

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-528617

(P2006-528617A)

(43) 公表日 平成18年12月21日(2006.12.21)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 233/88 (2006.01)	C 07 D 233/88	4 C 05 6
C07D 239/48 (2006.01)	C 07 D 239/48	4 C 06 3
A61K 31/505 (2006.01)	A 61 K 31/505	4 C 08 6
A61K 31/5377 (2006.01)	A 61 K 31/5377	
C07D 417/12 (2006.01)	C 07 D 417/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

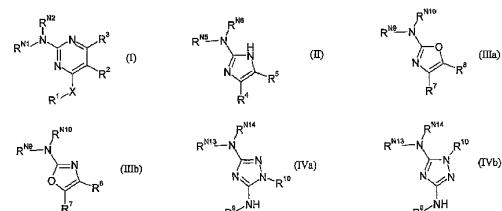
(21) 出願番号	特願2006-520897 (P2006-520897)	(71) 出願人	501025148 ファーマジーン ラボラトリーズ リミテッド
(86) (22) 出願日	平成16年7月23日 (2004.7.23)		イギリス国 エスジー8 5エイチディーハーツ, ロイストン, オーチャード ロード 2エー
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月17日 (2006.3.17)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 苜輔
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/003184	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(87) 國際公開番号	W02005/012263	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開日	平成17年2月10日 (2005.2.10)	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(31) 優先権主張番号	0317346.5		
(32) 優先日	平成15年7月24日 (2003.7.24)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		
(31) 優先権主張番号	60/490,286		
(32) 優先日	平成15年7月28日 (2003.7.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT_{2B}受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

医薬(特に、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬)として使用するための式(I)、(II)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)および(IVb)の化合物またはそれらの医薬上許容される塩。

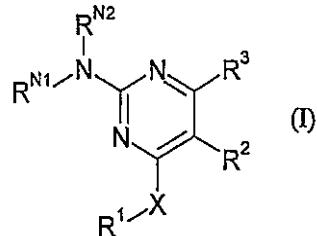


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式I：

【化 1】



10

[式中、

XはOまたはNHである；

R²およびR³は、独立して、Hならびに所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキルおよびフェニル-C₁₋₄アルキルとなる群から選ばれる；

R¹は、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基または所望により置換されていてもよいC₅₋₇アリール基である；

R^{N1}およびR^{N2}は、

(i) 独立して、H、R、R'、SO₂R、C(=O)R、(CH₂)_nNR^{N3}R^{N4}（ここで、nは1～4であり、R^{N3}およびR^{N4}は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルであり、R'は、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁₋₄アルキルである）から選ばれるか、または

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよいC₅₋₇複素環基を形成している】

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 2】

R^{N1}およびR^{N2}が、独立して、HおよびRから選ばれる、請求項1記載の使用。

【請求項 3】

R^{N1}およびR^{N2}が共にHである、請求項2記載の使用。

30

【請求項 4】

R²がHである、請求項1～3のいずれか1項記載の使用。

【請求項 5】

R³がメチルである、請求項1～4のいずれか1項記載の使用。

【請求項 6】

XがNHである、請求項1～5のいずれか1項記載の使用。

【請求項 7】

R¹が、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基および所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基から選ばれる、請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

【請求項 8】

R¹が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項7記載の使用。

40

【請求項 9】

R¹が、所望により置換されていてもよいビフェニル基である、請求項7記載の使用。

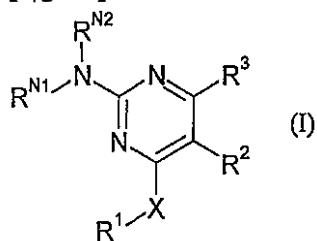
【請求項 10】

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態がGI管の障害である、請求項1～9のいずれか1項記載の使用。

【請求項 11】

治療方法における、式I：

【化2】



[式中、

Xは0またはNHである；

R^2 および R^3 は、独立して、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；

R^1 は、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい C_{5-7} アリール基である；

R^{N1} および R^{N2} は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N3}R^{N4}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N3} および R^{N4} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、または

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している；

ただし、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 はフェニル；3-1-フェニル、4-Me-フェニル；3,5-ジアセチル-フェニル、3-アセチル-フェニル；4-アセチル-フェニル；および2-カルボキシ-フェニルではない]の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項12】

R^{N1} および R^{N2} が、独立して、HおよびRから選ばれる、請求項11記載の使用。

【請求項13】

R^{N1} および R^{N2} が共にHである、請求項12記載の使用。

【請求項14】

R^2 がHである、請求項11～13のいずれか1項記載の使用。

【請求項15】

R^3 がメチルである、請求項11～14のいずれか1項記載の使用。

【請求項16】

XがNHである、請求項11～15のいずれか1項記載の使用。

【請求項17】

R^1 が、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基および所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基から選ばれる、請求項11～16のいずれか1項記載の使用。

【請求項18】

R^1 が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項17記載の使用。

【請求項19】

R^1 が、所望により置換されていてもよいビフェニル基である、請求項17記載の使用。

【請求項20】

請求項11～19のいずれか1項記載の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項21】

式I：

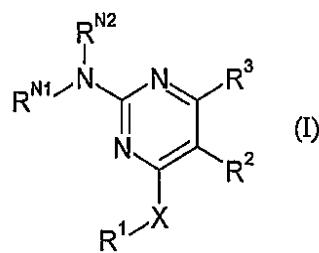
10

20

30

40

【化3】



[式中、

Xは0またはNHである；

10
 R^2 および R^3 は、独立して、Hならびに所望により置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ アルキルおよびフェニル- $C_{1\sim 4}$ アルキルよりなる群から選ばれる；

R^1 は、所望により置換されていてもよい $C_{9\sim 14}$ アリール基または所望により置換されていてもよいビ- $C_{5\sim 7}$ アリール基である；

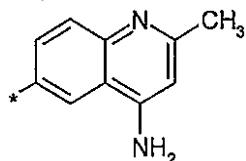
R^{N1} および R^{N2} は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N3}R^{N4}$ （ここで、nは1~4であり、 R^{N3} および R^{N4} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- $C_{1\sim 4}$ アルキルである）から選ばれるか、または

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい $C_{5\sim 7}$ 複素環基を形成している；

ただし、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 は

【化4】



30
 ではなく、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 はフェニル；3-1-フェニル、4-Me-フェニル；3,5-ジアセチル-フェニル、3-アセチル-フェニル；4-アセチル-フェニル；および2-カルボキシ-フェニルではない]の化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態。

【請求項22】

R^{N1} および R^{N2} が、独立して、HおよびRから選ばれる、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

R^{N1} および R^{N2} が共にHである、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

R^2 がHである、請求項21~23のいずれか1項記載の化合物。

【請求項25】

40
 R^3 がメチルである、請求項21~24のいずれか1項記載の化合物。

【請求項26】

XがNHである、請求項21~25のいずれか1項記載の化合物。

【請求項27】

R^1 が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項21~26のいずれか1項記載の化合物。

【請求項28】

R^1 が、所望により置換されていてもよいビフェニル基である、請求項21~26のいずれか1項記載の化合物。

【請求項29】

10

20

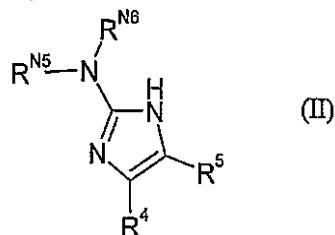
30

40

50

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式II：

【化5】



[式中、

10

R⁵は、Hならびに所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキルおよびフェニル-C₁₋₄アルキルよりなる群から選ばれる；R⁴は、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基または所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基である；

R^{N5}およびR^{N6}は、

(i) 独立して、H、R、R'、SO₂R、C(=O)R、(CH₂)_nNR^{N7}R^{N8}（ここで、nは1～4であり、R^{N7}およびR^{N8}は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルであり、R'は、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁₋₄アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよいC₅₋₇複素環基を形成している]

20

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項30】

R^{N5}およびR^{N6}が、独立して、H、RおよびC(=O)Rから選ばれ、ここで、Rが、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである、請求項29記載の使用。

【請求項31】

R^{N5}およびR^{N6}の少なくとも一方がHであり、他方がHおよびC(=O)Meから選ばれる、請求項30記載の使用。

【請求項32】

R⁵がHである、請求項29～31のいずれか1項記載の使用。

30

【請求項33】

R⁴が、好ましくは、C₉₋₁₄アリール基または3-もしくは4-C₅₋₆アリール-C₅₋₆アリール基である、請求項29～32のいずれか1項記載の使用。

【請求項34】

R⁴が、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄カルボアリール基である、請求項33記載の使用。

【請求項35】

R⁴が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項34記載の使用。

【請求項36】

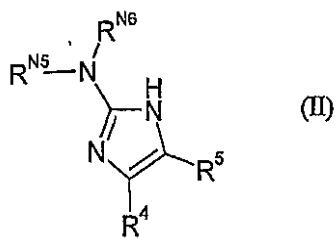
5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態がGI管の障害である、請求項29～35のいずれか1項記載の使用。

40

【請求項37】

治療方法における、式II：

【化6】



[式中、

R^5 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；
 R^4 は、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい C_{5-7} アリール基である；

R^N5 および R^N6 は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N7}R^{N8}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N7} および R^{N8} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している；

ただし、 R^N5 、 R^N6 および R^5 がHである場合には、 R^4 は非置換1-もしくは2-ナフチルまたは非置換4-フェニル-フェニルではない】

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項38】

R^N5 および R^N6 が、独立して、H、Rおよび $C(=O)R$ から選ばれ、ここで、Rが、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項37記載の使用。

【請求項39】

R^N5 および R^N6 の少なくとも一方がHであり、他方がHおよび $C(=O)Me$ から選ばれる、請求項38記載の使用。

【請求項40】

R^5 がHである、請求項37～39のいずれか1項記載の使用。

【請求項41】

R^4 が、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい3-もしくは4- C_{5-6} アリール- C_{5-6} アリール基である、請求項37～40のいずれか1項記載の使用。

【請求項42】

R^4 が、所望により置換されていてもよい C_{9-14} カルボアリール基である、請求項41記載の使用。

【請求項43】

R^4 が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項42記載の使用。

【請求項44】

請求項37～43のいずれか1項記載の式IIの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項45】

式II：

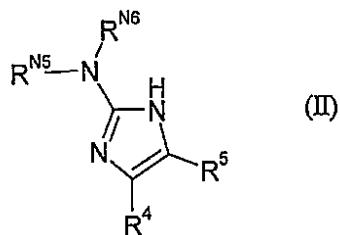
10

20

30

40

【化7】



[式中、

R^5 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；
 R^4 は、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい $B-C_{5-7}$ アリール基である；

R^{N5} および R^{N6} は、

(i) 独立して、H、R、R'、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N7}R^{N8}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N7} および R^{N8} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、R'は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している；

ただし、 R^{N5} 、 R^{N6} および R^5 がHである場合には、 R^4 は非置換1-もしくは2-ナフチルまたは非置換4-フェニル-フェニルではなく、 R^{N6} および R^5 がHであり、 R^{N5} がアセチルである場合には、 R^4 は非置換2-ナフチルではない】

の化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態。

【請求項46】

R^{N5} および R^{N6} が、独立して、H、Rおよび $C(=O)R$ から選ばれ、ここで、Rが、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項45記載の化合物。

【請求項47】

R^{N5} および R^{N6} の少なくとも一方がHであり、他方がHおよび $C(=O)Me$ から選ばれる、請求項46記載の化合物。

【請求項48】

R^5 がHである、請求項45～47のいずれか1項記載の化合物。

【請求項49】

R^4 が、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい3-もしくは4- C_{5-6} アリール- C_{5-6} アリール基である、請求項45～48のいずれか1項記載の化合物。

【請求項50】

R^4 が、所望により置換されていてもよい C_{9-14} カルボアリール基である、請求項49記載の化合物。

【請求項51】

R^4 が、所望により置換されていてもよいナフチル基である、請求項50記載の化合物。

【請求項52】

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式IIIaもしくはIIIb

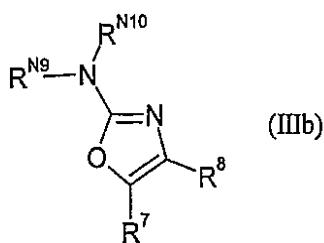
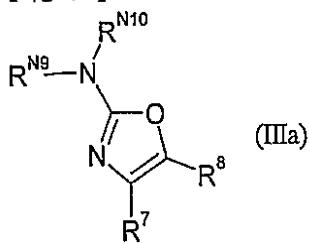
10

20

30

40

【化 8】



[式中、

R^8 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；

R^7 は、所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基である；

R^{N9} および R^{N10} は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N11}R^{N12}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N11} および R^{N12} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している】

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

10

20

30

40

【請求項 5 3】

化合物が式(IIIb)の化合物である、請求項52記載の使用。

【請求項 5 4】

R^8 が、Hおよび所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる、請求項52または請求項53記載の使用。

【請求項 5 5】

R^8 がHまたはメチルである、請求項54記載の使用。

【請求項 5 6】

R^{N9} および R^{N10} が、独立して、HおよびRから選ばれる、請求項52～55のいずれか1項記載の使用。

【請求項 5 7】

R が、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項56記載の使用。

【請求項 5 8】

R^7 が、所望により置換されていてもよいビ- C_6 アリール基である、請求項52～57のいずれか1項記載の使用。

【請求項 5 9】

R^7 が、所望により置換されていてもよいビフェニル基である、請求項58記載の使用。

【請求項 6 0】

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態がGI管の障害である、請求項52～59のいずれか1項記載の使用。

【請求項 6 1】

治療方法における、請求項52～60のいずれか1項記載の式IIIaもしくはIIIbの化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

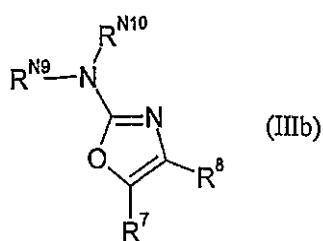
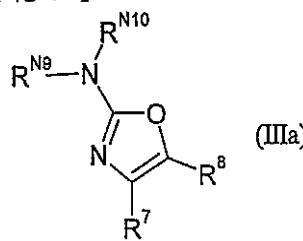
【請求項 6 2】

請求項52～60のいずれか1項記載の式IIIaもしくはIIIbの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 6 3】

式IIIaもしくはIIIb

【化9】



[式中、

R^8 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；
 R^7 は、所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基である；

R^N9 および R^{N10} は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N11}R^{N12}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N11} および R^{N12} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している；

ただし、式IIIbにおいては、 R^N9 、 R^{N10} および R^8 がHである場合には、 R^7 は4-フェニル-2-フェニルではない]

の化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態。

【請求項64】

化合物が式(IIIb)の化合物である、請求項63記載の化合物。

【請求項65】

R^8 が、Hおよび所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる、請求項63または請求項64記載の化合物。

【請求項66】

R^8 がHまたはメチルである、請求項65記載の化合物。

【請求項67】

R^N9 および R^{N10} が、独立して、HおよびRから選ばれる、請求項63～66のいずれか1項記載の化合物。

【請求項68】

R が、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である、請求項67記載の化合物。

【請求項69】

R^7 が、所望により置換されていてもよいビ- C_6 アリール基である、請求項63～68のいずれか1項記載の化合物。

【請求項70】

R^7 が、所望により置換されていてもよいビフェニル基である、請求項69記載の化合物。

【請求項71】

式IVaもしくはIVb：

10

20

30

40

的特性を有する神経伝達物質である。5-HTは、いくつかの別々の5-HT受容体を介して作用する。現在、14個のセロトニン受容体サブタイプが確認されており、5-HT₁～5-HT₇の7つのファミリーに分けられる。5-HT₂ファミリーにおいては、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および5-HT_{2C}サブタイプが存在することが公知である。5-HT受容体の命名および分類はMartinおよびHumphrey, *Neuropharmacol.*, 33, 261-273 (1994)ならびにHoyerら, *Pharmacol. Rev.*, 46, 157-203 (1994)に概説されている。

【0003】

多数の医学的障害における5-HT_{2B}受容体の役割を示唆する証拠が存在するため、5-HT_{2B}受容体アンタゴニストは、これらの障害に罹患した患者に対して有益な効果をもたらすと考えられる。それらには、消化管の障害、特に、運動性の変化を伴う障害、特に過敏性腸管症候群 (WO 01/08668) ; 胃運動性の障害、消化不良、GERD、タキガストリア；片頭痛/神経性疼痛 (WO 97/44326) ; 疼痛 (米国特許第5 958 934号) ; 不安 (WO 97/44326) ; 抑うつ (WO 97/44326) ; 良性前立腺肥大 (米国特許第5 952 331号) ; 睡眠障害 (WO 97/44326) ; パニック障害、強迫性障害、アルコール中毒、高血圧、神経性食欲不振および持続勃起症 (WO 97/44326) ; 喘息および閉塞性気道疾患 (米国特許第5 952 331号) ; 失禁および膀胱機能不全 (WO 96/24351) ; 子宮の障害、例えば月経障害、早産、産後リモデリング、子宮内膜症および線維症；肺高血圧 (Launay, J.M.ら, *Nature Medicine*, 8 (10), 1129-1135 (2002)) が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0004】

WO 97/44326は、アリールピリミジン誘導体および選択的5-HT_{2B}アンタゴニストとしてのその使用を記載している。しかし、この出願は多数の化合物を開示しているが、好ましくは5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体に対して選択的である5-HT_{2B}アンタゴニストとして作用する更なるクラスの化合物を見出すことが望ましい。

【0005】

本発明者らは、2003年2月11日付け出願の同時係属出願PCT/GB2003/000567およびPCT/GB 2003/000552ならびに2003年2月12日付け出願の米国特許出願第10/364,672号（それらのすべてを参照により本明細書に組み入れることとする）においてそのような化合物を既に記載している。

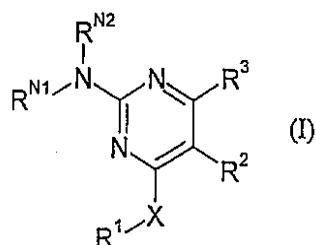
【発明の開示】

【0006】

発明の概要

本発明の第1の態様は、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式I：

【化1】



【0007】

[式中、

XはOまたはNHである；

R²およびR³は、独立して、Hならびに所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキルおよびフェニル-C₁₋₄アルキルよりなる群から選ばれる；

R¹は、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基、または所望により置換されていてもよいC₅₋₇アリール基（これは、所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基を含む）である；

10

20

30

40

50

R^{N1} および R^{N2} は、

(i) 独立して、H、R、R'、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N3}R^{N4}$ (ここで、nは1~4であり、 R^{N3} および R^{N4} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、R'は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである) から選ばれるか、または

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している] の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0008】

本発明の第2の態様は、第1の態様に記載の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、治療を要する患者に投与することを含んでなる、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態の治疗方法を提供する。

【0009】

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態は前記のとおりであり、特に、GI管の障害を含む。

【0010】

本発明の第3の態様は、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 がフェニル；3-1, 4-Me-フェニル；3,5-ジアセチル-フェニル、3-アセチル-フェニル；4-アセチル-フェニル；および2-カルボキシ-フェニルではない第1の態様に記載の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の、治疗方法における使用である。

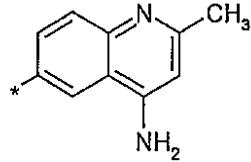
【0011】

本発明の第4の態様は、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 がフェニル；3-1, 4-Me-フェニル；3,5-ジアセチル-フェニル、3-アセチル-フェニル；4-アセチル-フェニル；および2-カルボキシ-フェニルではない第1の態様に記載の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明の第5の態様は、 R^1 が所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリールまたは所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基でありうること以外は第1の態様に記載されているとおりであり、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^2 がHであり、 R^3 がメチルであり、XがNHである場合には、 R^1 が

【化2】



【0013】

ではない式Iの化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態を提供する。

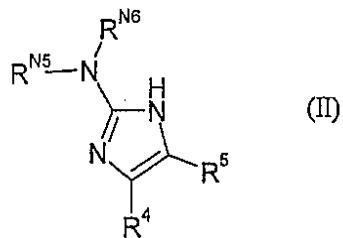
【0014】

前記化合物は、5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体に対して選択的であることが好ましい。

【0015】

本発明の第6の態様は、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式II：

【化3】



【0016】

[式中、

10

R^5 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる； R^4 は、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基である；

R^N5 および R^N6 は、

(i) 独立して、H、R、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N7}R^{N8}$ （ここで、nは1～4であり、 R^{N7} および R^{N8} は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、 R' は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している】

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0017】

本発明の第7の態様は、第6の態様に記載の式IIの化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、治療を要する患者に投与することを含んでなる、 $5-HT_{2B}$ 受容体の拮抗により軽減しうる状態の治療方法を提供する。

【0018】

$5-HT_{2B}$ 受容体の拮抗により軽減しうる状態は前記のとおりであり、特に、GI管の障害を含む。

【0019】

本発明の第8の態様は、 R^N5 、 R^N6 および R^5 がHである場合には、 R^4 が非置換2-ナフチルまたは非置換4-フェニル-フェニルではない第6の態様に記載の式IIの化合物またはその医薬上許容される塩の、治療方法における使用を提供する。

【0020】

本発明の第9の態様は、第8の態様に記載の式IIの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0021】

本発明の第10の態様は、 R^N5 、 R^N6 および R^5 がHである場合には、 R^4 が非置換1-もしくは2-ナフチルまたは非置換4-フェニル-フェニルではない第6の態様に記載の式IIの化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態を提供する。

【0022】

前記化合物は、 $5-HT_{2A}$ および $5-HT_{2C}$ 受容体に対して選択的であることが好ましい。

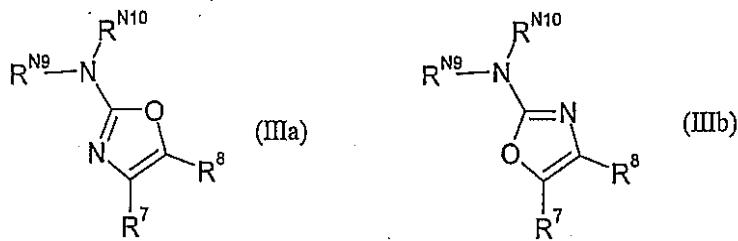
【0023】

本発明の第11の態様は、 $5-HT_{2B}$ 受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、式IIIaもしくはIIIb

30

40

【化 4】



【 0 0 2 4 】

〔式中、

R^8 は、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルよりなる群から選ばれる；
 R^7 は、所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基である；
 R^{N9} および R^{N10} は、

R^9 および R^{10} は、

(i) 独立して、H、R、R'、 SO_2R 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{N}11}\text{R}^{\text{N}12}$ （ここで、nは1～4であり、 $\text{R}^{\text{N}11}$ および $\text{R}^{\text{N}12}$ は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、R'は、所望により置換されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい C_{5-7} 複素環基を形成している]

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0 0 2 5]

本発明の第12の態様は、第11の態様に記載の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、治療を要する患者に投与することを含んでなる、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態の治疗方法を提供する。

[0 0 2 6]

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態は前記のとおりであり、特に、GI管の障害を含む

【00271】

本発明の第13の態様は、第11の態様に記載の式IIIaまたはIIIbの化合物またはその医薬上許容される塩の、治療方法における使用を提供する。

【00381】

本発明の第14の態様は、第11の態様に記載の式IIIaまたはIIIbの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する

[0 0 3 9]

本発明の第15の態様は、 R^{N9} 、 R^{N10} および R^8 がHである場合には、 R^7 が4-フェニル-フェニルではない第11の態様に記載の式IIIaまたはIIIbの化合物またはその塩、溶媒和物および化学的に保護された形態を提供する。

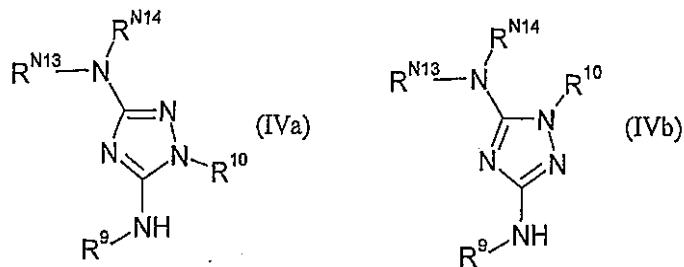
卷之三

前記化合物は、5-HT₁受容体に対する選択性であることが好ましい。

前言及目录

本発明の第16の態様は、式IVaまたはIVb:

