機器 Tecan

500 で測定した。得られた用量反応曲線から、IC₅₀を Graph Pad Prism (登録商標) 及び非線形フィット曲線を使用して計算した。各酵素についての ATP の Km を実験で求め、また Ki 値を Cheng - Prusoff 式を用いて計算した (Cheng Y, Prusoff WH. (1973) Relationship between the inhibition constant (K1) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol 22 (23) : 3099 - 108 を参照のこと)。

【0296】

 K_i 値を表 2、3 で報告する。

a : 100 nM 未満、b : 1000 nM 未満、c : 1000 nM より多い

30

40

50

【0297】

【表2】

表2. Bktの阻害

化合物	K_{i50} (nM)	化合物	K_{i50} (nM)	化合物	K_{i50} (nM)
1	b	51	c	101	b
2	c	52	c	102	a
3	b	53	a	103	a
4	b	54	a	104	a
5	c	55	b	105	a
6	c	56	a	106	a
7	c	57	a	107	a
8	c	58	b	108	a
9	c	59	b	109	b
10	c	60	c	110	b
11	c	61	c	111	b
12	c	62	a	112	a
13	b	63	c	113	a
14	c	64	b	114	a
15	c	65	c	115	a
16	c	66	b	116	a
17	c	67	a	117	a
18	c	68	a	118	a
19	c	69	a	119	a
20	a	70	b	120	a
21	b	71	c	121	a
22	c	72	c	122	a
23	b	73	c	123	a
24	b	74	c	124	a
25	a	75	a	125	a
26	c	76	b	126	b
27	b	77	a	127	a
28	b	78	b	128	a
29	b	79	b	129	a
30	a	80	b	130	a
31	b	81	a	131	a
32	b	82	a	132	a
33	b	83	c	133	a
34	a	84	a	134	a
35	b	85	a	135	a

10

20

30

40

36	c	86	a	136	a
37	c	87	a	137	a
38	c	88	c	138	a
39	b	89	a	139	a
40	b	90	a	140	b
41	a	91	b	141	b
42	c	92	a	142	a
43	a	93	a	143	a
44	a	94	a	144	a
45	c	95	a		
46	a	96	a		
47	b	97	a		
48	c	98	a		
49	a	99	a		
50	a	100	a		

【 0 2 9 8 】

【表3】

表3. Lckの阻害

化合物	k_i Lck (nM)	化合物	k_i Lck (nM)
1	a	41	a
2	c	42	b
3	b	43	a
4	b	44	a
5	-	45	b
6	-	46	a
7	b	47	-
8	b	48	-
9	b	49	a
10	-	50	a
11	-	51	-
12	-	52	-
13	b	53	a
14	b	54	a
15	a	55	-
16	-	56	a
17	-	57	a
18	b	58	a
19	-	59	a
20	a	60	b
21	a	61	a
22	a		
23	a		
24	a		
25	a		
26	b		
27	a		
28	b		
29	b		
30	b		
31	a		
32	b		
33	a		
34	a		
35	b		
36	b		
37	c		
38	c		
39	a		
40	a		

10

20

30

40

【0299】

脾細胞増殖アッセイ

脾細胞を、生後6週間のオスのCD1マウス(Charles River Labo 50

r a t o r i e s 社) から得た。マウスの脾臓を P B S 中で手作業で潰し、 $70\text{ }\mu\text{m}$ のセルストレーナで濾過し、続いて塩化アンモニウムで赤血球を溶解させた。細胞を洗浄し、脾細胞培地 (10% の熱失活 F B S、0.5 X 非必須アミノ酸、10 mM の H E P E S、50 uM の L - メルカプトエタノールを補充した H y C l o n e R P M I) に再懸濁させ、37°、5% の C O₂ で 2 時間にわたってインキュベートして接着細胞を除去した。
浮遊細胞を 96 ウェルプレートに 1 ウェルあたり 50000 個の細胞で播種し、37°、5% の C O₂ で 1 時間にわたってインキュベートした。脾細胞を式 1 の化合物の 1000 nM 曲線で三重に 1 時間にわたって予備処理し、続いて 2.5 ug / ml の抗 IgM F(ab')₂ (Jackson Immuno Research 社) で 72 時間にわたって B 細胞増殖を刺激した。細胞増殖を、Cell Titter - G10 ルミネッセンスセンターアッセイ (Promega 社) で測定した。E C₅₀ 値 (ビヒクルで処理したコントロールと比較した場合の化合物の存在下での 50% 増殖) を、GraphPad Prism ソフトウェアを使用して用量反応化合物曲線から計算した。 10