【化 5 】



【 0 0 3 2 】

10

[式中、

R^{10} は、H および所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルよりなる群から選ばれる；
 R^9 は、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよいビ- C_{7-14} アリール基である：

R^{N13} および R^{N14} は

(i) 独立して、H、R、R'、 SO_2R 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{N}15}\text{R}^{\text{N}16}$ （ここで、nは1~4であり、 $\text{R}^{\text{N}15}$ および $\text{R}^{\text{N}16}$ は、独立して、HおよびRから選ばれ、ここで、Rは、所望により置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、R'は、所望により置換されてもよいフェニル- C_{1-4} アルキルである）から選ばれるか、あるいは

(ii) それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されていてもよい
C₅~7複素環基を形成している】

の化合物またはその塗、濬媒和物および化学的に保護された形態を提供する。

[0 0 3 3]

本発明の第17の態様は、第17の態様に記載の式IVaまたはIVbの化合物またはその医薬上許容される塩の、治療方法における使用を提供する。

【 0 0 3 4 】

本発明の第18の態様は、第16の態様に記載の式IVaまたはIVbの化合物またはその医薬上許容される塩と製薬上許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する

[0 0 3 5]

本発明の第19の態様は、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減する状態の治療のための医薬の製造における、第16の態様に記載の式IVaまたはIVb：

の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

[0 0 3 6]

本発明の第20の態様は、第16の態様に記載の式IVaまたはIVbの化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、治療を要する患者に投与することを含んでなる、5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態の治疗方法を提供する。

〔 0 0 3 7 〕

5-HT_{2B}受容体の拮抗により軽減しうる状態は前記のとおりであり、特に、GI管の障害を含む。

[0 0 3 8]

前記化合物は、5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体に対して選択的であることが好ましい。

[0 0 3 9]

定義

C_{1-6} アルキル基： 本明細書中で用いる「 C_{1-6} アルキル」なる語は、飽和または不飽和でありうる、1~6個の炭素原子を有する非環状炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分を意味する。

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 4 & 0 \end{bmatrix}$$

飽和C₁~6アルキル基の具体例には、メチル (C₁)；エチル (C₂)；直鎖状 (n-プロピル) または分枝状 (iso-プロピル) でありうるプロピル (C₃)；直鎖状 (n-ブチル) または分

50

枝状 (iso-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル) でありうるブチル (C_4)；直鎖状 (n-ペンチル、アミル) または分枝状 (iso-ペンチル、neo-ペンチル) でありうるペンチル (C_5)；直鎖状 (n-ヘキシル) または分枝状でありうるヘキシル (C_6) が含まれる。

【0041】

C_{1-6} アルケニル (それが二重結合を含む場合) または C_{1-6} アルキニル (それが三重結合を含む場合) 基と称されうる不飽和 C_{1-6} アルキル基の具体例には、エテニル (ビニル、-C $H=CH_2$)、エチニル (-C H CH)、1-プロペニル (-CH=CH-CH $_3$)、2-プロペニル (アリル、-CH-CH=CH $_2$)、2-プロピニル (プロパルギル、-CH $_2$ -C H CH)、イソプロペニル (-C(CH $_3$)=C H_2)、ブテニル (C_4)、ペンテニル (C_5) およびヘキセニル (C_6) が含まれる。

【0042】

C_{3-7} シクロアルキル： 本明細書中で用いる「 C_{3-7} シクロアルキル」なる語は、環状基でもあるアルキル基、すなわち、環状炭化水素 (炭素環式) 化合物の脂環式環原子から水素原子を除去することにより得られる、3~7個の環原子を有する一価部分を意味する。

【0043】

飽和シクロアルキル基の具体例には、シクロプロパン (C_3)、シクロブタン (C_4)、シクロペンタン (C_5)、シクロヘキサン (C_6) およびシクロヘプタン (C_7) に由来する飽和シクロアルキル基が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

不飽和シクロアルキル基の具体例には、シクロブテン (C_4)、シクロペンテン (C_5)、シクロヘキセン (C_6) およびシクロヘプテン (C_7) に由来する不飽和シクロアルキル基が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0045】

C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル： 本明細書中で用いる「 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル」なる語は、飽和または不飽和でありうる、1~4個の炭素原子を有する非環状炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分 (C_{1-4} アルキル) であって、それ自体が C_{3-7} シクロアルキル基により置換されているものを意味する。

【0046】

C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル基の具体例には、シクロヘキシルエタン (C_6-C_2) およびシクロペンチルプロパン (C_5-C_3) に由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0047】

フェニル- C_{1-4} アルキル： 本明細書中で用いる「フェニル- C_{1-4} アルキル」なる語は、飽和または不飽和でありうる、1~4個の炭素原子を有する非環状炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分 (C_{1-4} アルキル) であって、それ自体がフェニル基 (C_6H_5-) により置換されているものを意味する。

【0048】

フェニル- C_{1-4} アルキル基の具体例には、ベンジル (フェニル-CH $_2$ -)、ならびにフェニルエタン (フェニル-C $_2$) およびフェニルプロパン (フェニル-C $_3$) 基に由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

C_{5-7} ヘテロシクリル： 本明細書中で用いる「 C_{5-7} ヘテロシクリル」なる語は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することにより得られる、5~7個の環原子を有し、そのうちの1~4個が環ヘテロ原子である一価部分を意味する。特に、R 2 および R 3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって C_{5-7} 複素環を形成している場合には、少なくとも1つの環原子は窒素である。

【0050】

少なくとも1つの窒素原子を有する C_{5-7} ヘテロシクリル基の具体例には、以下のものに由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない：

N₁：ピロリジン (テトラヒドロピロール) (C_5)、ピロリン (例えば、3-ピロリン、2,5-ジ

ヒドロピロール) (C_5)、2H-ピロールまたは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール) (C_5)、ピペリジン (C_6)、ジヒドロピリジン (C_6)、テトラヒドロピリジン (C_6)、アゼピン (C_7)；

N_2 ：イミダゾリジン (C_5)、ピラゾリジン(ジアゾリジン) (C_5)、イミダゾリン (C_5)、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール) (C_5)、ピペラジン (C_6)；

N_1O_1 ：テトラヒドロオキサゾール (C_5)、ジヒドロオキサゾール (C_5)、テトラヒドロイソオキサゾール (C_5)、ジヒドロイソオキサゾール (C_5)、モルホリン (C_6)、テトラヒドロオキサジン (C_6)、ジヒドロオキサジン (C_6)、オキサジン (C_6)；

N_1S_1 ：チアゾリン (C_5)、チアゾリジン (C_5)、チオモルホリン (C_6)；

N_2O_1 ：オキサジアジン (C_6)；

$N_1O_1S_1$ ：オキサチアジン (C_6)。

【0051】

C_{9-14} アリール：本明細書中で用いる「 C_{9-14} アリール」なる語は、少なくとも2つの縮合環を有する芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することにより得られる、9～14個の環原子を有する一価部分を意味する。

【0052】

該環原子はすべて、「カルボアリール基」(例えば、 C_{9-14} カルボアリール)の場合のように炭素原子でありうる。

【0053】

カルボアリール基の具体例には、ナフタレン (C_{10})、アズレン (C_{10})、アントラセン (C_{14}) およびフェナントレン (C_{14}) に由来するカルボアリール基が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0054】

縮合環を含みそのうちの少なくとも1つが芳香環であるアリール基の具体例には、インデン (C_9)、イソインデン (C_9)、テトラリン (C_{10}) およびフルオレン (C_{13}) が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0055】

あるいは、該環原子は、「ヘテロアリール基」(例えば、 C_{9-14} ヘテロアリール)の場合のように1以上のヘテロ原子を含みうる。

【0056】

ヘテロアリール基の具体例には、以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

ベンゾフラン (O_1)、イソベンゾフラン (O_1)、インドール (N_1)、イソインドール (N_1)、インドリジン (N_1)、インドリン (N_1)、イソインドリン (N_1)、プリン (N_4) (例えば、アデニン、グアニン)、ベンゾイミダゾール (N_2)、インダゾール (N_2)、ベンゾオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾイソオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾジオキソール (O_2)、ベンゾフラン (N_2O_1)、ベンゾトリアゾール (N_3)、ベンゾチオフェン (S_1)、ベンゾチアゾール (N_1S_1)、ベンゾチアジアゾール (N_2S) に由来する C_9 ヘテロアリール基(2個の縮合環を有するもの)；

クロメン (O_1)、イソクロメン (O_1)、クロマン (O_1)、イソクロマン (O_1)、ベンゾジオキサン (O_2)、キノリン (N_1)、イソキノリン (N_1)、キノリジン (N_1)、ベンゾオキサジン (N_1O_1)、ベンゾジアジン (N_2)、ピリドピリジン (N_2)、キノキサリン (N_2)、キナゾリン (N_2)、シンノリン (N_2)、フタラジン (N_2)、ナフチリジン (N_2)、ブテリジン (N_4) に由来する C_{10} ヘテロアリール基(2個の縮合環を有するもの)；

ベンゾアゼピン (N_1)、5-オキサ-9-アザ-ベンゾシクロヘプテン (N_1O_1) に由来する C_{11} ヘテロアリール基(2個の縮合環を有するもの)；

カルバゾール (N_1)、ジベンゾフラン (O_1)、ジベンゾチオフェン (S_1)、カルボリン (N_2)、ペリミジン (N_2)、ピリドインドール (N_2) に由来する C_{13} ヘテロアリール基(3個の縮合環を有するもの)；および

アクリジン (N_1)、キサンテン (O_1)、チオキサンテン (S_1)、オキサントレン (O_2)、

10

30

40

50

フェノキサチイン (O_1S_1)、フェナジン (N_2)、フェノキサジン (N_1O_1)、フェノチアジン (N_1S_1)、チアントレン (S_2)、フェナントリジン (N_1)、フェナントロリン (N_2)、フェナジン (N_2) に由来する C_{14} ヘテロアリール基 (3個の縮合環を有するもの)。

【0057】

前記の C_{9-14} アリール基には、可能な芳香環原子のいずれかから水素原子を除去することにより形成される基が含まれる。この除去により形成される基は、2以上の可能性がある場合には、水素が除去された環原子の数により表されうる。例えばナフタレン (C_{10}) に由来するカルボアリール基はナフタ-1-イルまたはナフタ-2-イルでありうる。アズレン (C_{10}) に由来するカルボアリール基はアズル-1-イル、アズル-2-イル、アズル-4-イル、アズル-5-イルおよびアズル-6-イルでありうる。例えばイソキノリンに由来するヘテロアリール基はイソキノール- x -イル (x -イソキノリル) (ここで、 x は1、3、4、5、6、7または8でありうる) でありうる。

【0058】

ビ- C_{5-7} アリール：本明細書中で用いる「ビ- C_{5-7} アリール」なる語は、2個の芳香環 (各環は5~7個の環原子を有し、それらの環は単結合により連結されている) を有する芳香族化合物の芳香族環原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分を意味する。

【0059】

「カルボアリール環」のように芳香族環の環原子がすべて炭素原子である場合には、その環はベンゼンから誘導される。

【0060】

「ヘテロアリール環」の場合のように、該環原子の1以上はヘテロ原子でありうる。ヘテロアリール環の具体例には、以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

N_1 ：ピロール (アゾール) (C_5)、ピリジン (アジン) (C_6)；

O_1 ：フラン (オキソール) (C_5)；

S_1 ：チオフェン (チオール) (C_5)；

N_1O_1 ：オキサゾール (C_5)、イソオキサゾール (C_5)、イソオキサジン (C_6)；

N_2O_1 ：オキサジアゾール (フラザン) (C_5)；

N_3O_1 ：オキサトリアゾール (C_5)；

N_1S_1 ：チアゾール (C_5)、イソチアゾール (C_5)；

N_2 ：イミダゾール (1,3-ジアゾール) (C_5)、ピラゾール (1,2-ジアゾール) (C_5)、ピリダジン (1,2-ジアジン) (C_6)、ピリミジン (1,3-ジアジン) (C_6) (例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1,4-ジアジン) (C_6)；

N_3 ：トリアゾール (C_5)、トリアジン (C_6)；および

N_4 ：テトラゾール (C_5)。

【0061】

ビ- C_{5-7} アリール基は、「第1」芳香環 (すなわち、水素原子が除去される環) の可能な芳香族環原子のいずれかから水素原子を除去することにより形成される基を含み、第1芳香環には、水素原子が除去された環原子に対して任意の位置において、「第2」芳香環 (すなわち、水素原子が除去されない環) が結合しうる。例えば、両方の芳香環が非置換ベンゼン環である場合には、以下の基が可能である。

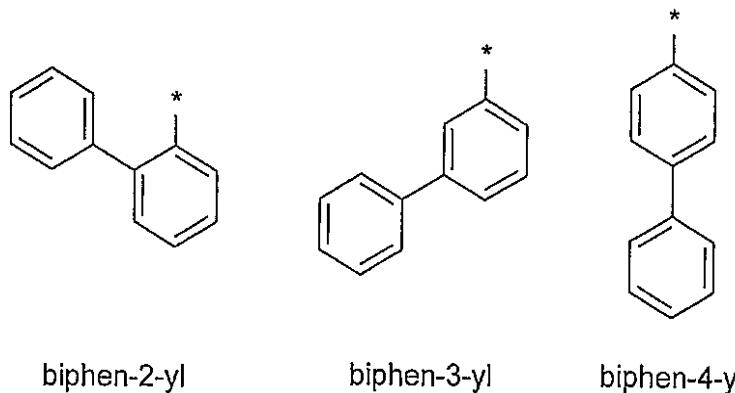
10

20

30

40

【化6】



10

【0062】

本明細書中で用いる「所望により置換されていてもよい」なる表現は、前記の親基が非置換であっても、あるいは以下の置換基の1つにより置換されていてもよいことを意味する：

C_{1-20} アルキル基： 本明細書中で用いる「 C_{1-20} アルキル」なる語は、脂肪族または脂環式でありうる、また、飽和、部分不飽和または完全不飽和でありうる、（特に示されていない限り）1~20個の炭素原子を有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる一価部分を意味する。したがって、「アルキル」なる語は、後記のアルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルのサブクラスを含む。

20

【0063】

この場合、接頭語（例えば、 C_{1-4} 、 C_{1-7} 、 C_{1-20} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} など）は炭素原子の数または炭素原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書中で用いる「 C_{1-4} アルキル」なる語は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基の具体例には、 C_{1-4} アルキル（「低級アルキル」）、 C_{1-7} アルキルおよび C_{1-20} アルキルが含まれる。

【0064】

飽和アルキル基の具体例には、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、プロピル（ C_3 ）、ブチル（ C_4 ）、ペンチル（ C_5 ）、ヘキシル（ C_6 ）、ヘプチル（ C_7 ）、オクチル（ C_8 ）、ノニル（ C_9 ）、デシル（ C_{10} ）、n-ウンデシル（ C_{11} ）、ドデシル（ C_{12} ）、トリデシル（ C_{13} ）、テトラデシル（ C_{14} ）、ペンタデシル（ C_{15} ）およびエイコデシル（ C_{20} ）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0065】

飽和直鎖状アルキル基の具体例には、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、n-プロピル（ C_3 ）、n-ブチル（ C_4 ）、n-ペンチル（アミル）（ C_5 ）、n-ヘキシル（ C_6 ）およびn-ヘプチル（ C_7 ）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0066】

飽和分枝状アルキル基の具体例には、iso-プロピル（ C_3 ）、iso-ブチル（ C_4 ）、sec-ブチル（ C_4 ）、tert-ブチル（ C_4 ）、iso-ペンチル（ C_5 ）およびneo-ペンチル（ C_5 ）が含まれる。

40

【0067】

シクロアルキル： 本明細書中で用いる「シクロアルキル」なる語は、環状基でもあるアルキル基、すなわち、環状炭化水素（炭素環式）化合物の脂環式環原子から水素原子を除去することにより得られる、（特に示さない限り）3~20個の環原子を有する一価部分を意味する。好ましくは、各環は3~7個の環原子を有する。

【0068】

飽和シクロアルキル基の具体例には、シクロプロパン（ C_3 ）、シクロブタン（ C_4 ）、シクロペンタン（ C_5 ）、シクロヘキサン（ C_6 ）、シクロヘプタン（ C_7 ）、ノルボルナン（ C_7 ）、ノルピナン（ C_7 ）、ノルカラン（ C_7 ）、アダマンタン（ C_{10} ）およびデカリン（デカヒドロナフタレン）（ C_{10} ）に由来する飽和シクロアルキル基が含まれるが、これらに限定される

50

ものではない。

【0069】

本明細書中で「アルキル-シクロアルキル」基とも称される飽和シクロアルキル基の具体例には、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシルおよびジメチルシクロヘキシル、メタン、ツジャン、カラム、ピナン、ボルナン、ノルカラムおよびカンフェンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0070】

本明細書中で「アルキル-シクロアルケニル」基とも称される不飽和環状アルケニル基の具体例には、メチルシクロプロペニル、ジメチルシクロプロペニル、メチルシクロブテン、ジメチルシクロブテン、メチルシクロペンテニル、ジメチルシクロペンテニル、メチルシクロヘキセニルおよびジメチルシクロヘキセニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0071】

他の親シクロアルキル基に縮合した1以上の他の環を有するシクロアルキル基の具体例には、インデン(C_9)、インダン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン)(C_9)、テトラリソ(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン)、アセナフテン(C_{12})、フルオレン(C_{13})、フェナレン(C_{13})、アセフェナントレン(C_{15})、アセアントレン(C_{16})に由来するものが含まれるがこれらに限定されるものではない。例えば、2H-インデン-2-イルは、縮合した置換基(フェニル)を有する C_5 シクロアルキル基である。

【0072】

アルケニル： 本明細書中で用いる「アルケニル」なる語は、1以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を意味する。アルケニル基の具体例には、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-20} アルケニルが含まれる。

【0073】

アルケニル基の具体例には、エテニル(ビニル、 $-CH=CH_2$)、1-プロペニル($-CH=CH-CH_3$)、2-プロペニル(アリル、 $-CH-CH=CH_2$)、イソプロペニル($-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル(C_4)、ペンテニル(C_5)およびヘキセニル(C_6)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0074】

本明細書中で「シクロアルケニル」基とも称される環状アルケニル基の具体例には、シクロプロペニル(C_3)、シクロブテン(C_4)、シクロペンテニル(C_5)およびシクロヘキセニル(C_6)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0075】

アルキニル： 本明細書中で用いる「アルキニル」なる語は、1以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を意味する。アルキニル基の具体例には、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{2-20} アルキニルが含まれる。

【0076】

アルキニル基の具体例には、エチニル($-C\equiv CH$)および2-プロピニル(プロパルギル、 $-CH_2-C\equiv CH$)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0077】

C_{3-20} ヘテロシクリル基： 本明細書中で用いる「 C_{3-20} ヘテロシクリル」なる語は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することにより得られる、(特に示さない限り)3~20個の環原子を有しそのうちの1~10個が環ヘテロ原子である一価部分を意味する。好ましくは、各環は3~7個の環原子を有し、そのうちの1~4個は環ヘテロ原子である。

【0078】

この場合、接頭語(例えば、 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} など)は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかには無関係に環原子の数または環原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書中で用いる「 C_{5-6} ヘテロシクリル」なる語は、5または6個の環原子を有するヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル基の具体例には、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{3-7} ヘテロシク

10

20

30

40

50

リル、C₅₋₇ヘテロシクリルが含まれる。

【0079】

単環式ヘテロシクリル基の具体例には、以下のものに由来するものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

N₁：アジリジン（C₃）、アゼチジン（C₄）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（C₅）、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール）（C₅）、2H-ピロールまたは3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）（C₅）、ピペリジン（C₆）、ジヒドロピリジン（C₆）、テトラヒドロピリジン（C₆）、アゼピン（C₇）；

O₁：オキシラン（C₃）、オキセタン（C₄）、オキソラン（テトラヒドロフラン）（C₅）、オキソール（ジヒドロフラン）（C₅）、オキサン（テトラヒドロピラン）（C₆）、ジヒドロピラン（C₆）、ピラン（C₆）、オキセピン（C₇）；

S₁：チイラン（C₃）、チエタン（C₄）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（C₅）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（C₆）、チエパン（C₇）；

O₂：ジオキソラン（C₅）、ジオキサン（C₆）およびジオキセパン（C₇）；

O₃：トリオキサン（C₆）；

N₂：イミダゾリジン（C₅）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（C₅）、イミダゾリン（C₅）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（C₅）、ピペラジン（C₆）；

N₁O₁：テトラヒドロオキサゾール（C₅）、ジヒドロオキサゾール（C₅）、テトラヒドロイソオキサゾール（C₅）、ジヒドロイソオキサゾール（C₅）、モルホリン（C₆）、テトラヒドロオキサジン（C₆）、ジヒドロオキサジン（C₆）、オキサジン（C₆）；

N₁S₁：チアゾリン（C₅）、チアゾリジン（C₅）、チオモルホリン（C₆）；

N₂O₁：オキサジアジン（C₆）；

O₁S₁：オキサチオール（C₅）およびオキサチアン（チオキサン）（C₆）；ならびに

N₁O₁S₁：オキサチアジン（C₆）。

【0080】

C₅₋₂₀アリール：本明細書中で用いる「C₅₋₂₀アリール」なる語は、芳香族化合物の芳香族環原子から水素原子を除去することにより得られる、（特に示さない限り）5~20個の環原子を有する一価部分を意味する。好ましくは、各環は5~7個の環原子を有する。「C₅₋₇アリール」なる語は、「C₅₋₂₀アリール」なる語の下位概念であり、芳香族化合物から水素原子を除去することにより得られる、5~7個の環原子を有する一価部分を意味する。

【0081】

「カルボアリール基」の場合のように、環原子はすべて、炭素原子でありうる。カルボアリール基の具体例には、ベンゼン（すなわち、フェニル）（C₆）、ナフタレン（C₁₀）、アズレン（C₁₀）、アントラセン（C₁₄）、フェナントレン（C₁₄）、ナフタセン（C₁₈）、およびピレン（C₁₆）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0082】

あるいは、「ヘテロアリール基」の場合のように、環原子は1以上のヘテロ原子を含みうる。単環式ヘテロアリール基の具体例には、以下のものから誘導されるものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

N₁：ピロール（アゾール）（C₅）、ピリジン（アジン）（C₆）；

O₁：フラン（オキソール）（C₅）；

S₁：チオフェン（チオール）（C₅）；

N₁O₁：オキサゾール（C₅）、イソオキサゾール（C₅）、イソオキサジン（C₆）；

N₂O₁：オキサジアゾール（フラザン）（C₅）；

N₃O₁：オキサトリアゾール（C₅）；

N₁S₁：チアゾール（C₅）、イソチアゾール（C₅）；

N₂：イミダゾール（1,3-ジアゾール）（C₅）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）（C₅）、ピリダジン（1,2-ジアジン）（C₆）、ピリミジン（1,3-ジアジン）（C₆）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）（C₆）；

N₃：トリアゾール（C₅）、トリアジン（C₆）；および

10

20

30

40

50

N_4 ：テトラゾール (C_5)。

【0083】

縮合環を含むヘテロアリール基の具体例には、以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

ベンゾフラン (O_1)、イソベンゾフラン (O_1)、インドール (N_1)、イソインドール (N_1)、インドリジン (N_1)、インドリン (N_1)、イソインドリン (N_1)、プリン (N_4) (例えば、アデニン、グアニン)、ベンゾイミダゾール (N_2)、インダゾール (N_2)、ベンゾオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾイソオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾジオキソール (O_2)、ベンゾフラザン (N_2O_1)、ベンゾトリアゾール (N_3)、ベンゾチオフラン (S_1)、ベンゾチアゾール (N_1S_1)、ベンゾチアジアゾール (N_2S)から誘導される C_9 ヘテロアリール基 (2個の縮合環を有するもの)；

クロメン (O_1)、イソクロメン (O_1)、クロマン (O_1)、イソクロマン (O_1)、ベンゾジオキサン (O_2)、キノリン (N_1)、イソキノリン (N_1)、キノリジン (N_1)、ベンゾオキサジン (N_1O_1)、ベンゾジアジン (N_2)、ピリドピリジン (N_2)、キノキサリン (N_2)、キナゾリン (N_2)、シンノリン (N_2)、フタラジン (N_2)、ナフチリジン (N_2)、プテリジン (N_4)から誘導される C_{10} ヘテロアリール基 (2個の縮合環を有するもの)；

ベンゾジアゼピン (N_2)から誘導される C_{11} ヘテロアリール基 (2個の縮合環を有するもの)；

カルバゾール (N_1)、ジベンゾフラン (O_1)、ジベンゾチオフェン (S_1)、カルボリン (N_2)、ペリミジン (N_2)、ピリドインドール (N_2)から誘導される C_{13} ヘテロアリール基 (3個の縮合環を有するもの)；および

アクリジン (N_1)、キサンテン (O_1)、チオキサンテン (S_1)、オキサントレン (O_2)、フェノキサチイン (O_1S_1)、フェナジン (N_2)、フェノキサジン (N_1O_1)、フェノチアジン (N_1S_1)、チアントレン (S_2)、フェナントリジン (N_1)、フェナントロリン (N_2)、フェナジン (N_2)から誘導される C_{14} ヘテロアリール基 (3個の縮合環を有するもの)。

【0084】

ハロ：-F、-Cl、-Br および -I

ヒドロキシ：-OH

エーテル：-OR、ここで、Rは、エーテル置換基、例えば C_{1-7} アルキル基 (後記のとおり、 C_{1-7} アルコキシ基とも称される)、 C_{3-20} ヘテロシクリル基 (C_{3-20} ヘテロシクリルオキシ基とも称される) または C_{5-20} アリール基 (C_{5-20} アリールオキシ基とも称される)、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。

【0085】

C_{1-7} アルコキシ：Rが C_{1-7} アルキル基である-OR、 C_{1-7} アルコキシ基の具体例には、-Ome (メトキシ)、-OEt (エトキシ)、-O(nPr) (n-プロポキシ)、-O(iPr) (イソプロポキシ)、-O(nBu) (n-ブトキシ)、-O(sBu) (sec-ブトキシ)、-O(iBu) (イソブトキシ) および-O(tBu) (tert-ブトキシ) が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0086】

オキソ (ケト、-オン) : =O

チオン (チオケトン) : =S

イミノ (イミン) : =NR、ここで、Rはイミノ置換基、例えば水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは水素または C_{1-7} アルキル基である。イミノ基の具体例には、=NH、=NMe、=NEt および =NPh が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0087】

ホルミル (カルボアルデヒド、カルボキサルデヒド) : -C(=O)H

アシル (ケト) : -C(=O)R、ここで、Rはアシル置換基、例えば C_{1-7} アルキル基 (C_{1-7} アルキルアシルまたは C_{1-7} アルカノイルとも称される)、 C_{3-20} ヘテロシクリル基 (C_{3-20} ヘテロシクリルアシルとも称される) または C_{5-20} アリール基 (C_{5-20} アリールアシルとも称される)、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。アシル基の具体例には、-C(=O)CH₃ (アセ

10

20

30

40

50

チル)、-C(=O)CH₂CH₃(プロピオニル)、-C(=O)C(CH₃)₃(t-ブチル)および-C(=O)Ph(ベンゾイル、フェノン)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0088】

カルボキシ(カルボン酸) : -C(=O)OH

チオカルボキシ(チオカルボン酸) : -C(=S)SH

チオロカルボキシ(チオロカルボン酸) : -C(=O)SH

チオノカルボキシ(チオノカルボン酸) : -C(=S)OH

イミド酸 : -C(=NH)OH

ヒドロキサム酸 : -C(=NOH)OH

エステル(カルボキシラート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル) : -C(=O)OR、
ここで、Rはエステル置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。エステル基の具体例には、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃および-C(=O)Ophが含まれる。

【0089】

アシルオキシ(逆エステル) : -OC(=O)R、ここで、Rはアシルオキシ置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。アシルオキシ基の具体例には、-OC(=O)CH₃(アセトキシ)、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Phおよび-OC(=O)CH₂Phが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0090】

オキシカルボイルオキシ : -OC(=O)OR、ここでRはエステル置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。エステル基の具体例には、-OC(=O)OCH₃、-OC(=O)OCH₂CH₃、-OC(=O)OC(CH₃)₃および-OC(=O)Ophが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0091】

カルバマート : -OC(=O)NR¹R²。ここで、R¹およびR²は、独立して、アミノ基に関して定義されているアミノ置換基である。カルバマート基の具体例には、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHCH₃、-OC(=O)N(CH₃)₂、-OC(=O)NHCH₂CH₃および-OC(=O)N(CH₂CH₃)₂が含まれるが、これらに限定されるものではない。

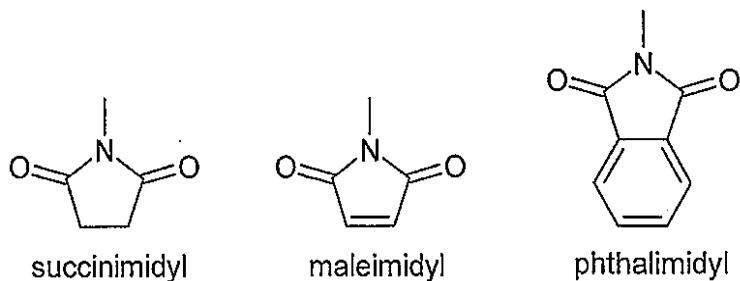
【0092】

アミド(カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド) : -C(=O)NR¹R²、ここで、R¹およびR²は、独立して、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基である。アミド基の具体例には、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃および-C(=O)N(CH₂CH₃)₂、ならびにR¹およびR²が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、例えばピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルおよびピペラジノカルボニルにおける複素環構造を形成しているアミド基が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0093】

アシルアミド(アシルアミノ) : -NR¹C(=O)R²、ここで、R¹はアミド置換基、例えば水素、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは水素またはC₁₋₇アルキル基であり、R²はアシル置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは水素またはC₁₋₇アルキル基である。アシルアミド基の具体例には、-NHC(=O)CH₃、-NHC(=O)CH₂CH₃および-NHC(=O)Phが含まれるが、これらに限定されるものではない。R¹とR²とは一緒にになって、例えばスクシンイミジル、マレイイミジルおよびフタルイミジルにおける環構造を形成していくてもよい。

【化7】



【0094】

10

チオアミド(チオカルバミル): $-C(=S)NR^1R^2$ 、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基である。チオアミド基の具体例には、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ および $-C(=S)NHCH_2CH_3$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0095】

20

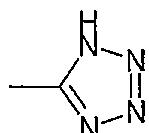
ウレイド: $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、ここで、 R^2 および R^3 は、独立して、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基であり、 R^1 はウレイド置換基、例えば水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは水素または C_{1-7} アルキル基である。ウレイド基の具体例には、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHMe$ 、 $-NHCONHEt$ 、 $-NHCONMe_2$ 、 $-NHCONEt_2$ 、 $-NMeCONH_2$ 、 $-NMeCONHMe$ 、 $-NMeCONHEt$ 、 $-NMeCONMe_2$ および $-NMeCONEt_2$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0096】

グアニジノ: $-NH-C(=NH)NH_2$

テトラゾリル: 4個の窒素原子と1個の炭素原子とを有する5員芳香環。

【化8】



【0097】

30

アミノ: $-NR^1R^2$ 、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、アミノ置換基、例えば水素、 C_{1-7} アルキル基(C_{1-7} アルキルアミノまたはジ C_{1-7} アルキルアミノとも称される)、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくはHまたは C_{1-7} アルキル基、あるいは「環状」アミノ基の場合には、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4~8個の環原子を有する複素環を形成している。アミノ基は第1級($-NH_2$)、第2級($-NHR^1$)または第3級($-NHR^1R^2$)であることが可能であり、陽イオン形態においては第4級($-^+NR^1R^2R^3$)となりうる。アミノ基の具体例には、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ および $-NPh$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。環状アミノ基の具体例には、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノおよびチオモルホリノが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0098】

40

アミジン(アミジノ): $-C(=NR)NR_2$ 、ここで、各Rはアミジン置換基、例えば水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくはHまたは C_{1-7} アルキル基である。アミジン基の具体例には、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NMe_2$ および $-C(=NMe)NM_2$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0099】

ニトロ: $-NO_2$

ニトロソ: $-NO$

シアノ(ニトリル、カルボニトリル): $-CN$

スルフヒドリル(チオール、メルカプト): $-SH$

50

チオエーテル(スルフィド)：-SR、ここで、Rはチオエーテル置換基、例えばC₁₋₇アルキル基(C₁₋₇アルキルチオ基とも称される)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。C₁₋₇アルキルチオ基の具体例には、-SCH₃および-SCH₂CH₃が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0100】

ジスルフィド：-SS-R、ここで、Rはジスルフィド置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基(本明細書中ではC₁₋₇アルキルジスルフィドとも称される)である。C₁₋₇アルキルジスルフィド基の具体例には、-SSCH₃および-SSCH₂CH₃が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0101】

スルフィン(スルフィニル、スルホキシド)：-S(=O)R、ここで、Rはスルフィン置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルフィン基の具体例には、-S(=O)CH₃および-S(=O)CH₂CH₃が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0102】

スルホン(スルホニル)：-S(=O)₂R、ここで、Rはスルホン置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、例えばフッ素化または過フッ素化C₁₋₇アルキル基を含むC₁₋₇アルキル基である。スルホン基の具体例には、-S(=O)₂CH₃(メタンスルホニル、メシル)、-S(=O)₂CF₃(トリフリル)、-S(=O)₂CH₂CH₃(エシル)、-S(=O)₂C₄F₉(ノナフリル)、-S(=O)₂CH₂CF₃(トレシル)、-S(=O)₂CH₂CH₂NH₂(タウリル)、-S(=O)₂Ph(フェニルスルホニル、ベシル)、4-メチルフェニルスルホニル(トシル)、4-クロロフェニルスルホニル(クロシル)、4-ブロモフェニルスルホニル(ブロシル)、4-ニトロフェニル(ノシル)、2-ナフタレンスルホナート(ナプシル)および5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-イルスルホナート(ダンシル)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0103】

スルフィン酸(スルフィノ)：-S(=O)OH、-SO₂H

スルホン酸(スルホ)：-S(=O)₂OH、-SO₃H

スルフィナート(スルフィン酸エステル)：-S(=O)OR、ここで、Rはスルフィナート置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルフィナート基の具体例には、-S(=O)OCH₃(メトキシスルフィニル；メチルスルフィナート)および-S(=O)OCH₂CH₃(エトキシスルフィニル；エチルスルフィナート)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0104】

スルホナート(スルホン酸エステル)：-S(=O)₂OR、ここで、Rはスルホナート置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルホナート基の具体例には、-S(=O)₂OCH₃(メトキシスルホニル；メチルスルホナート)および-S(=O)₂OCH₂CH₃(エトキシスルホニル；エチルスルホナート)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0105】

スルフィニルオキシ：-OS(=O)R、ここで、Rはスルフィニルオキシ置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルフィニルオキシ基の具体例には、-OS(=O)CH₃および-OS(=O)CH₂CH₃が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0106】

スルホニルオキシ：-OS(=O)₂R、ここで、Rはスルホニルオキシ置換基、例えばC₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルホニルオキシ基の具体例には、-OS(=O)₂CH₃(メシラート)および-OS(=O)₂CH₂CH₃(エシラート)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0107】

10

20

30

40

50

スルファート: $-OS(=O)_2OR$ 、ここで、Rはスルファート置換基、例えば C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルファート基の具体例には、 $-OS(=O)_2OCH_3$ および $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0108】

スルファミル(スルファモイル；スルフィン酸アミド；スルフィンアミド): $-S(=O)NR^1R^2$ 、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基である。スルファミル基の具体例には、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ および $-S(=O)NPh$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0109】

スルホンアミド(スルフィナモイル；スルホン酸アミド；スルホンアミド): $-S(=O)_2N R^1 R^2$ 、ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基である。スルホンアミド基の具体例には、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ および $-S(=O)_2NPh$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0110】

スルファミノ: $-NR^1S(=O)_2OH$ 、ここで、 R^1 は、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基である。スルファミノ基の具体例には、 $-NHS(=O)_2OH$ および $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

【0111】

スルホンアミノ: $-NR^1S(=O)_2R$ 、ここで、 R^1 は、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基であり、Rはスルホンアミノ置換基、例えば C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホンアミノ基の具体例には、 $-NHS(=O)_2CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0112】

スルフィンアミノ: $-NR^1S(=O)R$ 。ここで、 R^1 は、アミノ基に関して定義されたアミノ置換基であり、Rはスルフィンアミノ置換基、例えば C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィンアミノ基の具体例には、 $-NHS(=O)CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0113】

前記の置換基自体は、適当な場合には、それら自体の1以上により更に置換されていてもよい。

【0114】

他の形態の包含

特に示さない限り、前記のものには、これらの置換基のよく知られたイオン形態、塩形態、溶媒和形態および保護形態が含まれる。例えば、カルボン酸(-COOH)に対する言及は、陰イオン(カルボキシラート)形態(-COO⁻)、その塩または溶媒和物、および通常の保護形態をも含む。同様に、アミノ基に対する言及は、プロトン化形態(-N⁺HR¹R²)、該アミノ基の塩または溶媒和物、例えば塩酸塩、およびアミノ基の通常の保護形態を含む。同様に、ヒドロキシル基に対する言及は、陰イオン形態(-O⁻)、その塩または溶媒和物、およびヒドロキシル基の通常の保護形態をも含む。

40

【0115】

異性体、塩、溶媒和物および保護形態

ある化合物は、1以上の特定の幾何異性体、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、立体異性体、互変異性体、配座異性体またはアノマーとして存在しうる。それらには、シスおよびトランス型；EおよびZ型；c、tおよびr型；エンドおよびエキソ型；R、Sおよびメソ型；DおよびL型；dおよびI型；(+) および(-)型；ケト、エノ

50

ールおよびエノラート型；シンおよびアンチ型；シンクリナルおよびアンチクリナル型；および型；アキシアルおよびエクアトリアル型；舟、椅子、ねじれ、封筒および半椅子(halfchair)型；ならびにこれらの組合せが含まれ、以下、それらを「異性体」(または「異性型」)と総称することとする。

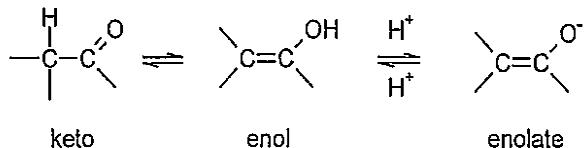
【0116】

後記のとおり互変異性体を除き、本明細書中で用いる「異性体」なる語からは、構造異性体(すなわち、空間における原子の位置だけではなく原子間の結合において異なる異性体)は特に除外されることに注目すべきである。例えば、メトキシ基- OCH_3 に対する言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基- CH_2OH に対する言及であると解釈されるべきではない。同様に、オルト-クロロフェニルに対する言及は、その構造異性体であるメタ-クロロフェニルに対する言及であると解釈されるべきではない。しかし、構造体のクラスに対する言及は、そのクラスに含まれる構造異性体を含むのはもっともなことである(例えば、 C_{1-7} アルキルはn-プロピルおよびiso-プロピルを含み、ブチルはn-、iso-、sec-およびtert-ブチルを含み、メトキシフェニルはオルソ-、メタ-およびパラ-メトキシフェニルを含む)。

【0117】

前記の除外は、互変異性体、例えば以下の互変異性体のペアにおける例えケト、エノールおよびエノラート型には該当しない:ケト/エノール(以下に示すとおり)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、およびニトロ/アシニトロ。

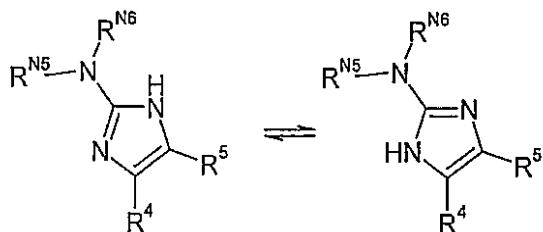
【化9】



【0118】

本発明に特に関連する互変異性体には、以下に例示する式IIの互変異性体が含まれる。

【化10】



【0119】

「異性体」なる語には、1以上の同位体置換を有する化合物が特に含まれることに注目すべきである。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H (D)および ^3H を含む任意の同位体形態でありうる。Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を含む任意の同位体形態でありうる。Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態でありうる、などである。

【0120】

特に示さない限り、個々の化合物に対する言及はすべて、そのラセミ混合物および他の混合物を(全体的または部分的に)含むそのような異性体形態を含む。そのような異性体の製造方法(例えば、不斉合成)および分離方法(例えば、分別晶出およびクロマトグラフィー法)は当技術分野で公知であるか、または本明細書中に教示されている方法もしくは公知方法を公知の様態で応用することにより容易に得られる。

【0121】

特に示さない限り、個々の化合物に対する言及は、例えば後記のとおりの、そのイオン形態、塩形態、溶媒和形態および保護形態をも含む。

10

20

30

40

50

【0122】

活性化合物の対応塩、例えば医薬上許容される塩を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便または望ましいかもしれない。医薬上許容される塩の具体例は、Bergeland, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19に記載されている。

【0123】

例えば、該化合物が陰イオン性である場合または陰イオン性となりうる官能基（例えば、-COOHは-COO⁻となりうる）を有する場合には、適当な陽イオンと共に塩が形成されうる。適当な無機陽イオンの具体例には、Na⁺ およびK⁺のようなアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺のようなアルカリ土類陽イオン、ならびにAl³⁺のような他の陽イオンが含まれるが、これらに限定されるものではない。適当な有機陽イオンの具体例には、アンモニウムイオン（すなわち、NH₄⁺）および置換アンモニウムイオン（例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）が含まれるが、これらに限定されるものではない。いくつかの適当な置換アンモニウムイオンの具体例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、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、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにリシンおよびアルギニンのようなアミノ酸に由来するものが挙げられる。一般的な第4級アンモニウムイオンの一例としては、N(CH₃)₄⁺が挙げられる。

【0124】

該化合物が陽イオン性である場合又は陽イオン性となりうる官能基（例えば、-NH₂は-NH₃⁺となりうる）を有する場合には、適当な陰イオンと共に塩が形成されうる。適当な無機陰イオンの具体例には、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸およびリンに由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0125】

適当な有機陰イオンの具体例には、以下の有機酸：2-アセチルオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シユウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パンテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および吉草酸に由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない。適当な高分子有機陰イオンの具体例には、以下の高分子酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースに由来するものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0126】

該活性化合物の対応溶媒和物を製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便または望ましいかもしれない。「溶媒和物」なる語は、本明細書中では、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）と溶媒との複合体を意味する通常の意味で用いられている。溶媒が水である場合には、該溶媒和物は水和物、例えば一水和物、二水和物、三水和物などと簡便に称されうる。

【0127】

該活性化合物を、化学的に保護された形態として製造し、精製し、および／または取り扱うことが簡便または望ましいかもしれない。「化学的に保護された形態」なる語は、本明細書中では通常の化学上の意味で用いられており、特定された条件（例えば、pH、温度、照射、溶媒など）下の望ましくない化学反応から1以上の反応性官能基が保護された化合物を意味する。実際には、よく知られた化学的方法を用いて、特定された条件下、不活性化しなければ反応性となる官能基を可逆的に不活性化する。化学的に保護された形態に

10

20

30

40

50

おいては、1以上の反応性官能基が、保護された又は保護する基（マスクされた若しくはマスクする基または遮蔽された若しくは遮蔽する基としても公知である）の形態となっている。反応性官能基を保護することにより、保護された基に影響が及ぶことなく、他の未保護反応性官能基が関わる反応が生じうる。保護基は通常、該分子の残部に実質的に影響を及ぼすことなく後続の工程で除去されうる。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. GreenおよびP. Wuts; 3rd Edition; John Wiley および Sons, 1999) を参照されたい。

【0128】

多種多様なそのような「保護」、「遮蔽」または「マスク」方法が有機合成において広く用いられており、よく知られている。例えば、特定された条件下で共に反応性となる2つの非同等な反応性官能基を有する化合物を、該官能基の1つが「保護」され従ってその特定された条件下で未反応性となるように誘導体化することができる。そのように保護された化合物は、有効に一方のみの反応性官能基を有する反応物として使用することができる。（その一方の官能基が関わる）所望の反応が完了した後、該保護基は「脱保護」されて、その元の官能基に戻ることが可能である。

【0129】

例えば、ヒドロキシ基は、エーテル（-OR）またはエステル（-OC(=O)R）として、例えばt-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）またはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリルエーテル；あるいはアセチルエステル（-OC(=O)CH₃，-OAc）として保護されうる。

【0130】

例えば、アルデヒドまたはケトン基は、それぞれアセタール（R-CH(OR)₂）またはケタール（R₂C(OR)₂）として保護されることが可能であり、この場合、カルボニル基（>C=O）は例えば第1級アルコールとの反応によりジエーテル（>C(OR)₂）に変換される。該アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下に大過剰の水を使用する加水分解により容易に再生される。

【0131】

例えば、アミン基は、例えばアミド（-NRCO-R）またはウレタン（-NRCO-OR）として、例えばメチルアミド（-NHCO-CH₃）；ベンジルオキシアミド（-NHCO-OCH₂C₆H₅，-NH-Cbz）；t-ブトキシアミド（-NHCO-OC(CH₃)₃，-NH-Boc）；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド（-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅，-NH-Bpoc）、9-フルオレニルメトキシアミド（-NH-Fmoc）、6-ニトロベラトリルオキシアミド（-NH-Nvoc）、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド（-NH-Troc）、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド（-NH-Troc）、アリルオキシアミド（-NH-Alloc）、2（-フェニルスルホニル）エチルオキシアミド（-NH-Psec）として、あるいは適当な場合（例えば、環状アミン）にはニトロオキシドラジカル（>N-O[•]）として保護されうる。

【0132】

例えば、カルボン酸基は、エステルとして、例えばC₁₋₇アルキルエステル（例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル）、C₁₋₇ハロアルキルエステル（例えば、C₁₋₇トリハロアルキルエステル）、トリC₁₋₇アルキルシリル-C₁₋₇アルキルエステルまたはC₅₋₂₀アリール-C₁₋₇アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル）として、あるいはアミド、例えばメチルアミドとして保護されうる。

【0133】

例えば、チオール基は、チオエーテル（-SR）として、例えばベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル（-S-CH₂NHC(=O)CH₃）として保護されうる。

【0134】

症状を治療するという文脈で本明細書中で用いる「治療」なる語は、一般には、例えば該症状の進行の抑制、進行速度の減少、進行速度の停止、該症状の改善および該症状の治癒を含む幾つかの望ましい治療効果が達成される、ヒトまたは動物（例えば、獣医学的適用におけるもの）の治療および療法を意味する。予防的手段（すなわち、予防）としての

10

20

30

30

40

50

治療も含まれる。

【0135】

本明細書中で用いる「治療的に有効な量」なる語は、所望の治療計画に従い投与された場合に、合理的な利益 / 危険比に相応した何らかの所望の治療効果をもたらすのに有効である、活性化合物または活性化合物を含む物質、組成物もしくは剤形の量を意味する。適当な用量範囲は、典型的には0.01~20mg/kg/日、好ましくは、0.1~10mg/kg/日である。

【0136】

組成物およびその投与

組成物は、任意の適当な投与経路および投与手段に適するように製剤化することができる。製薬上許容される担体または希釈剤には、経口、直腸、鼻腔、局所（頬側および舌下を含む）、腔または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、鞘内および硬膜外）投与に適した製剤に用いられるものが含まれる。該製剤は単位投与形として簡便に提供され、薬学分野でよく知られた方法のいずれかにより製造されうる。そのような方法は、1以上の補助成分を構成する担体と有効成分とを合する工程を含む。一般には、該製剤は、有効成分を液体担体または微細化固体担体またはそれらの両方と均一かつ十分に合し、ついで必要に応じて該産物を成型することにより製造される。