【0300】

E C₅₀ 値を表 4 で報告する。

a : 100 nM 未満、b : 1000 nM 未満、c : 1000 nM より多い

【0301】

【表4】

表4. 脾細胞増殖の阻害

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
1	c	51	—	101	—
2	c	52	—	102	b
3	c	53	b	103	b
4	c	54	c	104	b
5	—	55	—	105	b
6	—	56	c	106	b
7	c	57	c	107	a
8	—	58	b	108	b
9	—	59	b	109	—
10	—	60	c	110	c
11	—	61	c	111	c
12	—	62	b	112	b
13	c	63	c	113	b
14	c	64	c	114	b
15	—	65	c	115	b
16	—	66	b	116	b
17	—	67	c	117	b
18	—	68	b	118	b
19	—	69	c	119	b
20	b	70	b	120	b
21	c	71	c	121	b
22	—	72	c	122	b
23	c	73	C	123	b
24	b	74	C	124	b
25	b	75	C	125	b
26	c	76	c	126	b
27	c	77	b	127	b
28	c	78	c	128	b
29	b	79	c	129	b
30	c	80	c	130	b
31	b	81	c	131	b
32	b	82	c	132	b
33	b	83	c	133	a
34	c	84	c	134	a
35	c	85	b	135	b
36	c	86	c	136	b
37	c	87	c	137	b
38	c	88	—	138	b
39	c	89	b	139	b
40	b	90	b	140	b

10

20

30

40

41	b	91	—	141	b
42	c	92	b	142	b
43	b	93	—	143	b
44	c	94	b	144	b
45	c	95	b		
46	b	96	a		
47	—	97	b		
48	—	98	—		
49	b	99	b		
50	c	100	a		

フロントページの続き

		F I
C 0 7 D	207/22	(2006.01) C 0 7 D 207/22
C 0 7 D	307/30	(2006.01) C 0 7 D 487/04 1 3 7
C 0 7 D	491/048	(2006.01) C 0 7 D 307/30
C 0 7 D	333/38	(2006.01) C 0 7 D 491/048
C 0 7 D	495/04	(2006.01) C 0 7 D 333/38
C 0 7 C	255/46	(2006.01) C 0 7 D 495/04 1 0 3
A 6 1 K	31/519	(2006.01) C 0 7 C 255/46
A 6 1 K	31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/519
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	27/02	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 37/08 A 6 1 P 17/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ローラン アラン

カナダ ケベック エイチ4ピー 2ティー4 モントリオール ロイヤルマウント アヴェニュ
- 61111 スイート 100

(72)発明者 ローズ ヤニック

カナダ ケベック エイチ4ピー 2ティー4 モントリオール ロイヤルマウント アヴェニュ
- 61111 スイート 100

(72)発明者 モーリス スティーヴン

カナダ ケベック エイチ4ピー 2ティー4 モントリオール ロイヤルマウント アヴェニュ
- 61111 スイート 100

(72)発明者 ジャクシス ジェイムズ

カナダ ケベック エイチ4ピー 2ティー4 モントリオール ロイヤルマウント アヴェニュ
- 61111 スイート 100

審査官 石井 徹

(56)参考文献 特開昭63-132870(JP,A)

特表2000-501092(JP,A)

特開2008-247907(JP,A)

特開平06-247967(JP,A)

国際公開第97/049706 (WO, A1)

特開平08-053454 (JP, A)

特表2014-510113 (JP, A)

Chakrabarti, Jiban K.; Fairhurst, John; Gutteridge, Norman J. A.; Horsman, Linda; Pullar, Ian A.; Smith, Colin W.; Steggles, David J.; Tupper, David E.; Wright, Francesca C., 10-Piperazinyl-4H-thieno[3,2-b][1,5]- and -[3,4-b][1,5]benzodiazepines as potential neuroleptics, Journal of Medicinal Chemistry, 1980年, 23(8), 884-889

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

C 07 C

A 61 K

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)