【0137】

固体製剤用の通常の無毒性固体担体には、例えば、薬品等級のマンニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが含まれる。前記の活性化合物は、例えばポリアルキレングリコール、アセチル化トリグリセリドなどを担体として使用して坐剤として製剤化することができる。薬学的に投与されうる液体組成物は、例えば、前記の活性化合物および場合によっては医薬佐剤を担体、例えば水、食塩水、水溶性デキストロース、グリセロール、エタノールなどに溶解、分散などさせて溶液または懸濁液を形成させることにより製造することができる。所望により、投与する医薬組成物は、少量の無毒性補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝化剤など、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウラート、トリエタノールアミンナトリウムアセタート、ソルビタンモノラウラート、トリエタノールアミンオレアートなどをも含有しうる。そのような剤形を製造するための実際の方法は公知であるか、当業者に明らかである。Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975を参照されたい。投与する組成物または製剤は、いずれの場合にも、治療対象の症状を軽減するのに有効な量の活性化合物を含有する。

【0138】

0.25~95%の範囲の活性成分をバランス量の無毒性担体とともに含有する剤形または組成物を製造することが可能である。

【0139】

経口投与用の医薬上許容される無毒性組成物は、通常使用される賦形剤、例えば薬品等級のマンニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどのいずれかを含有させることにより形成させる。そのような組成物は、水剤（溶液）、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放製剤などの形態をとる。そのような組成物は1%~95%、より好ましくは2~50%、最も好ましくは5~8%の有効成分を含有しうる。

【0140】

非経口投与は、一般には、皮下、筋肉内または静脈内の注射により特徴づけられる。注射剤は、液体の溶液もしくは懸濁液、注射前に液体中に溶解もしくは懸濁するのに適した固体形態または乳濁液としての通常の形態で製造することができる。適当な賦形剤としては、例えば水、食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどが挙げられる。また、所望により、投与する医薬組成物は、少量の無毒性補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝化剤など、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウラート、トリエタ

10

20

30

40

50

ノールアミンオレアート、トリエタノールアミンナトリウムアセタートなどをも含有しする。

【0141】

そのような親組成物中に含有される活性化合物の比率は、その具体的な性質ならびに該化合物の活性および投与対象の要求性に大きく左右される。しかし、溶液中で0.1%~10%の有効成分比率を用いることが可能であり、該組成物が、後で前記比率に希釈される固体である場合には、該比率はそれより高くなるであろう。好ましくは、該組成物は溶液中に0.2~2%の活性剤を含む。

【0142】

略語

10

便宜上、多数の化学式の一部は周知の略語を使用して表されており、それには以下のものが含まれる（限定されるものではない）：メチル（Me）、エチル（Et）、n-プロピル（nPr）、iso-プロピル（iPr）、n-ブチル（nBu）、sec-ブチル（sBu）、iso-ブチル（iBu）、tert-ブチル（tBu）、n-ヘキシル（nHex）、シクロヘキシル（cHex）、フェニル（Ph）、ビフェニル（biPh）、ベンジル（Bn）、ナフチル（naph）、メトキシ（MeO）、エトキシ（EtO）、ベンゾイル（Bz）、およびアセチル（Ac）。

【0143】

便宜上、多数の化合物は、周知の略語を使用して表されており、それには以下のものが含まれる（限定されるものではない）：メタノール（MeOH）、エタノール（EtOH）、iso-ブロパノール（i-PrOH）、メチルエチルケトン（MEK）、エーテルまたはジエチルエーテル（Et₂O）、酢酸（AcOH）、ジクロロメタン（塩化メチレン、DCM）、アセトニトリル（ACN）、トリフルオロ酢酸（TFA）、ジメチルホルムアミド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）、およびジメチルスルホキシド（DMSO）。

【0144】

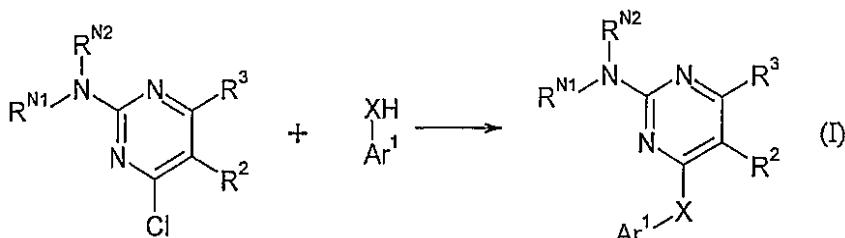
一般的合成方法

20

式Iの化合物は以下の経路により合成することが可能である。

【化11】

30



経路 1

【0145】

ここで、R²、R³、R^{N1}およびR^{N2}は前記のとおりであり、Ar¹は、前記のとおりのR¹（すなわち、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基または所望により置換されていてもよいC₅₋₇アリール基（これは、所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基を含む）であるか、またはビ-C₅₋₇アリール基の第2芳香環の結合のための部分を有する該ビ-C₅₋₇アリール基の第1芳香環である。後者の場合には、経路1の方法の後、ビ-C₅₋₇アリール基の第2芳香環を第1芳香環に結合させるための更なる工程を行う。

40

【0146】

経路1の方法は、場合によっては塩基の存在下、加熱（例えば、マイクロ波加熱）しながら、溶液（例えば、水溶液）中で行う。

【0147】

Ar¹がビ-C₅₋₇アリール基の第1芳香環のみである場合には、それは、好ましくは、(i)ハロゲン、例えばブロモ、ヨードもしくはクロロ、または後にトリフル（triflic）基に変換される基（例えば、保護されたアルコール）、あるいは

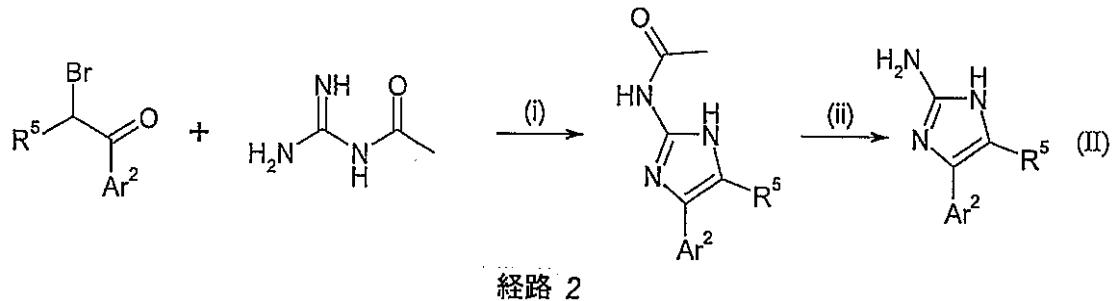
50

(ii) 後に例えばホウ酸 (boronic acid) 基もしくはその誘導体またはマグネシウム、スズもしくは亜鉛含有有機金属試薬に変換される基、例えばプロモまたはヨードを含有する。ビ- C_{5-7} アリール基の第2芳香環は、それらの2つの環がパラジウム触媒カッティング反応により連結されうるよう、前記(i)および(ii)の最終的な基のその他の部分を含有する。パラジウム触媒はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)でありうる。該反応は、無機塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下で行うことが可能である。該反応は、通常、約80~90°で数時間加熱することにより行う。

【0148】

R^{N5} および R^{N6} がHである式IIの化合物は以下の経路により合成することが可能である。

【化12】



【0149】

ここで、 R^5 は前記のとおりであり、 Ar^2 は、前記のとおりの R^4 （すなわち、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基）であるか、またはビ- C_{5-7} アリール基の第2芳香環の結合のための部分を有する該ビ- C_{5-7} アリール基の第1芳香環である。後者の場合には、経路2の方法は、ビ- C_{5-7} アリール基の第2芳香環を第1芳香環に連結するための更なる工程を含む。この更なる工程は工程(i)と工程(ii)との間に又は工程(ii)の後で行うことが可能である。

【0150】

工程(i)は、通常、それらの2つの反応物を有機溶媒（例えば、DMF）中で加熱することにより行う。アセチル基の除去のための第2工程は、標準的な条件下、例えば、工業用メチル化酒精と水との5:1混合物中、濃硫酸の存在下で行い、ついで塩基性化を行う。

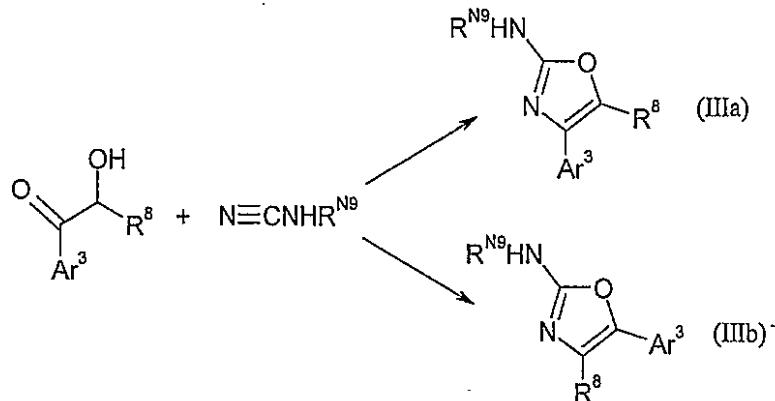
【0151】

Ar^1 がビ- C_{5-7} アリール基の第1芳香環のみである場合には、その好ましい置換基、および第2芳香環の連結方法は、 Ar^1 に関して前記されているとおりである。

【0152】

R^{N9} および R^{N10} の少なくとも1つが水素である式IIIaおよびIIIbの化合物は、Cockerill（参照により本明細書に組み入れるCockerill, A.F.ら, *Synthesis*, 1976, 591-593）により開示されている経路により合成することが可能である。

【化13】



経路 3

10

20

30

40

50

【0153】

ここで、 R^8 および $\text{R}^{\text{N}9}$ は前記のとおりであり、 Ar^3 は、前記のとおりの R^7 (すなわち、所望により置換されていてもよいビ- $\text{C}_{5.7}$ アリール基) であるか、またはビ- $\text{C}_{5.7}$ アリール基の第2芳香環の結合のための部分を有する該ビ- $\text{C}_{5.7}$ アリール基の第1芳香環である。後者の場合には、経路3の方法は、ビ- $\text{C}_{5.7}$ アリール基の第2芳香環を第1芳香環に連結するための更なる工程を含む。この方法においては、適当な - ヒドロキシケトンとシアナミドまたはアルキルシアナミドとの縮合により2-アミノオキサゾールを得る。この反応は、水溶液中または無機酸もしくは塩基触媒 (例えば、水酸化ナトリウム) の存在下で行うことが可能である。

【0154】

本発明者らは、該反応の生成物が2-アミノ-4-アリールオキサゾール、2-アミノ-5-アリールオキサゾールまたはそれらの2つの混合物 (2-アミノ-5-アリールオキサゾールが優勢である) となりうることを見出した。より穏和な条件下で反応を行うと、2-アミノ-4-アリールオキサゾールの生成量が増加しうると考えられる。

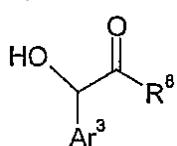
【0155】

該方法の生成物が式IIIaの化合物と式IIIbの化合物との混合物である場合には、これらをカラムクロマトグラフィーにより分離することが可能である。

【0156】

理論により束縛されるものではないが、式IIIbの生成物は、出発物質：

【化14】



【0157】

の互変異性体の反応から生じる。該出発物質の2つの互変異性体は平衡状態で存在し、これは、該反応条件下では、IIIaではなくIIIbの生成に傾く傾向にある。

【0158】

出発物質の - ヒドロキシケトンは親ケトンから - プロモおよび - アセトキシ中間体 (それらのうちの幾つかは商業的に入手可能である) を経て合成することが可能である。

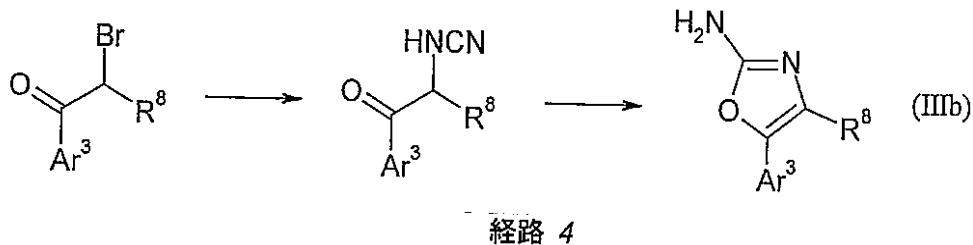
【0159】

2-アミノ基上の置換は、該シアナミド上の置換基を使用して導入することが可能であり、あるいは再び、必要に応じて該分子中の他の官能基を保護して、該反応スキームにおいて後で導入することが可能である。

【0160】

R^{N9} および R^{N10} が水素を表す式 IIIb の化合物は、エタノール中、ナトリウムエトキシドの存在下、-プロモケトンをシアナミドと反応させることにより位置特異的に得ることも可能であり、この反応は、経路 4 に示すとおり、シアノ-アミノケトンを経て進行する。

【化 15】



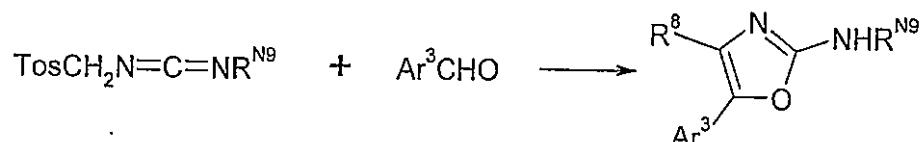
10

【0161】

R^8 が水素であり、 R^{N9} および R^{N10} が水素またはアルキル基である式 IIIb の化合物は、Leusenら、J. Org. Chem., 46, 2069-2072(1981) (これを参照により本明細書に組み入れることとする) に記載されている立体選択的方法によっても製造することが可能であり、これは、経路 5 に示すとおり、塩基 (例えば、水性水酸化ナトリウム) および相間移動触媒 (例えば、テトラブリルアンモニウムプロミド) の存在下、溶媒 (例えば、塩化メチレン) 中、N-トシリルメチルカルボジイミドを芳香族アルデヒドと反応させる反応を用いる。 R^N が水素である化合物の場合には、該カルボジイミド中の基 R^{N9} は、該アルデヒドとの縮合後に無機酸での処理により除去されるトリチル基である。

20

【化 16】



経路 5

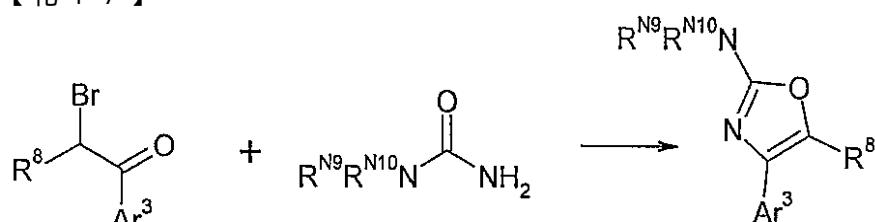
30

【0162】

式 IIIa の化合物は、Gompper, R. および Christmann, O., Chem. Ber. 92, 1944-1949 (1959) (これを参照により本明細書に組み入れることとする) に記載されている経路 (経路 6) に従うことにより製造することが可能である。この場合、適当な-プロモケトンを尿素または置換尿素と縮合させることにより 2-アミノまたは 2-アルキルアミノオキサゾールを製造する。この反応は、有機溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド) 中で行う。

30

【化 17】



経路 6

40

【0163】

該オキサゾール環上の 5-置換基は、必要に応じて親アルキルアリールケトンから入手可能な-プロモアルキルアリールケトンのアルキル鎖として出発物質中に存在する。

【0164】

この経路は、 R^7 が所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基であり R^{N9} および R^{N10} が水素またはアルキル基である式 IIIa の化合物に用いることが可能であるが、これらの

50

化合物にはそれほど好ましくはない。

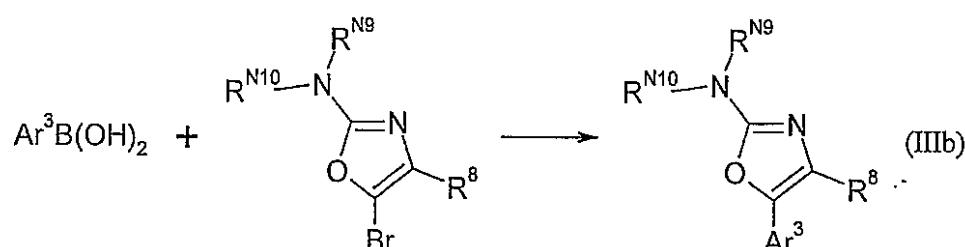
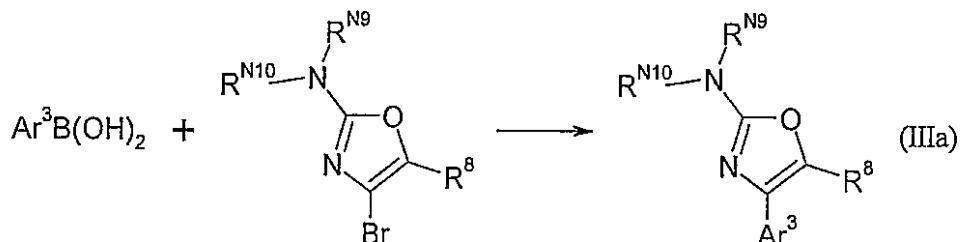
【0165】

両方の経路の出発物質であるケトンは商業的に入手可能であるか、あるいは例えば対応ニトリル上でのグリニヤール反応または置換アリールのフリーデル・クラフツ反応により入手可能である。

【0166】

それぞれ式IIIaおよびIIIbの化合物を製造するためのもう1つの方法は、2-アミノ-4-置換オキサゾールまたは2-アミノ-5-置換オキサゾールとアリールホウ酸 (boronic acid) またはその誘導体とのパラジウム触媒カップリング反応によるものである。該オキサゾール環上の4-または5-置換基は、典型的には、ハロゲン、例えばプロモ、ヨードまたはクロロ、あるいはトリフルオロメタンスルホナートまたはホファートエステルのような基でありうる。また、アリールホウ酸は、あるマグネシウム、スズまたは亜鉛含有有機金属試薬により置換されうる。例えば、2-アミノ-4-プロモ-オキサゾールは、パラジウム触媒（例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)）および無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム）を含有する水性溶媒（例えば、エタノール、水およびジメトキシエタンの混合物）中、アリールホウ酸誘導体と反応させることが可能である。該反応は、約80~90度数時間加熱することにより行う。

【化18】



経路 7

【0167】

あるいは、ホウ酸残基または等価体が該オキサゾール環の4位に、そしてハロゲンまたは等価体が該アリール基上に存在しうる。

【0168】

前記経路における Ar^3 がビ-C₅₋₇アリール基の第1芳香環のみを表す場合には、望ましくない副反応を防ぐために、適当な保護または前駆体基の使用を要するかもしれない。

【0169】

式IIIaおよびIIIbの化合物は、例えばMarchetti, Eら, J. Med. Chem., 11, 1092-1093 (1968) (これを参照により本明細書に組み入れることとする)に記載されているとおり、アンモニアまたはアミンでの中間体クロロ化合物の求核置換によっても製造することが可能である。

【0170】

$\text{R}^{\text{N}13}$ および $\text{R}^{\text{N}14}$ が共に水素である式IVaおよびIVbの化合物は、Reiter, J.およびPongo, L., J. Het. Chem., 23, 401-408 (1986) (これを参照により本明細書に組み入れることとする)の記載に従う以下の経路により合成することが可能である。

10

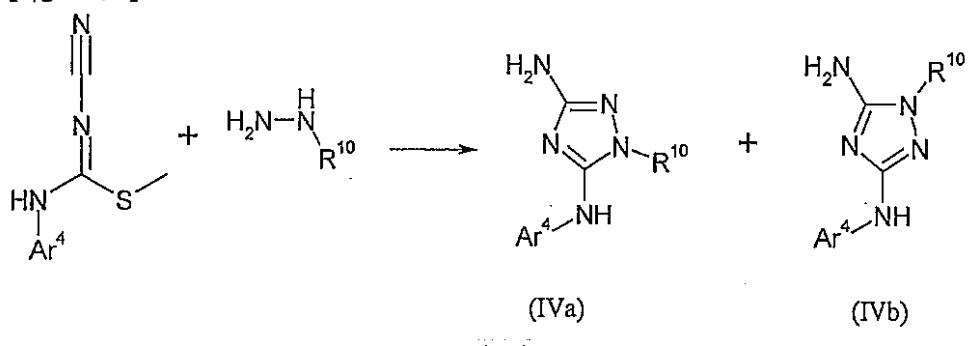
20

30

40

50

【化 1 9】



経路 8

(IVb)

10

【 0 1 7 1 】

ここで、 Ar^4 は、前記のとおりの R^7 （すなわち、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよいビ- C_{5-7} アリール基）であるか、またはビ- C_{5-7} アリール基の第2芳香環の結合のための部分を有する該ビ- C_{5-7} アリール基の第1芳香環である。後者の場合には、経路2の方法は、ビ- C_{5-7} アリール基の第2芳香環を第1芳香環に連結するための更なる工程を含む。

[0 1 7 2]

該反応が式IVaの化合物と式IVbの化合物との混合物を与える場合には、これらを、例えばカラムクロマトグラフィーを用いて分離することが可能である。

[0 1 7 3]

前記経路のいずれにおいても、好ましくは、該 C_{9-14} アリール基または該ビ- C_{5-7} アリール基上の任意の置換基は関連出発物質中に存在するが、必要に応じて、該分子中に存在する他の官能基を適当に保護して、該置換基を該反応スキームにおいて後で導入することが可能であろう。該化合物の中央環に結合しているアミノ基の誘導体化を行って、その位置に種々の基を導入することが可能である。

【 0 1 7 4 】

好みしい形態

以下の好ましい形態は互いに組合わされることが可能であり、本発明の各態様ごとに異なりうる。

【 0 1 7 5 】

すべての基に関する、所望により用いられる置換基は、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（より好ましくは C_{1-4} アルコキシ）、アミノ（より好ましくは NH_2 、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} ジアルキルアミノ）およびアミド（より好ましくは $CONH_2$ 、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} ジアルキルアミド）から、独立して選ばれる。

【 0 1 7 6 】

トリミジン

R^{N1} および R^{N2}

いくつかの実施形態においては、 R^{N1} および R^{N2} の両方が置換されていることが好ましく、他の実施形態においては、 R^{N1} および R^{N2} の一方のみが置換されている又は両方が置換されていないことが好ましい。 R^{N1} および R^{N2} のそれぞれは、好ましくは、独立して、H、R、R'（ここで、RおよびR'は前記のとおりである）から選ばれ、より好ましくは、HおよびRから選ばれる。Rは、好ましくは、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である。RおよびR'に関する好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびアセチルが含まれる。 R^{N1} および R^{N2} は、より好ましくは、独立して、Hおよびメチルから選ばれ、最も好ましくは、共にHである。

【 0 1 7 7 】

R²

R^2 は、好みしくは、H、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび所望により置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、より好みしくは、Hおよび非置換 C_{1-6} アル

20

30

40

50

キル（好ましくはメチル）から選ばれ、最も好ましくはHである。

【0178】

R³

R³は、好ましくは、H、所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルおよび所望により置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル（特に、XがNHの場合）、より好ましくは、Hおよび所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくはメチルおよびエチル）から選ばれ、最も好ましくは、メチルである。

【0179】

X

Xは、好ましくは、NHである。

10

【0180】

R¹

R¹は、好ましくは、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基（より好ましくはナフチル）または所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基（より好ましくはビ-C₆アリール、最も好ましくはビ-フェニル）である。R¹に関するこの好ましい形態は、R^{N1}、R^{N2}およびR²がHであり、R³がメチルであり、XがNHである場合に特に好ましい。

【0181】

R¹が、所望により置換されていてもよいC₅₋₇アリール基（好ましくはフェニル）である場合には、それは、好ましくは、メタ位にハロ基を含有し、さらに、特にハロ基で置換されていてもよい。

20

【0182】

R¹が、所望により置換されていてもよいC₅₋₇アリール基である場合には、それは、カルボニルに基づく基（例えば、アミド）により置換されていないことが好ましい。また、唯一の置換基がオルソ位に存在しないことが好ましい。

【0183】

Xが0である場合には、R¹はC₉₋₁₄アリール基またはビ-C₅₋₇アリール基（ここで、第2アリール基は第1アリール基に対してメタ位に位置する）であることが好ましい。

【0184】

R¹が、所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基である場合には、好ましい置換基には、C₁₋₄アルキル（好ましくはメチル）、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ（好ましくはメトキシ）およびNH₂が含まれるが、これらに限定されるものではない。該置換基は、アシルアミド、または硫黄に基づく基（例えば、スルホニル）のいずれでもないことが好ましい。

30

【0185】

R¹が、所望により置換されていてもよいビ-C₅₋₇アリール基である場合には、それは、好ましくはビ-C₆アリール基であり、より好ましくはビフェニル基である。最も好ましくは、R¹は3-フェニル-フェニル基である。任意の置換基が遠位フェニル環上、好ましくは2位に存在するのが好ましい。

【0186】

R¹が、所望により置換されていてもよいC₉₋₁₄アリール基である場合には、該C₉₋₁₄アリール基（特に、Xが0の場合）に関する好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、シアノ、アミノ、アミドおよびC₁₋₄アルキルが含まれ、これらのうち、ヒドロキシおよびC₁₋₄アルコキシがより好ましい。また、該C₉₋₁₄アリール基がオキソ置換基を含有しないことも好ましい。

40

【0187】

C₉₋₁₄アリール基がナフタ-1-イル基である場合には、好ましい置換位置は2、4および7位であり、2位が最も好ましい。2位における好ましい置換基はヒドロキシ、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシであり、C₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシおよびエトキシ）が最も好ましい。

【0188】

50

イミダゾール
 R^{N5} および R^{N6}

いくつかの実施形態においては、 R^{N5} および R^{N6} の両方が置換されているのが好ましく、他の実施形態においては、 R^{N5} および R^{N6} の一方のみが置換されている又は両方が置換されていないことが好ましい。 R^{N5} および R^{N6} のそれぞれは、好ましくは、独立して、H、R、 R' および $C(=O)R$ (ここで、Rおよび R' は前記のとおりである) から選ばれ、より好ましくは、H、Rおよび $C(=O)R$ から選ばれる。Rは、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である。Rおよび R' に関する好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびアセチルが含まれる。より好ましくは、 R^{N5} および R^{N6} の少なくとも一方はHであり、他方はHおよび $C(=O)Me$ から選ばれる。 R^4 が非置換4-フェニル-フェニル基である場合には、 R^{N5} および R^{N6} の少なくとも1つはR、 R' 、 SO_2R 、 $C(=O)R$ 、 $(CH_2)_nNR^{N7}R^{N8}$ であること 10 が好ましい。

【0189】

 R^5

R^5 は、好ましくは、H、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび所望により置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、より好ましくは、Hおよび非置換 C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルおよび $-C(CH_3)_2$) から選ばれ、最も好ましくはHである。 R^4 が非置換4-フェニル-フェニル基である場合には、 R^5 は、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルキルであることが好ましく、さらに、 C_{1-6} アルキル、特に C_{1-3} アルキル (例えば、メチル、iso-プロピル) であることが好ましい。 20

【0190】

 R^4

R^4 は、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{9-14} アリール基または所望により置換されていてもよい3-もしくは4- C_{5-6} アリール- C_{5-6} アリール基 (例えば、3-フェニル-フェニルおよび4-フェニル-フェニル) である。

【0191】

R^4 は、好ましくは、所望により置換されていてもよい C_{9-14} カルボアリール基、例えばナフタ-1-イル、ナフタ-2-イル、アントラセン-1-イル、アントラセン-2-イル、アントラセン-9-イル、フェナントレン-1-イル、フェナントレン-2-イル、フェナントレン-3-イルおよびフェナントレン-4-イル、フェナントレン-9-イルである。これらのうち、ナフタ-1-イルおよびナフタ-2-イルが好ましく、ナフタ-1-イルが最も好ましい。他の好ましい R^4 基には、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-4-イルおよびベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イルが含まれる。 30

【0192】

C_{9-14} アリール基の好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、アミノ、アミドおよび C_{1-4} アルキルが含まれ、これらのうち、ヒドロキシ、フルオロおよび C_{1-4} アルコキシが好ましい。また、該 C_{9-14} アリール基がオキソ置換基を含有しないことも好ましい。

【0193】

C_{9-14} アリール基がナフタ-1-イル基である場合には、好ましい置換位置は2、4および7位であり、2位が最も好ましい。2位における好ましい置換基はヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシであり、 C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシおよびエトキシ) が最も好ましい。 40

【0194】

オキサゾール

該化合物は式 (IIIb) の化合物であることが好ましい。

【0195】

R^8 は、好ましくは、Hならびに所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキル、より好ましくは、Hおよび所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキ 50

ルから選ばれる。特に好ましいのは、HおよびC₁₋₄アルキル（例えば、メチル、iso-プロピル）である。いくつかの実施形態においては、該基は非置換体でありうるが、該基が置換されている場合には、好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシおよびアミノが含まれる。最も好ましくは、R⁸はHまたはメチルである。

【0196】

いくつかの実施形態においては、R^{N9}およびR^{N10}の両方が置換されていることが好ましく、他の実施形態においては、R^{N9}およびR^{N10}の一方のみが置換されている又は両方が置換されていないことが好ましい。R^{N9}およびR^{N10}のそれぞれは、好ましくは、独立して、H、R、R'（ここで、RおよびR'は前記のとおりである）から選ばれ、より好ましくは、HおよびRから選ばれる。Rは、好ましくは、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である。RおよびR'に関する好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびアセチルが含まれる。

【0197】

R⁷は、好ましくは、所望により置換されていてもよいビ-C₆アリール基であり、より好ましくは、ビフェニル基である。最も好ましくは、R⁷は3-フェニル-フェニル基または2-フェニル-フェニル基である。該フェニル基は、好ましくは、非置換体であるか、またはアルコキシ（好ましくはメトキシ）、ハロ（好ましくはクロロ）、C₁₋₄アルキル（好ましくはメチルまたはiso-プロピル）またはヒドロキシで置換されている。該置換基は遠位フェニル環上、好ましくは2位に位置することが好ましい。

【0198】

トリアゾール

該化合物は式（IVb）の化合物であることが好ましい。

【0199】

R¹⁰は、好ましくは、HおよびC₁₋₄アルキル（例えば、メチル、iso-プロピル）、より好ましくは、C₁₋₄アルキルから選ばれる。いくつかの実施形態においては、該基は非置換体でありうるが、該基が置換されている場合には、好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシおよびアミノが含まれる。最も好ましくは、R¹⁰はメチルである。

【0200】

いくつかの実施形態においては、R^{N13}およびR^{N14}の両方が置換されていることが好ましく、他の実施形態においては、R^{N9}およびR^{N10}の一方のみが置換されている又は両方が置換されていないことが好ましい。R^{N13}およびR^{N14}のそれぞれは、好ましくは、独立して、H、R、R'（ここで、RおよびR'は前記のとおりである）から選ばれ、より好ましくは、HおよびRから選ばれる。Rは、好ましくは、所望により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である。RおよびR'に関する好ましい置換基には、ハロ、ヒドロキシ、アミノおよびアセチルが含まれる。

【0201】

R⁹は、好ましくは、所望により置換されていてもよいビ-C₆アリール基であり、より好ましくは、ビフェニル基である。最も好ましくは、R⁹は3-フェニル-フェニル基である。該フェニル基は、非置換体であるか、またはアルコキシ（好ましくはメトキシ）、ハロ（好ましくはクロロ）、C₁₋₄アルキル（好ましくはメチルまたはiso-プロピル）またはヒドロキシで置換されている。該置換基は遠位フェニル環上、好ましくは2位に位置することが好ましい。

【0202】

5-HT_{2A}および/または5-HT_{2C}受容体よりも5-HT_{2B}受容体を優先して拮抗する該化合物の選択性は、5-HT_{2B}のKi（後記を参照されたい）を5-HT_{2A/2C}のKi（後記を参照されたい）で割り算することにより定量することができる。得られた比率は、好ましくは10以上、より好ましくは100以上である。

【0203】

以下の実施例は本発明を例示するものである。

【0204】

10

20

30

40

50

分取HPLC系

分取HPLCは、水（0.1% トリフルオロ酢酸を含有する）中のアセトニトリル（0.1% トリフルオロ酢酸を含有する）の勾配で流速5mL/分で溶出するC18-逆相カラム（内径10×2.1cm、粒径7μmのGenesisカラム）上で行なった。特に示さない限り、230nmでのUV検出を用いた。

【0205】

LC/MS系

用いた液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）系：

LC/MS系A：

質量分析計

10

正および負イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有するプラットフォーム（Platform）LC。ESI源への200μL/分のスプリット、直列HP1100 DAD検出およびSEDEX ELS検出を伴う、2.0mL/分で行うHP1100系。

【0206】

移動相： A) 水 0.1% ギ酸

 B) アセトニトリル 0.1% ギ酸

勾配

【0207】

20

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.00	2.0	5	95
5.50	2.0	95	5

【0208】

カラム - Luna 3u C18(2) 30×4.6mm

LC/MS系A：

質量分析計

30

正または負イオンモードで作動するエレクトロスプレー源を有するFinnigan TSQ700。ESI源への200μL/分のスプリット、254nmにおける直列HP1050単波長UV検出器を伴う、2.0mL/分で行うHP1050系。

【0209】

移動相： A) 水 0.1% ギ酸

 B) アセトニトリル 0.1% ギ酸

勾配

【0210】

40

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
1.00	2.0	95	5
15.00	2.0	5	95
17.00	2.0	5	95
18.00	2.0	95	5
20.00	2.0	95	5

【0211】

カラム - Higgins Clipius C18 5um 100×3.0mm

1H NMR系

1H NMRスペクトルは、1Hの場合には400MHzで作動するVarian Unity Inova 400上で記録した。それは、1Hの検出のための5mm逆検出三重共鳴プローブを備えている。磁場は9.4テ

50

スラOxfordインスツルメンツ超伝導磁石により供給される。ホストコンピューターはSun Microsystems SunBlade 1000ワットクステーションである。

【0212】

マイクロ波系

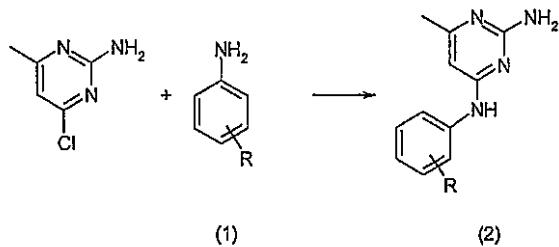
マイクロ波加熱が記載されている場合には、Smith Synthesizer(商標)を使用した。

【実施例1】

【0213】

実施例1(a)(i): N⁴-アリール-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化20】



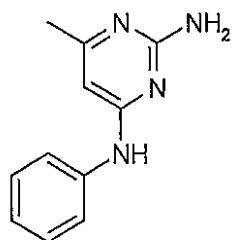
10

【0214】

N⁴-フェニル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸 (2A)

20

【化21】



【0215】

マイクロ波バイアル(5 mL)内に、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(143 mg)、アニリン(1A, 92 μL)および水(3 mL)を配置した。該容器を圧着(crimped)セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔(microwave cavity)内に配置した。該バイアルを165度10分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、表題化合物を淡桃色固体としてRP-HPLCにより精製した(24 mg, 6%)。LC/MS系B: R_t = 2.75分, m/z (ES⁺) = 201 ((M+H) C₁₁H₁₂N₄)。

30

【0216】

化合物2E-2K、2M-2AK

同様にして、アニリンの代わりに式(1)の他の化合物:

- 4-ヨードアニリン(化合物1E);
- 4-プロモアニリン(化合物1F);
- 3-ヨードアニリン(化合物1G);
- 3-(トリフルオロメチル)アニリン(化合物1H);
- 4-フルオロアニリン(化合物1I);
- 5-アミノインダン(化合物1J);
- 4-モルホリノアニリン(化合物1K);
- 3,4-ジフルオロアニリン(化合物1M);
- 3,4-ジクロロアニリン(化合物1N);
- 2-アミノ-4-プロモフェノール(化合物1O);
- 3,4-ジメトキシアニリン(化合物1P);

40

50

3-アミノフェノール (化合物 1Q);
 4-アミノインダン (化合物 1R);
 3-プロモ-4-メチルアニリン (化合物 1S);
 3-プロモ-2-メチルアニリン (化合物 1T);
 4-メチルアニリン (化合物 1U);
 4'-アミノアセトアニリド (化合物 1V);
 4-アミノ-ベンズアミド (化合物 1W);
 3-アミノベンジルアルコール (化合物 1X);
 3-クロロ-4-ヨードアニリン (化合物 1Y);
 3-アミノ-ベンズアミド (化合物 1Z);
 6-アミノ-インダン-1-オン (化合物 1AA);
 6-アミノベンゾチアゾール (化合物 1AB);
 3-クロロ-4-メトキシアニリン (化合物 1AC);
 3-フェノキシアニリン (化合物 1AD);
 4-フェノキシアニリン (化合物 1AE);
 3-プロモアニリン (化合物 1AF);
 2-ヨードアニリン (化合物 1AG);
 2-フェノキシアニリン (化合物 1AH);
 4-(トリフルオロメチル)アニリン (化合物 1AI);
 2,5-ジプロモアニリン (化合物 1AJ);
 3-ヨード-4-メチルアニリン (化合物 1AK);

10

20

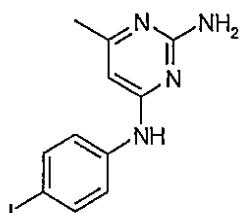
30

を使用し、前記2Aの製造方法に従い、式(2)の以下の化合物を製造した。

【0217】

N^4 -(4-ヨード-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2E):

【化22】



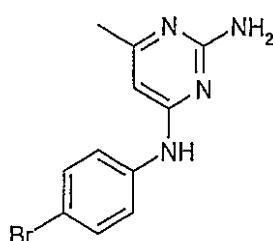
【0218】

オリーブ色固体 (170 mg, 47 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.69$ 分, m/z (ES^+) = 327 ($(M+H) C_{11}H_{11}IN_4$)。

【0219】

N^4 -(4-プロモ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2F):

【化23】



40

【0220】

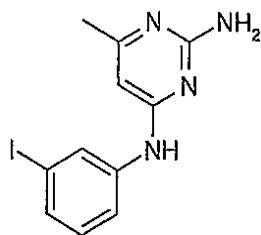
白色固体 (191 mg, 61 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.23$ 分, m/z (ES^+) = 279, 281 ($(M+H) C_{11}H_{11}BrN_4$)。

【0221】

N^4 -(3-ヨード-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2G):

50

【化24】



【0222】

白色固体 (204 mg, 56 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.48$ 分, m/z (ES^+) = 327 ((M+H) $C_{11}H_{11}IN_4$ 10)。

【0223】

6-メチル- N^4 -(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2H) :

【化25】



20

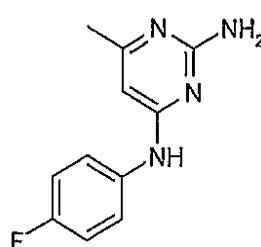
【0224】

白色固体 (207 mg, 68 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.68$ 分, m/z (ES^+) = 269 ((M+H) $C_{12}H_{11}F_3N_4$)。

【0225】

N^4 -(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2I) :

【化26】



30

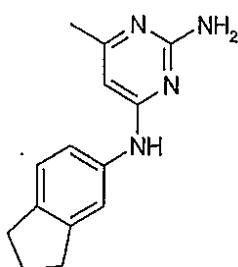
【0226】

白色固体 (92 mg, 36 %)。LC/MS系B: $R_t = 3.4$ 分, m/z (ES^+) = 219 ((M+H) $C_{11}H_{11}FN_4$)。

【0227】

N^4 -インダン-5-イル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2J) :

【化27】



40

【0228】

淡黄褐色固体 (220 mg, 79 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.64$ 分, m/z (ES^+) = 241 ((M+H) $C_{14}H_1$ 50)

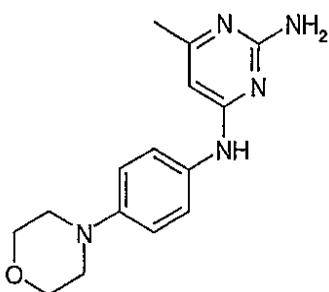
N_6)。

【 0 2 2 9 】

6-メチル- N^4 -(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2K)

:

【 化 2 8 】



10

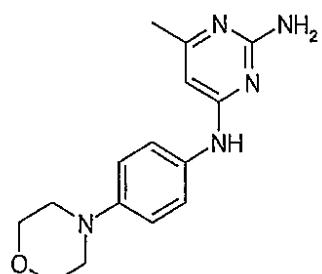
【 0 2 3 0 】

灰色固体 (254 mg, 79 %)。LC/MS系B: R_t = 3.19分, m/z (ES^+) = 286 ((M+H) $C_{15}H_{19}N_5O$)。

【 0 2 3 1 】

N^4 -(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2M):

【 化 2 9 】



20

【 0 2 3 2 】

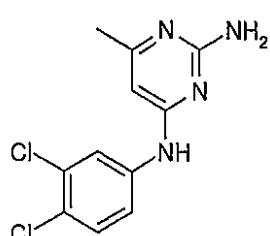
クリーム色固体 (51 mg, 19 %)。LC/MS系B: R_t = 3.67分, m/z (ES^+) = 237 ((M+H) $C_{11}H_{10}F_2N_4$)。

30

【 0 2 3 3 】

N^4 -(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2N):

【 化 3 0 】



40

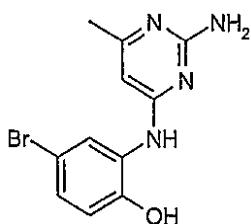
【 0 2 3 4 】

淡黄褐色固体 (246 mg, 80 %)。LC/MS系B: R_t = 4.42分, m/z (ES^+) = 269, 271 ((M+H) $C_{11}H_{10}Cl_2N_4$)。

【 0 2 3 5 】

2-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-4-プロモ-フェノール 塩酸塩 (20):

【化31】



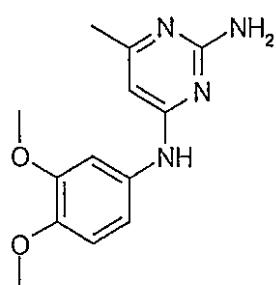
【0236】

褐色固体(127 mg, 38 %)。LC/MS系B: $R_t = 3.59$ 分, m/z (ES^+) = 295, 297 (($M+H$) $C_{11}H_{11}BrN_4O$)。

【0237】

N^4 -(3,4-ジメトキシ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2P):

【化32】



20

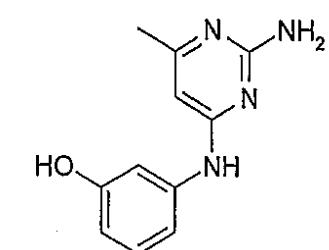
【0238】

白色固体(66 mg, 22 %)。LC/MS系B: $R_t = 3.26$ 分, m/z (ES^+) = 261 (($M+H$) $C_{13}H_{16}N_4O_2$)。

【0239】

3-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェノール 塩酸塩 (2Q):

【化33】



30

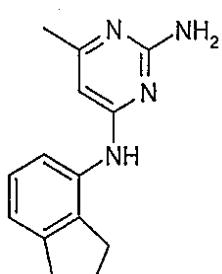
【0240】

白色固体(123 mg, 49 %)。LC/MS系B: $R_t = 2.77$ 分, m/z (ES^+) = 217 (($M+H$) $C_{11}H_{12}N_4O$)。

【0241】

N^4 -インダン-4-イル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2R):

【化34】



40

【0242】

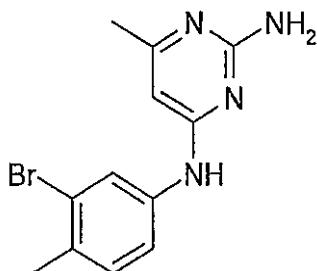
50

ベージュ色固体(182 mg, 66 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.03$ 分, m/z (ES^+) = 241 ((M+H) $C_{14}H_{16}N_4$)。

【0243】

N^4 -(3-ブロモ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2S):

【化35】



10

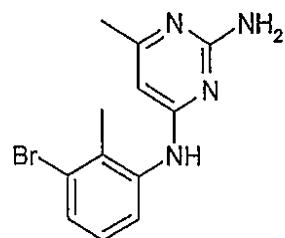
【0244】

淡黄褐色固体(270 mg, 82 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.39$ min, m/z (ES^+) = 293, 295 ((M+H) for $C_{12}H_{13}BrN_4$)。

【0245】

N^4 -(3-ブロモ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2T):

【化36】



20

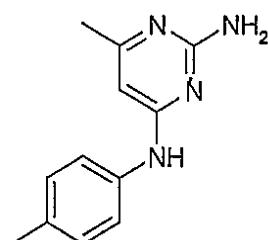
【0246】

白色固体(289 mg, 88 %)。LC/MS系B: $R_t = 4.12$ 分, m/z (ES^+) = 293, 295 ((M+H) $C_{12}H_{13}BrN_4$)。

【0247】

6-メチル- N^4 -p-トリル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2U):

【化37】



30

40

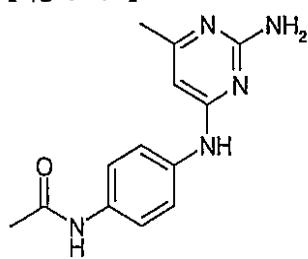
【0248】

淡黄色針状結晶(203 mg, 81 %)。LC/MS系B: $R_t = 3.71$ 分, m/z (ES^+) = 215 ((M+H) $C_{12}H_{14}N_4$)。

【0249】

N -[4-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル]-アセトアミド 塩酸塩 (2V):

【化38】



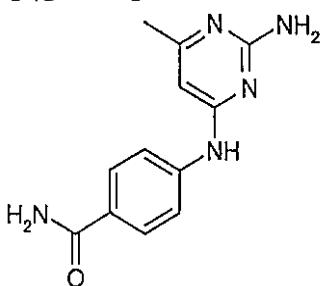
【0250】

桃色固体 (152 mg, 52 %)。LC/MS系B: $R_t = 2.82$ 分, m/z (ES^+) = 258 ((M+H) $C_{13}H_{15}N_5O$ 10)。

【0251】

4-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ベンズアミド 塩酸塩 (2W):

【化39】



20

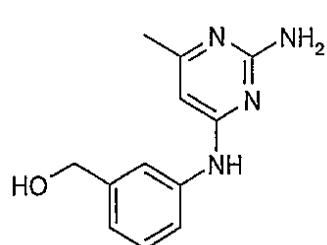
【0252】

白色固体 (239 mg, 85 %)。LC/MS系B: $R_t = 2.50$ 分, m/z (ES^+) = 244 ((M+H) $C_{12}H_{13}N_5O$ 10)。

【0253】

[3-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル]-メタノール 塩酸塩 (2X) :

【化40】



30

【0254】

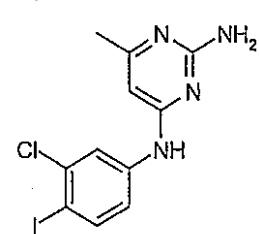
クリーム色固体 (138 mg, 52 %)。LC/MS系B: $R_t = 2.67$ 分, m/z (ES^+) = 231 ((M+H) $C_{12}H_{14}N_4O$)。

40

【0255】

N^4 -(3-クロロ-4-ヨード-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2Y):

【化41】



50

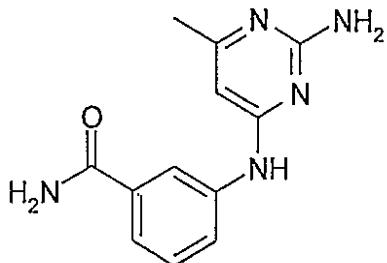
【0256】

淡黄色固体(321 mg, 81 %)。LC/MS系B: R_t = 4.63分, m/z (ES^+) = 361 ((M+H) $C_{11}H_{10}C_11N_4$)。

【0257】

3-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ベンズアミド 塩酸塩 (2Z):

【化42】



10

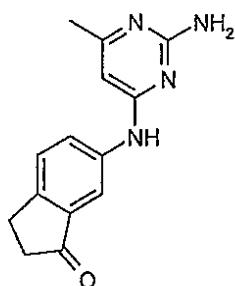
【0258】

淡桃色固体(178 mg, 64 %)。LC/MS系B: R_t = 2.46分 (弱い), m/z (ES^+) = 244 ((M+H) $C_{12}H_{13}N_5O$)。

【0259】

6-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-インダン-1-オン 塩酸塩 (2AA):

【化43】



20

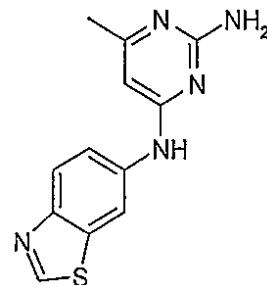
【0260】

褐色固体(205 mg, 71 %)。LC/MS系B: R_t = 3.16分, m/z (ES^+) = 255 ((M+H) $C_{14}H_{14}N_4O$)。

【0261】

N^4 -ベンゾチアゾール-6-イル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2AB):

【化44】



40

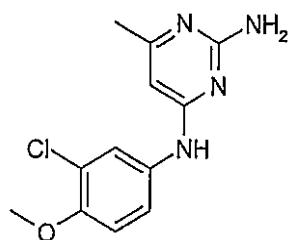
【0262】

淡黄色固体(246 mg, 84 %)。LC/MS系B: R_t = 3.19分, m/z (ES^+) = 258 ((M+H) $C_{12}H_{11}N_5S$)。

【0263】

N^4 -(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2AC):

【化45】



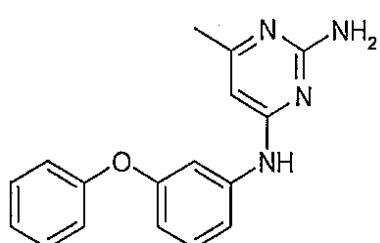
【0264】

ライラック色固体(188 mg, 62 %)。LC/MS系B: $R_t = 3.91$ 分, m/z (ES^+) = 265 ((M+H) $C_{12}H_{13}ClN_4O$)。

【0265】

6-メチル-N⁴-(3-フェノキシ-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2AD):

【化46】



20

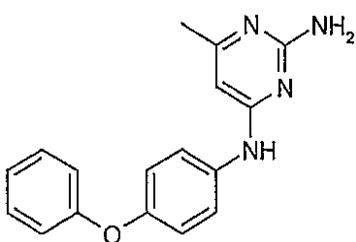
【0266】

褐色固体(234 mg, 71 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.40$ 分, m/z (ES^+) = 293 ((M+H) $C_{17}H_{16}N_4O$)。

【0267】

6-メチル-N⁴-(4-フェノキシ-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (2AE):

【化47】



30

【0268】

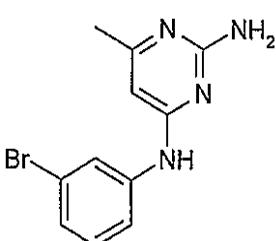
淡桃色固体(214 mg, 65 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.57$ 分, m/z (ES^+) = 293 ((M+H) $C_{17}H_{16}N_4O$)。

【0269】

N^4 -(3-ブロモ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (2AF):

40

【化48】



【0270】

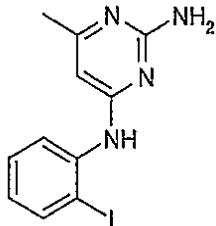
をRP-HPLCにより精製して表題化合物(24 mg, 6 %)を淡桃色固体として得た。LC/MS系B: 50

$R_t = 4.19$ 分, m/z (ES^+) = 279, 281 (($M+H$) $C_{11}H_{11}BrN_4$)。

【0271】

N^4 -(2-ヨード-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2AG):

【化49】



10

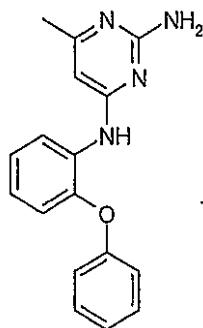
【0272】

トリフルオロ酢酸をRP-HPLCにより精製して表題化合物 (137 mg, 31 %)を褐色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 3.57$ 分, m/z (ES^+) = 327 (($M+H$) $C_{11}H_{11}IN_4$)。

【0273】

6-メチル- N^4 -(2-フェノキシ-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (2AH):

【化50】



20

【0274】

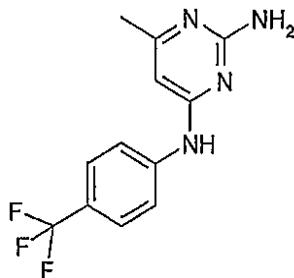
をRP-HPLCにより精製して表題化合物 (40 mg, 10 %)をベージュ色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 4.90$ 分, m/z (ES^+) = 293 (($M+H$) $C_{17}H_{16}N_4O$)。

30

【0275】

6-メチル- N^4 -(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (2AI):

【化51】



40

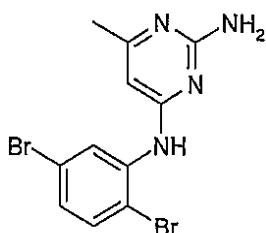
【0276】

をRP-HPLCにより精製して表題化合物 (62 mg, 16 %)を淡黄褐色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 4.65$ 分, m/z (ES^+) = 269 (($M+H$) $C_{12}H_{11}F_3N_4$)。

【0277】

N^4 -(2,5-ジブロモ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (2AJ):

【化52】



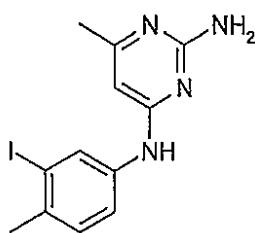
【0278】

をRP-HPLCにより精製して表題化合物(10 mg, 2 %)を褐色固体として得た。LC/MS系A: $R_t = 2.05$ 分, m/z (ES^+) = 359 (($M+H$) $C_{11}H_{10}Br_2N_4$)。

【0279】

N^4 -(3-ヨード-4-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (2AK):

【化53】



20

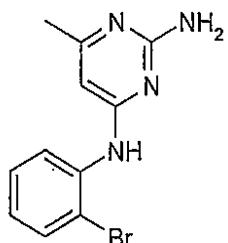
【0280】

をRP-HPLCにより精製して表題化合物(16 mg, 4 %)を白色固体として得た。LC/MS系A: $R_t = 2.15$ 分, m/z (ES^+) = 341 (($M+H$) $C_{12}H_{13}IN_4$)。

【0281】

N^4 -(2-プロモ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2AM)

【化54】



30

【0282】

マイクロ波バイアル(5 mL)内に、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(143 mg)、2-プロモアニリン(化合物1AM, 88 μ L)および水(3 mL)を配置した。該容器を圧着(crimped)セプタムカップで密封し、マイクロ波腔(microwave cavity)内に配置した。該バイアルを165まで10分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却した。該反応混合物を固体炭酸ナトリウム(106 mg)で処理し、ついで水(15 mL)で希釈し、ついで該水溶液を酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出し硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して表題化合物(117 mg, 42 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 3.22$ 分, m/z (ES^+) = 279, 281 (($M+H$) $C_{11}H_{11}BrN_4$)。

40

【0283】

同様にして、2-プロモアニリンの代わりに式(1)の他の化合物:

3-フルオロアニリン(化合物1AN);

N -(4-アミノフェニル)- N -メチルアセトアミド(化合物1AO); および

5-プロモ-2-メチル-フェニルアミン(化合物1AP);

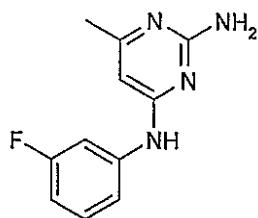
を使用し、前記2ALの製造方法に従い、式(2)の以下の化合物を製造した。

50

【0284】

 N^4 -(3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2AN):

【化55】



【0285】

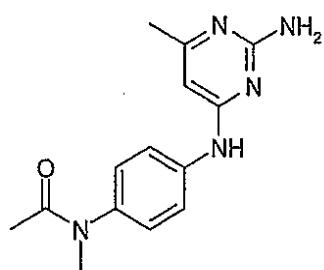
白色固体 (123 mg, 56 %)。LC/MS系B: R_t = 3.49分, m/z (ES^+) = 219 ((M+H) $C_{11}H_{11}FN_4$)。

10

【0286】

 N -[4-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル]- N -メチル-アセトアミド (2AO):

【化56】



20

【0287】

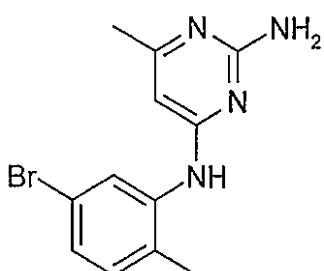
淡黄褐色固体 (294 mg, 94 %)。LC/MS系B: R_t = 2.92分, m/z (ES^+) = 272 ((M+H) $C_{14}H_{17}N_5O$)。

【0288】

 N^4 -(5-ブロモ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2AP):

30

【化57】



【0289】

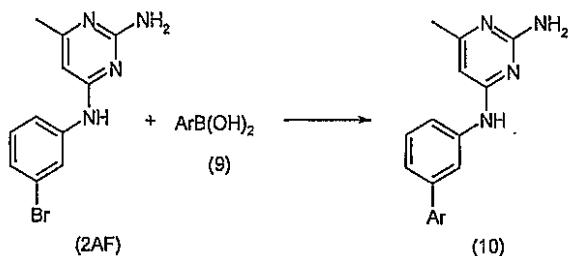
白色固体 (262 mg, 89 %)。LC/MS系B: R_t = 3.92分, m/z (ES^+) = 293, 295 ((M+H) $C_{12}H_{13}BrN_4$)。

40

【0290】

実施例1(a)(ii): N^4 -ビアリール-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化58】

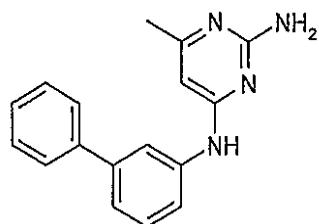


【0291】

10

N^4 -ビフェニル-3-イル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (10A)

【化59】



【0292】

20

マイクロ波バイアル (5 mL) 内に、 N^4 -(3-ブロモ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2AF, 279 mg)、ベンゼンホウ酸 (ベンゼンホウ酸) (9A, 122 mg)、パラジウム (0) テトラキス(トリフェニルホスフィン) (46mg)、2M 炭酸セシウム (2 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) を配置した。該バイアルを 140 $^{\circ}$ C まで 3 分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ (hyflo) の短いパッドで濾過してパラジウム残渣を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、水 (25 mL) と酢酸エチル (25 mL) との間に分配させ、水層を酢酸エチル (2 \times 25 mL) で更に抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油を得た。RP-HPLCにより精製して表題化合物 (185 mg, 47 %) をクリーム色固体として得た。LC/MS系B: R_t = 4.92分, m/z (ES^+) = 277 ((M+H) $C_{17}H_{16}N_4$)。

30

【0293】

化合物 10B-10J

同様にして、ベンゼンホウ酸の代わりに式 (9) の他の化合物：

3,4-ジメトキシベンゼンホウ酸 (9B);

3-アセチルベンゼンホウ酸 (9C);

3-ピリジルホウ酸 (9D);

3-メチルベンゼンホウ酸 (9E);

2-メトキシベンゼンホウ酸 (9F);

3-ヒドロキシベンゼンホウ酸 (9G);

4-(N,N -ジメチルアニリン)ホウ酸 (9H);

3-アセトアミドベンゼンホウ酸 (9I);

4-(メタンスルホニル)ベンゼンホウ酸 acid (9J)

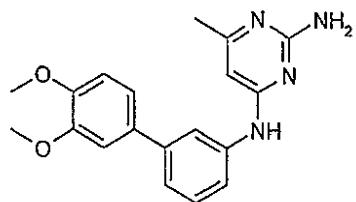
40

を使用し、前記 10A の製造方法に従い、式 (10) の以下の化合物を製造した。

【0294】

N^4 -(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (10B):

【化60】



【0295】

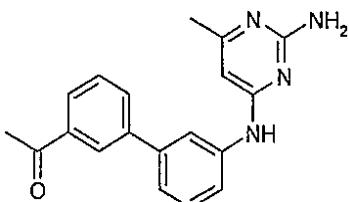
白色固体(81 mg, 45 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.17$ 分, m/z (ES^+) = 337 ((M+H) $C_{19}H_{20}N_4O_2$)。

10

【0296】

1-[3'-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ビフェニル-3-イル]-エタノントリフルオロ酢酸(10C):

【化61】



20

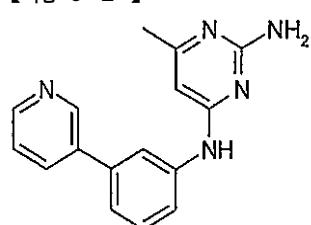
【0297】

クリーム色固体(47 mg, 27 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.24$ 分, m/z (ES^+) = 319 ((M+H) $C_{19}H_{18}N_4O$)。

【0298】

6-メチル- N^4 -(3-ピリジン-3-イル-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン ピストリフルオロ酢酸(10D):

【化62】



30

【0299】

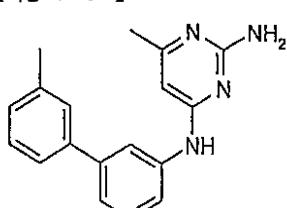
白色固体(39 mg, 20 %)。LC/MS系B: $R_t = 2.88$ 分, m/z (ES^+) = 278 ((M+H) $C_{16}H_{15}N_5$)。

【0300】

6-メチル- N^4 -(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸(10E):

40

【化63】



【0301】

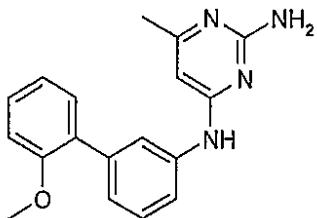
クリーム色固体(96 mg, 59 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.71$ 分, m/z (ES^+) = 291 ((M+H) $C_{18}H_{18}N_4$)。

50

【0302】

N^4 -(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (10F):

【化64】



10

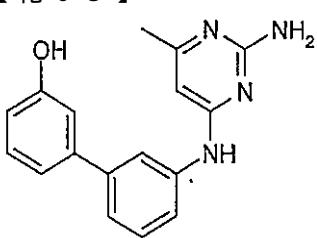
【0303】

クリーム色固体 (93 mg, 55 %)。LC/MS系B: R_t = 5.13分, m/z (ES^+) = 307 ((M+H) $C_{18}H_{18}N_4O$)。

【0304】

3'-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ビフェニル-3-オール トリフルオロ酢酸 (10G):

【化65】



20

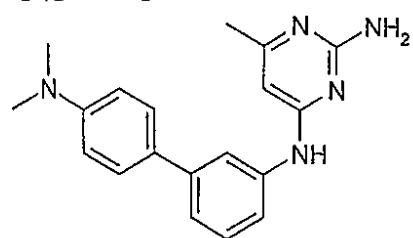
【0305】

白色固体 (11 mg, 7 %)。LC/MS系B: R_t = 4.50分, m/z (ES^+) = 293 ((M+H) $C_{17}H_{16}N_4O$)。

【0306】

N^4 -(4'-ジメチルアミノ-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン ビストリフルオロ酢酸 (10H):

【化66】



30

【0307】

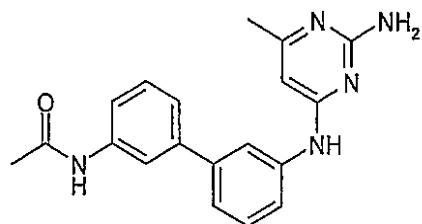
白色固体 (81 mg, 37 %)。LC/MS系B: R_t = 4.20分, m/z (ES^+) = 320 ((M+H) $C_{19}H_{21}N_5$)。

【0308】

N -[3'-(2-アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド 塩酸塩 (10I):

40

【化67】



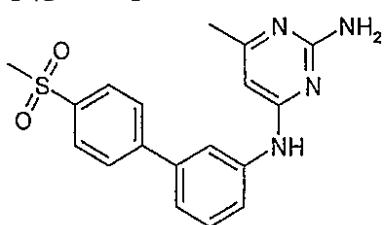
【0309】

をRP-HPLCにより精製した。これは、固体の沈殿の際のアセトニトリル／水混合物への溶解を助けるために少量の濃塩酸を要した。該固体を濾過により集め、乾燥させて、表題化合物 (75 mg, 51 %)を淡桃色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 4.83$ 分, m/z (ES^+) = 334 (($M+H$) $C_{19}H_{19}N_5O$)。

【0310】

N^4 -(4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩 (10J):

【化68】



10

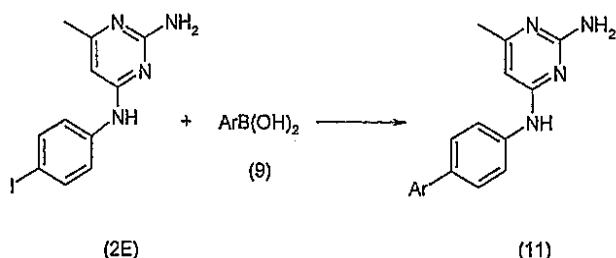
20

30

【0311】

をRP-HPLCにより精製した。これは、固体の沈殿の際のアセトニトリル／水混合物への溶解を助けるために少量の濃塩酸を要した。該固体を濾過により集め、乾燥させて、表題化合物 (78 mg, 50 %)を灰色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 4.39$ 分, m/z (ES^+) = 355 (($M+H$) $C_{18}H_{18}N_4O_2S$)。

【化69】

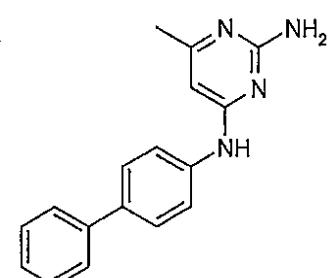


40

【0312】

N^4 -ビフェニル-4-イル-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン トリフルオロ酢酸 (11A)

【化70】



【0313】

50

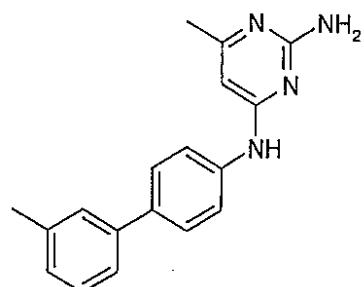
マイクロ波バイアル (5 mL) 内に、 N^4 -(4-ヨード-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2E, 362 mg)、ベンゼンホウ酸 (9A, 122 mg)、パラジウム (0) テトラキス(トリフェニルホスフィン) (46 mg)、2M 炭酸セシウム (2 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) を配置した。該バイアルを 140 まで 3 分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ (hyflo) の短いパッドで濾過してパラジウム残渣を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、水 (25 mL) と酢酸エチル (25 mL)との間に分配させ、水層を酢酸エチル (2 × 25 mL) で更に抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油を得た。RP-HPLCにより精製して表題化合物 (136 mg, 35 %) をクリーム色固体として得た。LC/MS系B: R_t = 4.93 分, m/z (ES^+) = 277 ((M+H) $C_{17}H_{16}N_4$)。

10

【0314】

6-メチル- N^4 -(3'-メチル-ビフェニル-4-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン (11B)

【化71】



20

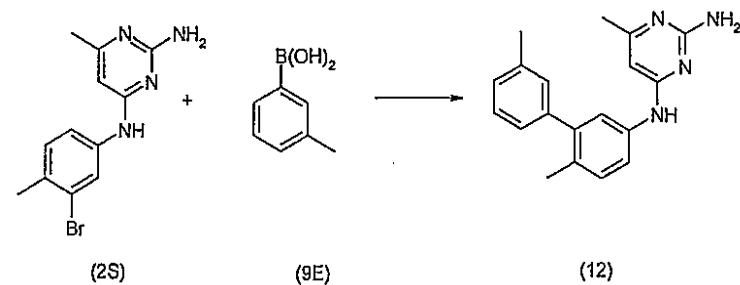
【0315】

同様にして、ベンゼンホウ酸の代わりに3-メチルベンゼンホウ酸 (9E)を使用し、前記 11Aの製造方法に従い、表題化合物 (29.5 mg, 27 %)を淡褐色固体として単離した。LC/MS系B: R_t = 5.38 分, m/z (ES^+) = 291 ((M+H) $C_{18}H_{18}N_4$)。

【0316】

 N^4 -(6,3'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (12)

【化72】



30

【0317】

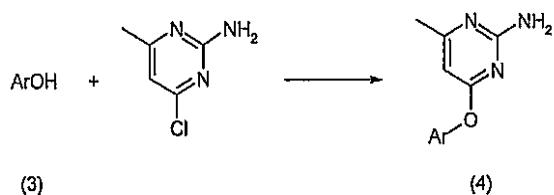
マイクロ波バイアル (5 mL) 内に、 N^4 -(3-ブロモ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン (2S, 100 mg)、3-メチルベンゼンホウ酸 (9E, 45 mg)、パラジウム (0) テトラキス(トリフェニルホスフィン) (20 mg)、2M 炭酸セシウム (800 μ L) および N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) を配置した。該バイアルを 140 まで 3 分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ (hyflo) の短いパッドで濾過してパラジウム残渣を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、水 (25 mL) と酢酸エチル (25 mL)との間に分配させ、水層を酢酸エチル (2 × 25 mL) で更に抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。該固体を酢酸エチルでの再結晶により精製して表題化合物 (15 mg, 16 %)を桃色固体として得た。LC/MS系B: R_t = 5.43 分, m/z (ES^+) = 305 ((M+H) $C_{19}H_{20}N_4$)。

40

【0318】

実施例1(b): 4-メチル-6-アリールオキシ-ピリミジン-2-イルアミンの合成

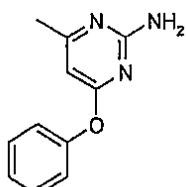
【化 7 3】



【 0 3 1 9 】

4-メチル-6-フェノキシ-ピリミジン-2-イルアミン (4A)

【化 7 4】



[0 3 2 0]

マイクロ波バイアル (5 mL)内に、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (143 mg)、フェノール (3A, 94 mg)、2M 水酸化カリウム (500 μ L) および水 (3.5 mL)を配置した。該容器を圧着 (crimped) セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを 165 $^{\circ}$ C まで 5 分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、その際に固体が沈殿した。該固体を濾過により集め、加熱デシケーター内で乾燥させて表題化合物 (180 mg, 89 %)を白色固体として得た。LC/MS系 B: R_t = 3.07 分, m/z (ES $^+$) = 202 ((M+H) $C_{11}H_{11}N_3O$)。

[0 3 2 1]

化合物 4B-4E

同様にして、フェノールの代わりに式(3)の他の化合物：

ナフタレン-1-オール (3B)

ビフェニル-3-オール (3C):

ビフェニル-2-オール (3D):

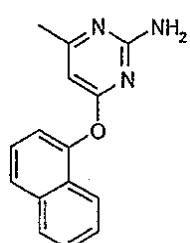
ビフェニル-4-オール (3E)

を使用し、前記4Aの製造方法に従い、式(4)の以下の化合物を製造した。

(0 3 2 2)

4-メチル-6-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ピリミジン-2-イルアミン (4B)

【化 7 5 】



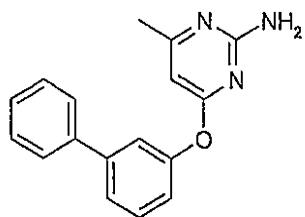
(0 3 2 3)

黄色固体 (119 mg, 33 %)。LC/MS 系 B: $R_t = 5.04$ 分, m/z (ES^+) = 252 ((M+H) $C_{15}H_{13}N_3O$)。

[0 3 2 4]

4-(ビフェニル-3-イルオキシ)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン (4C)

【化76】



【0325】

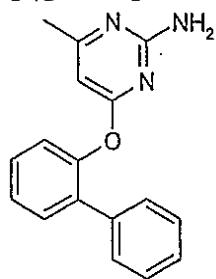
淡黄色固体(109 mg, 28 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.88$ 分, m/z (ES^+) = 278 ((M+H) $C_{17}H_{15}N_3O$)。

10

【0326】

4-(ビフェニル-2-イルオキシ)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン (4D)

【化77】



20

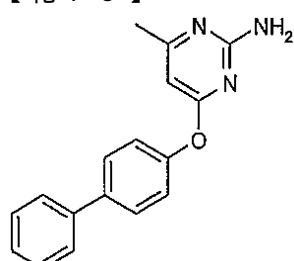
【0327】

桃色固体(65 mg, 17 %)。LC/MS系B: $R_t = 5.52$ 分, m/z (ES^+) = 278 ((M+H) $C_{17}H_{15}N_3O$)。

【0328】

4-(ビフェニル-4-イルオキシ)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン (4E)

【化78】



30

【0329】

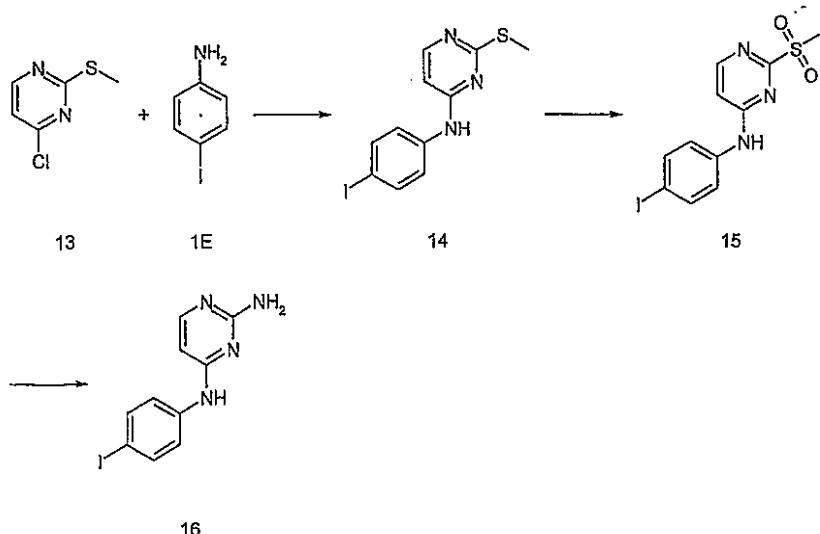
白色固体(70 mg, 25 %)。LC/MS系B: $R_t = 6.02$ 分, m/z (ES^+) = 278 ((M+H) $C_{17}H_{15}N_3O$)。

【0330】

実施例1(c): N^4 -(4-ヨード-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

40

【化79】



【0331】

(4-ヨード-フェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-アミン 塩酸塩 (14)

マイクロ波バイアル (5 mL) 内に、4-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン (13, 1 20 mg)、4-ヨードアニリン (化合物 1E, 177 mg) および水 (2 mL) を配置した。該容器を圧着 (crimped) セブタムキャップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを 165 で 10 分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、その際に表題化合物 (236 mg, 80 %) が白色固体として溶液から沈殿した。LC/MS系B: $R_t = 3.02$ 分, m/z (ES^+) = 344 ($(M+H) C_{11}H_{10}IN_3S$)。

【0332】

(4-ヨード-フェニル)-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-アミン (15)

(4-ヨード-フェニル)-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-アミン 塩酸塩 (14, 100 mg)、メタ-クロロペルオキシ安息香酸 (160 mg) およびクロロホルムの混合物を室温で 18 時間攪拌した。該混合物をクロロホルム (8 mL) で希釈し、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液 (10 mL) および炭酸ナトリウムの飽和溶液 (10 mL) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して表題化合物 (81 mg, 81 %) を桃色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 3.10$ 分, m/z (ES^+) = 374 ($(M+H) C_{11}H_{10}IN_3O_2S$)。

【0333】

N^4 -(4-ヨード-フェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン (16)

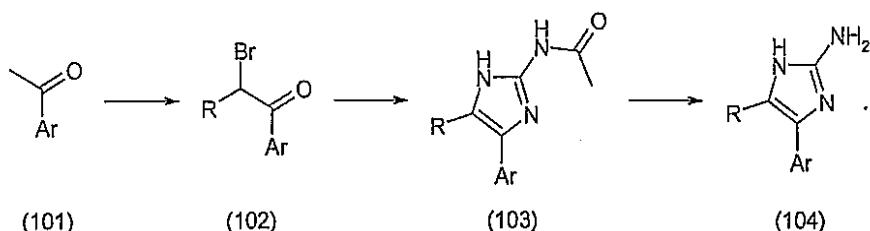
-80 のボンベ内に、(4-ヨード-フェニル)-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-アミン (15, 100 mg) および液体アンモニア (10 mL) を加えた。該容器を密封し、室温まで加温し、ついで 90 、 400 psi で 18 時間加熱した。該容器を -80 で開け、ボンベがゆっくりと室温まで温まる間に液体アンモニアを蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して表題化合物 (37 mg, 45 %) をオレンジ色固体として得た。LC/MS系B: $R_t = 4.20$ 分, m/z (ES^+) = 313 ($(M+H) C_{10}H_9IN_4$)。

【実施例2】

【0334】

実施例2(a): 所望により5位で置換されていてもよい4-アリール-1H-イミダゾール-2-イ
ルアミンの合成

【化 8 0 】



[0 3 3 5]

2-ブロモ-1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102A)

10

【化 8.1】



[0 3 3 6]

0 のテトラヒドロフラン (200 mL) 中の 1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (化合物 101A, 26 g) の溶液に、フェニル トリメチルアンモニウム トリプロミド (50 g) を加えた。該混合物を 0 で 10 分間、ついで室温で 4.5 時間攪拌した。該混合物を水 (200 mL) で洗浄し、水相をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を水 (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して暗緑色粘着性固体を得た。該粘着性固体をジエチルエーテル (100 mL) でトリチュレートし、濾過して 2,2-ジプロモ-1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (12.6 g, 35 %) をオフホワイト色固体として得た。濾液を暗緑色油まで蒸発させ、シクロヘキサン中の 40 % から 60 % までのジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-プロモ-1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (15.8 g, 44 %) をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (3H, m), 4.2 (2H, m), 4.5 (2H, m), 7.2 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.8 (2H, m), 7.9 (1H, m)。

20

[0 3 3 7]

30

化合物 102-102M

同様にして、1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノンの代わりに式(101)の他の化合物：

1-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101B);
1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101C);
1-ビフェニル-2-イル-エタノン (101D);
1-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-エタノン (101E);
1-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101F);
1-(7-プロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101G);
1-(5-プロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101H);
1-ナフタレン-1-イル-プロパン-1-オン (101I);
1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-プロパン-1-オン
3-メチル-1-ナフタレン-1-イル-ブタン-1-オン (101K);
1-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-エタノン (101L);
1-(2-ベンジルオキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (101M);

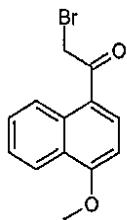
40

を用い、前記化合物102Aの製造方法に従い、式(102)の以下の化合物を製造した。

已使用 3、前

2-ブロモ-1-(4-メトキシ-2-フルオレン-1-イル)-エタノン (102B):

【化82】



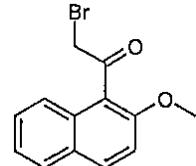
【0339】

黄色 / 緑色油(3.0 g, 86 %)。¹H NMR (CDCl₃): 4.05 (3H, s), 4.5 (2H, s), 6.8 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.5 (1H, ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz), 7.6 (1H, ddd, J = 8.6, 7.0, 1.5 Hz), 8.0 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.3 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.9 (1H, d, J = 8.6 Hz)。 10

【0340】

2-ブロモ-1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102C):

【化83】



20

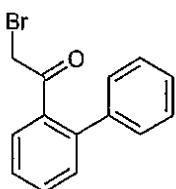
【0341】

黄色油(5.25 g, 75 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 4.0 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.1, 6.7, 1.3 Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.2 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

【0342】

1-ビフェニル-2-イル-2-ブロモ-エタノン (102D):

【化84】



30

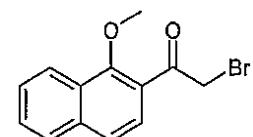
【0343】

(2.7 g, 48 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 4.4 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.45 (1H, td, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.6 (1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz)。

【0344】

2-ブロモ-1-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-エタノン (102E): 40

【化85】



40

【0345】

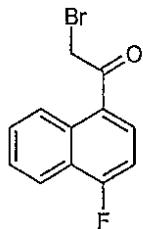
白色固体(13.2 g, 65 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 3.95 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.60-7.75 (4H, m), 7.95-7.80 (1H, m), 8.15-8.20 (1H, m)。

【0346】

50

2-ブロモ-1-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102F):

【化86】



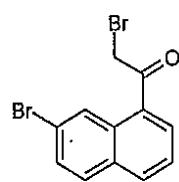
【0347】

無色油(5.7 g, 100 %)。¹H NMR (CDCl₃): 4.5 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 9.7, 8.1 Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.75 (1H, m)。

【0348】

2-ブロモ-1-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102G):

【化87】



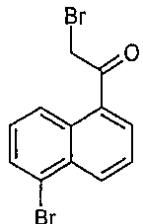
【0349】

オフホワイト色固体(29.7 g, 96 %)。¹H NMR (CDCl₃): 4.55 (2H, s), 7.5 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95-8.0 (2H, m), 8.9 (1H, d, J = 1.3 Hz)。

【0350】

2-ブロモ-1-(5-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102H):

【化88】



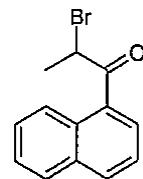
【0351】

オフホワイト色固体(10.9 g, 100 %)。¹H NMR (CDCl₃): 4.5 (2H, s), 7.4 (1H, dd, J = 8.9, 7.6 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 8.7, 7.1 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 8.5 (2H, m)。

【0352】

2-ブロモ-1-ナフタレン-1-イル-プロパン-1-オン (102I):

【化89】



【0353】

オフホワイト色固体(6.0 g, 78 %)。¹H NMR (CDCl₃): 1.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.35 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.0 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.4 (1H, m)。

【0354】

2-ブロモ-1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-プロパン-1-オン (102J):

10

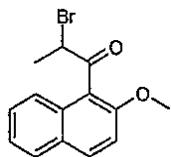
20

30

40

50

【化90】



【0355】

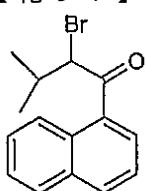
クリーム色固体(2.87 g, 25 %)。¹H NMR (CDCl₃): 1.9 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.95 (3H, s), 5.25 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.9 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

10

【0356】

2-ブロモ-3-メチル-1-ナフタレン-1-イル-ブタン-1-オン (102K):

【化91】



【0357】

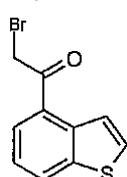
黄色油(3.9 g, 60 %)。¹H NMR (CDCl₃): 1.1 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.2 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.5 (1H, m), 5.0 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.5 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz), 7.6 (1H, ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 8.0 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.4 (1H, d, J = 8.8 Hz)。

20

【0358】

1-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-2-ブロモ-エタノン (102L):

【化92】



30

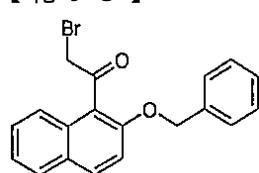
【0359】

オレンジ色(6.8 g, 92 %)。¹H NMR (CDCl₃): 4.6 (2H, s), 7.4 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.8, 0.9 Hz), 8.1 (1H, dt, J = 7.8, 0.9 Hz), 8.3 (1H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz)。

【0360】

1-(2-ベンジルオキシ-ナフタレン-1-イル)-2-ブロモ-エタノン (102M):

【化93】



40

【0361】

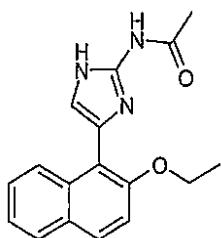
白色固体(10.2 g, 74 %)。¹H NMR (DMSO-D₆): 4.7 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.3-7.6 (9H, m), 7.9 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

【0362】

N-[4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103A)

50

【化94】



【0363】

2-ブロモ-1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (化合物 102A, 4.0 g)、1-アセチルグアニジン (4.1 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (24 mL) の溶液を8本のマイクロ波バイアルに等分割した。これらのバイアルを 180¹⁰ で加熱し、マイクロ波照射で 180 秒間処理した。該バイアルのそれぞれからの内容物を丸底フラスコ内で一緒にし、N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去した。酢酸エチル (30 mL) と水 (30 mL) との混合物から褐色残渣を沈殿させて N-[4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (1.4 g, 35 %) をクリーム色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D₆): 1.25 (3H, m), 2.05 (3H, s), 4.1 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.3-8.3 (6H, m), 11.2-11.6 (2H, m)。質量スペクトル (m/z): 296 (M+H)⁺。

【0364】

化合物 103B-103P

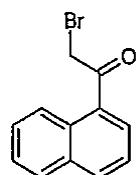
20

同様にして、2-ブロモ-1-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノンの代わりに式 (10 1) の他の化合物 :

2-ブロモ-1-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102B);
 2-ブロモ-1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102C);
 1-ビフェニル-2-イル-2-ブロモ-エタノン (102D);
 2-ブロモ-1-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-エタノン (102E);
 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102F);
 2-ブロモ-1-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102G);
 2-ブロモ-1-(5-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (102H);
 2-ブロモ-1-ナフタレン-1-イル-ブロパン-1-オン (102I);
 2-ブロモ-1-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-ブロパン-1-オン (102J);
 2-ブロモ-3-メチル-1-ナフタレン-1-イル-ブタン-1-オン (102K);
 1-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-2-ブロモ-エタノン (102L);
 1-(2-ベンジルオキシ-ナフタレン-1-イル)-2-ブロモ-エタノン (102M);
 2-ブロモ-1-ナフタレン-1-イル-エタノン (102N);

30

【化95】

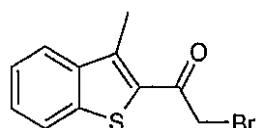


40

【0365】

2-ブロモ-1-(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エタノン (102O);

【化96】

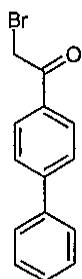


【0366】

50

1-ビフェニル-4-イル-2-ブロモ-エタノン (102P);

【化97】



10

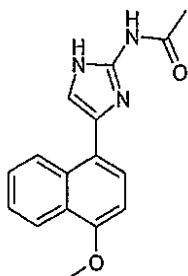
【0367】

を使用し、前記化合物103Aの製造方法に従い、式(103)の以下の化合物を製造した。

【0368】

N-[4-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103B)
):

【化98】



20

【0369】

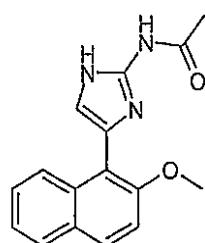
を、ジクロロメタン中の5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して淡褐色固体を得た。工業用メチル化酒精からの再結晶により表題化合物 (0.25 g, 29 %)をベージュ色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.9 5-7.00 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.15 (1H, m), 8.65 (1H, m), 11.2 (1H, br s), 11.6 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 282 (M+H)⁺。

30

【0370】

N-[4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103C)
):

【化99】



40

【0371】

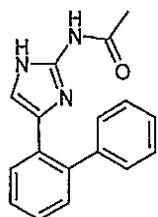
を、ジクロロメタン中の1~2%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して桃色固体を得た。エタノールとクロロホルムとの混合物から再結晶により表題化合物 (42 mg, 16 %)を得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.95-7.00 (2H, s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.55 Hz), 8.15 (1H, m), 8.6 (1H, d, J = 7.5 Hz), 11.2 (1H, br s), 11.6 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 282 (M+H)⁺。

【0372】

N-(4-ビフェニル-2-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103D):

50

【化100】



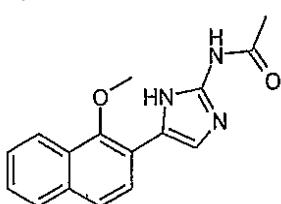
【0373】

を、シクロヘキサン中の70% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (171 mg, 43 %)をクリーム色結晶性固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 10: 1.9 (3H, s), 6.4 (1H, br s), 7.25-7.75 (9H, m), 10.4 (1H, br s), 10.6 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 282 (M+H)⁺。

【0374】

N-[4-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103E):

【化101】



20

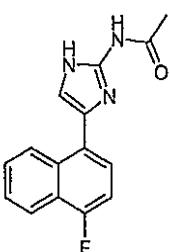
【0375】

をカラムクロマトグラフィーにより精製してオレンジ色固体を得た。エタノールからの再結晶により表題化合物 (100 mg, 18 %)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.35 (1H, s), 7.4 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.5 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.0 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.1 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.2 (1H, br s), 11.7 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 282 (M+H)⁺。

【0376】

N-[4-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103F):

【化102】



40

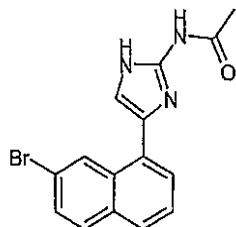
【0377】

をカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体を得た。ヘキサンとアセトンとの混合物からの再結晶により表題化合物 (632 mg, 63 %)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 2.15 (3H, s), 7.0 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.15 (1H, m), 8.4 (1H, m), 11.05 (1H, br s), 12.55 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 270 (M+H)⁺。

【0378】

N-[4-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103G):

【化103】



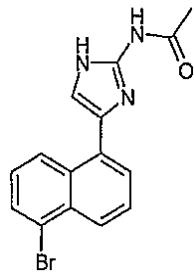
【0379】

をカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (0.78 g, 26 %) 緑色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 1.95 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.5 (1H, d, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.1 Hz), 7.8 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.3 (1H, br s), 11.8 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 230 (M+H)⁺。

【0380】

N-[4-(5-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103H):

【化104】



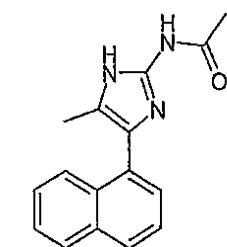
【0381】

をカラムクロマトグラフィーにより精製して淡褐色固体を得た。アセトンからの再結晶により表題化合物 (150 mg, 15 %) をクリーム色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.4 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.6 (1H, d, J = 8.6 Hz), 11.3 (1H, br s), 11.8 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 330/332 (M+H)⁺。

【0382】

N-(5-メチル-4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103I):

【化105】



【0383】

を、ジクロロメタン中の1~2% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (120 mg, 24 %) をクリーム色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 2.1 (3H, s), 7.35-7.50 (4H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 11.05 (1H, br s), 11.55 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 266 (M+H)⁺。

【0384】

N-[4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103J):

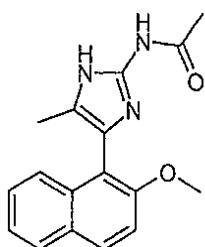
10

20

30

40

【化106】



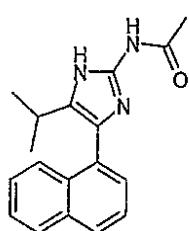
【0385】

を、ジクロロメタン中の50および75% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (210 mg, 7 %)をオレンジ色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 1.85 (3H, s), 2.0 (3H, s), 3.8 (3H, s), 7.3-7.6 (3H, m), 7.8-8.0 (2H, m), 11.0 (1H, br s), 11.4 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 296 (M+H)⁺。

【0386】

N-(5-イソプロピル-4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103K):

【化107】



10

20

30

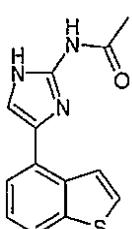
【0387】

を、シクロヘキサン中の30、40および75% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (196 mg, 6 %)を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 1.1 (6H, m), 2.0 (4H, m), 7.35 (4H, m), 7.85-8.05 (3H, m), 11.0-11.3 (2H, m). 質量スペクトル (m/z): 294 (M+H)⁺。

【0388】

N-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103L):

【化108】



40

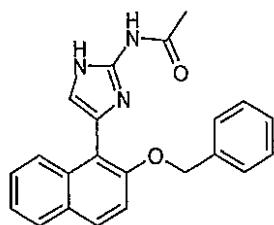
【0389】

をジエチルエーテルでのトリチュレーションにより精製して表題化合物 (131 mg, 51 %)を緑色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 7.25 (1H, s), 7.3 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.5, 0.7 Hz), 7.7 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.8 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.2 (1H, br s), 11.7 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 258 (M+H)⁺。

【0390】

N-[4-(2-ベンジルオキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103M):

【化109】



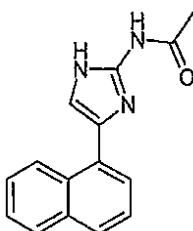
【0391】

を、シクロヘキサン中の50% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (100 mg, 28 %)を淡オレンジ色泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 5.2 (2H, br s), 7.0 (1H, s), 7.25-7.50 (9H, m), 7.75-8.00 (2H, m), 8.3 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

【0392】

N-(4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103N):

【化110】



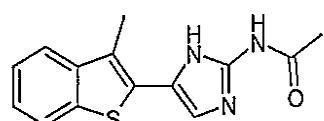
【0393】

を、ジクロロメタン中の5および10% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.95 g, 22 %)を暗紫色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.1 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.7 (1H, m), 7.8 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.9 (1H, m), 8.75 (1H, m), 11.3 (1H, br s), 11.8 (1H, br s)。質量スペクトル (m/z): 252 (M+H)⁺。

【0394】

N-[4-(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103O):

【化111】



【0395】

をジクロロメタンでのトリチュレーションにより精製して表題化合物 (350 mg, 35 %)を得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 2.45 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.3 (1H, m), 7.7 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.8 (1H, d, J = 7.7 Hz), 11.35 (1H, br s), 11.85 (1H, br s)。質量スペクトル (m/z): 272 (M+H)⁺。

【0396】

N-(4-ビフェニル-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103P):

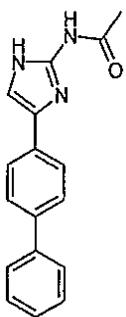
10

20

30

40

【化112】



10

【0397】

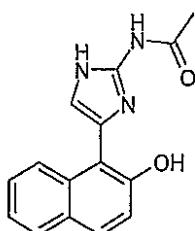
を反応混合物の濾過により精製して表題化合物 (2.15 g, 53 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.4 (2H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.75 (2H, m), 11.2 (1H, br s), 11.6 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 278 (M+H)⁺。

【0398】

N-[4-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103Q)

【化113】



20

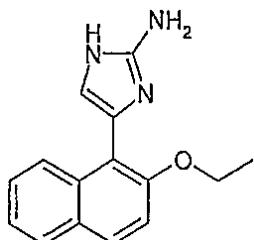
【0399】

N-[4-(2-ベンジルオキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (化合物 103M, 0.9 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、ついで炭素上の 10% パラジウム (250 mg) を加えた。該混合物を水素の 1 気圧下で 48 時間攪拌した。該混合物をハイフロ (h yflo) のパッドにより濾過し、工業用メチル化酒精で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して N-[4-(2-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (300 mg, 44 %) を得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.1 (3H, s), 7.1 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.8 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz). 質量スペクトル (m/z): 268 (M+H)⁺。

【0400】

4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104A)

【化114】



40

【0401】

N-[4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (化合物 103A, 1.4 g)、工業用メチル化酒精 (50 mL)、水 (10 mL) および濃硫酸 (1 mL) の溶液を 80 度で 9 時間加熱した。室温まで冷却した後、該混合物をメタノール中の水酸化カリウ

50

ムの1%溶液(200 mL)で塩基性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水との間に分配した。有機相を水(40 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン(0.57 g, 47 %)を褐色固体として得た。¹H NMR(DMSO-D₆): 1.25(3H, t, J = 6.9 Hz), 4.1(2H, q, J = 6.9 Hz), 6.65(1H, s), 7.25-7.40(3H, m), 7.75-7.80(2H, m), 8.25(1H, m)。質量スペクトル(m/z): 254(M+H)⁺。

【0402】

化合物104B-104F、104Iおよび104N

同様にして、N-[4-(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミドの代わりに式(101)の他の化合物:

10

N-[4-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド(103B);
 N-[4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド(103C);
 4-ビフェニル-2-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン(103D);
 N-[4-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド(103E);
 N-[4-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド(103F);
 N-(5-メチル-4-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド(103I);
 N-(4-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド(103N);

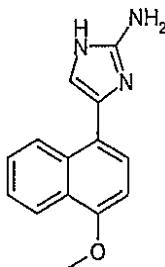
を使用し、前記化合物104Aの製造方法に従い、式(104)の以下の化合物を製造した。

【0403】

4-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン(104B):

20

【化115】



【0404】

30

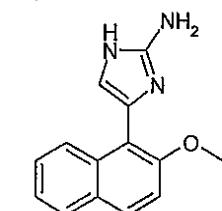
を、ジクロロメタン中の10~50%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(17 mg, 10 %)を紫色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 3.85(3H, s), 6.4(1H, s), 7.2-7.4(4H, m), 7.95(1H, m), 8.2(1H, m)。質量スペクトル(m/z): 240(M+H)⁺。

【0405】

4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン(104C):

40

【化116】



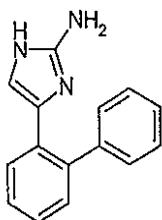
【0406】

紫色/褐色固体(20 mg, 83 %)。¹H NMR(CDCl₃): 3.85(3H, s), 6.8(1H, s), 7.25-7.35(2H, m), 7.4(1H, m), 7.75(2H, m), 8.55(1H, d, J = 8.6 Hz)。質量スペクトル(m/z): 240(M+H)⁺。

【0407】

2-ビフェニル-2-イル-1H-イミダゾール-4-イルアミン(104D):

【化117】



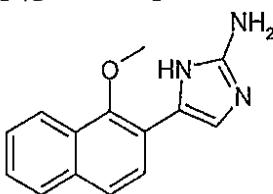
【0408】

を、シクロヘキサン中の10%工業用メチル化酒精で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (51 mg, 44 %)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 6.0 (1H, s), 7.2-7.3 (8H, m), 7.55 (1H, m). 質量スペクトル (m/z): 236 (M+H)⁺。

【0409】

4-(1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104E):

【化118】



20

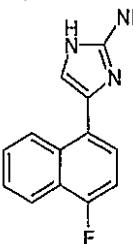
【0410】

褐色固体 (30 mg, 35 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 3.75 (3H, s), 7.1 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.5 (2H, m), 7.6 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.8 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.0 (1H, d, J = 8.3 Hz). 質量スペクトル (m/z): 240 (M+H)⁺。

【0411】

4-(4-フルオロ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104F):

【化119】



30

【0412】

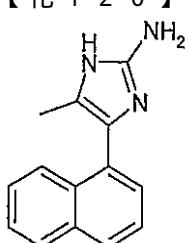
を、エタノール中の10%トリエチルアミンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (80 mg, 19 %)を黄色/褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 7.15 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.0-8.1 (2H, m). 質量スペクトル (m/z): 228 (M+H)⁺。

【0413】

40

5-メチル-4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104I):

【化120】



【0414】

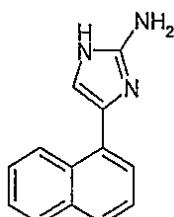
50

を、ジクロロメタン中の1%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色固体を得た。アセトンとシクロヘキサンとの混合物からの再結晶により表題化合物(3.5 mg, 7 %)を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 2.0 (3H, s), 7.35-7.45 (4H, m), 7.75 (1H, m), 7.8 (1H, m), 7.95 (1H, m). 質量スペクトル (m/z): 224 (M+H)⁺。

【0415】

4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104N):

【化121】



10

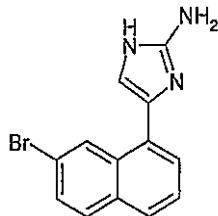
【0416】

桃色固体(0.62 g, 91 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 5.35 (2H, br s), 6.9 (1H, s), 7.45-7.50 (3H, m), 7.6 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.7 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 8.75 (1H, br s). 質量スペクトル (m/z): 210 (M+H)⁺。

【0417】

4-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104G)

【化122】



20

【0418】

N-[4-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (化合物103G, 0.75 g)と濃塩酸 (40 mL)との混合物を還流温度で1時間加熱した。室温への冷却に際して、沈殿物が生成し、これを濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、4-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (0.45 g, 61 %)をオフホワイト色塩酸塩として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 7.2 (1H, s), 7.5 (2H, br s), 7.60-7.65 (2H, m), 7.7 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.0 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz). 質量スペクトル (m/z): 288 / 290 (M+H)⁺。

30

【0419】

化合物104H、104J、104K、104Oおよび104P

同様にして、N-[4-(7-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミドの代わりに式(101)の他の化合物:

40

N-[4-(5-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103H);

N-[4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103J);

N-(5-イソプロピル-4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103K);

N-[4-(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (103O);

N-(4-ビフェニル-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (103P)

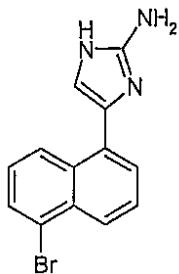
を使用し、前記化合物104Gの製造方法に従い、式(104)の以下の化合物を製造した。

50

【0420】

4-(5-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104H):

【化123】



10

【0421】

(85 mg, 72 %). ^1H NMR (DMSO-D6): 7.2 (1H, s), 7.5 (1H, dd, $J = 8.6, 7.5$ Hz), 7.55 (2H, br s), 7.65-7.75 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.2 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). 質量スペクトル (m/z): 288 / 290 ($M+H$)⁺。

【0422】

4-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104J):

【化124】



20

【0423】

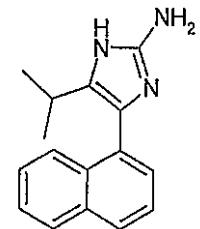
を、バッファーとして酢酸アンモニウムを使用し水中の20~80%アセトニトリルの勾配上で溶出するHPLCにより精製して、表題化合物 (17 mg, 8 %)をオフホワイト色酢酸塩として得た。 ^1H NMR (DMSO-D6): 1.75 (3H, s), 3.8 (3H, s), 7.3 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz), 7.4 (1H, ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.6 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.8 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.9 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). 質量スペクトル (m/z): 254 ($M+H$)⁺。

30

【0424】

5-イソプロピル-4-ナフタレン-1-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104K):

【化125】



40

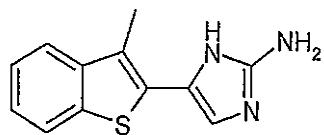
【0425】

暗色泡状塩酸塩 (179 mg, 90 %)。 ^1H NMR (DMSO-D6): 1.1 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.6 (1H, m), 7.3 (2H, br s), 7.5-7.6 (5H, m), 7.7 (1H, m), 8.0 (2H, m). 質量スペクトル (m/z): 252 ($M+H$)⁺。

【0426】

4-(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン (1040):

【化 1 2 6 】



【 0 4 2 7 】

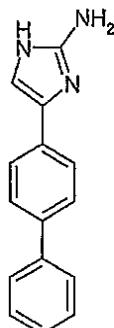
紫色固体 (140 mg, 83 %)。¹H NMR (DMSO-D₆): 2.4 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.3 (1H, m), 7.65 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 7.7 Hz)。質量スペクトル (m/z): 230 (M+H)⁺。

10

[0 4 2 8]

4-ビフェニル-4-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (104P):

【化 1 2 7 】



20

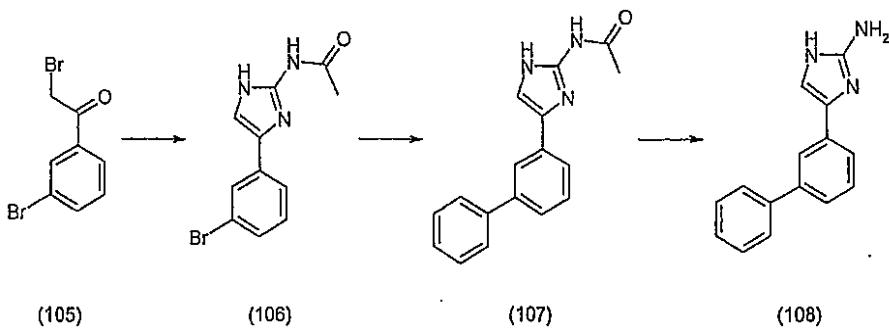
【 0 4 2 9 】

桃色塩酸塩 (1.6 g, 83 %)。¹H NMR (DMSO-D6): 7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (4H, m), 7.65-7.75 (5H, m)。質量スペクトル (m/z): 236 (M+H)⁺。

(0 4 3 0)

実施例2(b): 4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミンの合成

【化 1 2 8 】

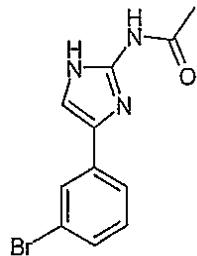


30

【 0 4 3 1 】

N-[4-(3-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (106)

【化 1 2 9 】



40

〔 0 4 3 2 〕

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-エタノン (105, 6.8 g)、1-アセチルグアニジン (7, 50

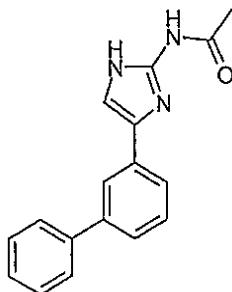
4 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (70 mL)の溶液を14本のマイクロ波バイアルに等分割した。これらのバイアルを180 °Cで加熱し、マイクロ波照射で180秒間処理した。該バイアルのそれぞれからの内容物を丸底フラスコ内で一緒にし、N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去した。褐色残渣を酢酸エチル (100 mL)と水 (50 mL)との間に分配した。有機層を水 (2 × 50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、オレンジ褐色／ガムを得た。シクロヘキサン中の10～50%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、N-[4-(3-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (106) (2.95 g, 40 %)を黄色／緑色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 1.95 (3H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.65 (1H, m), 7.85 (1H, m). 質量スペクトル (m/z): 280 / 282 (M+H)⁺。

10

【0433】

N-(4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (107)

【化130】



20

【0434】

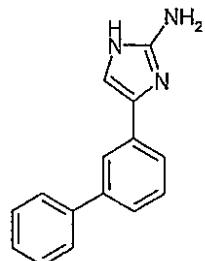
N-[4-(3-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-アセトアミド (化合物 106, 1.0 g)、炭酸セシウムの水溶液 (2M, 7.1 mL)、フェニルホウ酸 (0.65 g)、1,4-ジオキサン (35 mL) およびパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (0.32 g)の混合物を100 °Cで30時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (40 mL)と水 (40 mL)との間に分配した。有機相を水 (40 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して褐色固体を得た。ジクロロメタン中の40%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、N-(4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (107) (0.21 g, 22 %)を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 2.05 (3H, s), 7.30-7.45 (6H, m), 7.65 (3H, m), 7.95 (1H, m). 質量スペクトル (m/z): 278 (M+H)⁺。

30

【0435】

4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (108)

【化131】



40

【0436】

N-(4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-アセトアミド (107, 0.18 g)と濃塩酸 (10 mL)との混合物を還流温度で1時間加熱した。濃塩酸を減圧下で除去し、残渣を、バッファーとしてトリフルオロ酢酸を使用し水中の30～90%アセトニトリルの勾配上で溶出するHPLCにより精製して、4-ビフェニル-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン (108) (33 mg, 22 %)を白色トリフルオロ酢酸塩として得た。¹H NMR (DMSO-D6): 7.35 (1H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.7 (2H, m), 7.95 (1H, m). 質量スペク

50

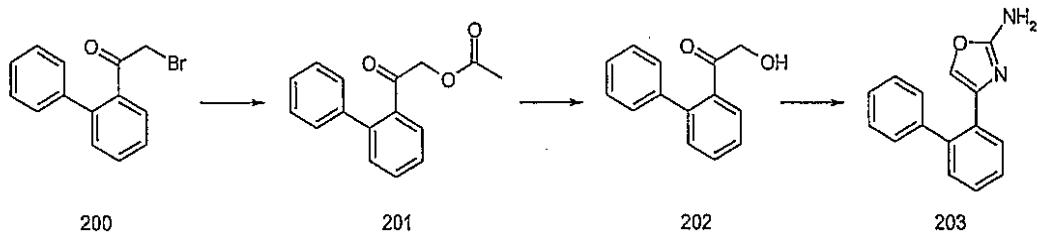
トル (*m/z*): 288 / 290 (*M+H*)⁺。

【実施例3】

【0437】

実施例3(a): 5-ビフェニル-2-イル-オキサゾール-2-イルアミン (203)の合成

【化132】



【0438】

酢酸 2-ビフェニル-2-イル-2-オキソ-エチル エステル (201)

1-ビフェニル-2-イル-2-ブロモ-エタノン (化合物200, 2.9 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) および酢酸ナトリウム (0.87 g) の混合物を90°で16時間加熱した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、残渣をブライン (100 mL) と酢酸エチル (100 mL)との間に分配した。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して暗オレンジ色ガムを得、これを、ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して酢酸 2-ビフェニル-2-イル-2-オキソ-エチル エステル (2.6 g, 96 %) をオレンジ色ガムとして得た。¹H NMR (DMSO-D6) 2.0 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.25-7.40 (6H, m), 7.5 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.65 (1H, m)。

【0439】

1-ビフェニル-2-イル-2-ヒドロキシ-エタノン (202)

酢酸 2-ビフェニル-2-イル-2-オキソ-エチル エステル (化合物 201, 2.6 g)、工業用メチル化酒精 (20 mL) および1M 塩酸 (15 mL) の混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を水 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL)との間に分配した。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機物を炭酸ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して淡黄色油を得、これを、ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して1-ビフェニル-2-イル-2-ヒドロキシ-エタノン (0.83 g, 38 %) を無色油として得た。¹H NMR (DMSO-D6) 4.15 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.1 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 7.25-7.55 (9H, m)。

【0440】

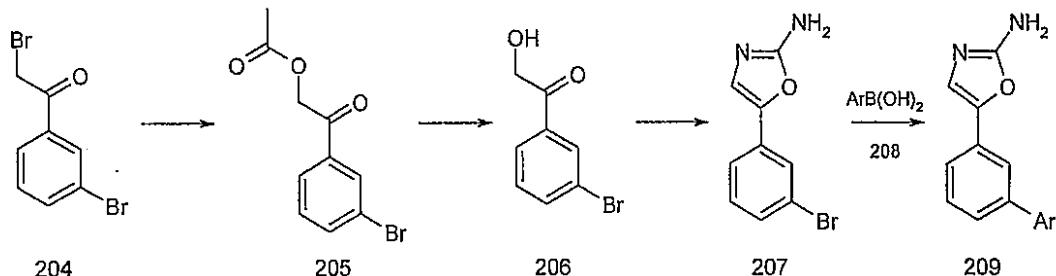
5-ビフェニル-2-イル-オキサゾール-2-イルアミン (203)

マイクロ波バイアル内に、1-ビフェニル-2-イル-2-ヒドロキシ-エタノン (化合物202, 0.83 g)、シアナミド (0.49 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を配置した。該容器に攪拌棒を取り付け、該容器を圧着 (crimped) セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを250°で10分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、得られた混合物を減圧下で濃縮乾固させた。残渣を、*tert*-ブチルメチルエーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して5-ビフェニル-2-イル-オキサゾール-2-イルアミン (0.18 g, 19 %) をオレンジ色固体として得た。LC/MS系A: *Rt* = 2.45分, *m/z* (*ES*⁺) = 237 ((*M+H*) C₁₅H₁₂N₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, br s), 7.15 (1H, m), 7.20-7.25 (3H, m), 7.35-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz)。

【0441】

実施例3(b): 5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-2-イルアミンの合成

【化133】



【0442】

10

酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (205)

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-エタノン (化合物 204, 19.1 g)、酢酸ナトリウム (5.6 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) の混合物を 90 °C で 16 時間加熱した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、残渣をブラインと酢酸エチルとの間に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (16.9 g, 96 %) を暗オレンジ色物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.2 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.7 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.0 (1H, m)。

【0443】

20

1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (206)

酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (化合物 205, 16.9 g)、工業用メチル化酒精 (110 mL) および 1M 塩酸 (85 mL) の混合物を還流温度で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (300 mL) と酢酸エチル (300 mL) との間に分配した。有機層を水 (300 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して 1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (13.1 g, 93 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 5.25 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.7 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.0 (1H, m)。

【0444】

30

5-(3-ブロモフェニル)-オキサゾール-2-イルアミン (207)

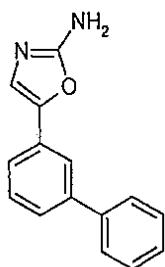
1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (化合物 206, 13.1 g)、シアナミド (7.7 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (130 mL) の溶液を 26 本のマイクロ波バイアルに等分割した。該容器に攪拌棒を取り付け、該容器を圧着 (crimped) セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを 200 °C で 10 分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、得られた混合物を丸底フラスコ内と一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) と水 (200 mL) との間に分配し、有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して褐色固体を得、これを、ジクロロメタン中の 50% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して 4-(3-ブロモフェニル)-オキサゾール-2-イルアミン (3.57 g, 24 %) をベージュ色固体として得た。LC/MS 系 B: Rt = 4.77 分, m/z (ES⁺) = 239, 241 ((M+H) C₉H₇BrN₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 6.9 (2H, br s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.4 (1H, m), 7.6 (1H, m)。

40

【0445】

5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-2-イルアミン (209A)

【化134】



【0446】

10

マイクロ波バイアル内に、4-(3-ブロモフェニル)-オキサゾール-2-イルアミン（化合物207, 200 mg）、ベンゼンホウ酸（化合物208A, 157 mg）、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (38 mg)、2M炭酸セシウム (1.65 mL) およびN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) を配置した。該バイアルを100 °Cで3分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ(hyflo)の短いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、T水 (20 mL) とジクロロメタン (20 mL)との間に分配した。有機層を水 (20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、オレンジ色固体を得、これを工業用メチル化酒精とシクロヘキサンとの混合物から再結晶して5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-2-イルアミン (70 mg, 35 %) を桃色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.06分, m/z (ES⁺) = 237 ((M+H) C₁₅H₁₂N₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 6.8 (2H, br s), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (5H, m), 7.6-7.7 (3H, m)。

【0447】

化合物209B-209M

同様にして、ベンゼンホウ酸 (208A)の代わりに式 (208) の他の化合物：

3-メチルベンゼンホウ酸 (208B);
 3-ヒドロキシベンゼンホウ酸 (208C);
 3-シアノベンゼンホウ酸 (208D);
 2-クロロベンゼンホウ酸 (208E);
 3-ピリジルホウ酸 (208F);
 2-メトキシベンゼンホウ酸 (208G);
 3-アセチルベンゼンホウ酸 (208H);
 3-(トリフルオロメチル)ベンゼンホウ酸 (208I);
 4-フルオロベンゼンホウ酸 (208J);
 3,5-ジメチルベンゼンホウ酸 (208K);
 4-エチルベンゼンホウ酸 (208L);
 3-イソプロピルベンゼンホウ酸 (208M)

30

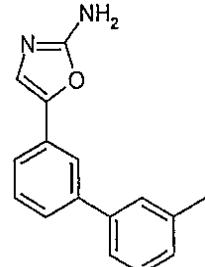
を使用し、前記化合物209Aの製造方法に従い、式 (209) の以下の化合物を製造した。

【0448】

5-(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン (209B):

【化135】

40



【0449】

を、ジクロロメタン中の20~40%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより

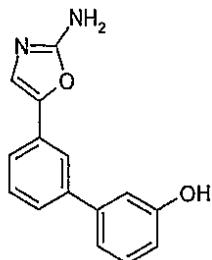
50

精製し、ついで酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から再結晶して表題化合物 (29 mg, 12 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.72 分, m/z (ES⁺) = 251 ((M+H) C₁₆H₁₄N₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 2.35 (3H, m), 6.8 (2H, br s), 7.15 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.3 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, m)。

【0450】

3'-(2-アミノ-オキサゾール-5-イル)-ビフェニル-3-オール (209C):

【化136】



10

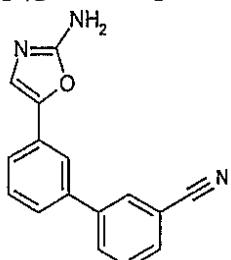
【0451】

を、ジクロロメタン中の20~40%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、ついで酢酸エチルとシクロヘキサンとの混合物から再結晶して、表題化合物 (36 mg, 14 %)をオフホワイト色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 4.89分, m/z (ES⁺) = 253 ((M+H) C₁₆H₁₄N₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 6.75 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 6.8 (2H, br s), 7.0 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.6 (1H, m), 9.5 (1H, br s)。

【0452】

3'-(2-アミノ-オキサゾール-5-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル (209D):

【化137】



30

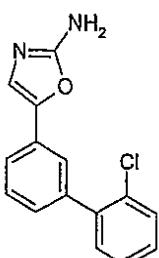
【0453】

を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物 (27 mg, 7 %)をオフホワイト色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.88分, m/z (ES⁺) = 262 ((M+H) C₁₆H₁₁N₃O), ¹H NMR (DMSO-D6) 6.85 (2H, br s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.0 (1H, m)。

【0454】

5-(2'-クロロ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン (209E):

【化138】



40

50

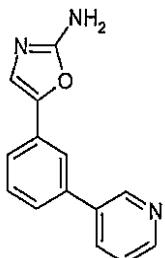
【0455】

を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(0.26 g, 7%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.70分, m/z (ES⁺) = 271 ((M+H) C₁₅H₁₁CIN₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 7.3 (1H, m), 7.40-7.45 (4H, m), 7.5-7.6 (6H, m)。

【0456】

5-(3-ピリジン-3-イル-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミン(209F):

【化139】



10

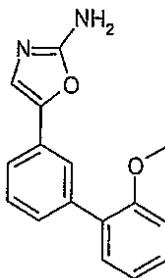
【0457】

を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(18 mg, 5%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 2.59 分, m/z (ES⁺) = 238 ((M+H) C₁₄H₁₁N₃O), ¹H NMR (DMSO-D6) 7.6 (2H, m), 7.8 (1H, m), 7.95-8.00 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.7 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.8 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.2-9.3 (3H, m)。

【0458】

5-(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン トリフルオロ酢酸(209G):

【化140】



30

【0459】

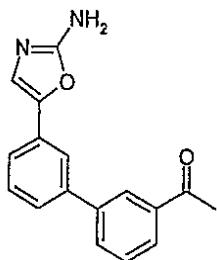
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(20 mg, 5%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.05分, m/z (ES⁺) = 267 ((M+H) C₁₆H₁₄N₂O₂), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.75 (3H, s), 7.0 (1H, td, J = 7.5, 1.1 Hz), 7.1 (1H, dd, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.6 (2H, m)。

【0460】

1-[3'-(2-アミノ-オキサゾール-5-イル)-ビフェニル-3-イル]-エタノン, トリフルオロ酢酸(209H):

40

【化141】



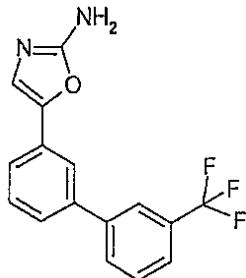
【0461】

10
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(180 mg, 5%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 4.96分, m/z (ES⁺) = 279 ((M+H) C₁₇H₁₄N₂O₂), ¹H NMR (DMSO-D₆) 2.6 (3H, s), 7.3 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.55 (2H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.81 (1H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.15 (1H, m)。

【0462】

5-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸(209I):

【化142】



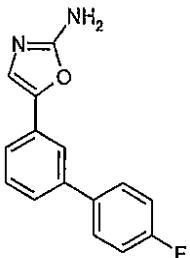
【0463】

20
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(108 mg, 32%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.67 分, m/z (ES⁺) = 305 ((M+H) C₁₆H₁₁F₃N₂O), ¹H NMR (DMSO-D₆) 7.50-7.75 (6H, m), 7.85 (1H, m), 7.95-8.15 (4H, m)。

【0464】

5-(4'-フルオロ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸(209J):

【化143】



【0465】

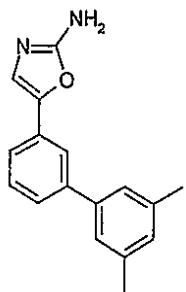
40
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(34 mg, 2%)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.68分, m/z (ES⁺) = 255 ((M+H) C₁₅H₁₁FN₂O), ¹H NMR (DMSO-D₆) 7.25-7.30 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.65-7.75 (4H, m)。

【0466】

5-(3',5'-ジメチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸(209K):

酸 (209K):

【化144】



10

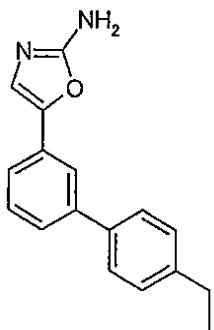
【0467】

を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(80 mg, 25 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.61分, m/z (ES⁺) = 265 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 2.3 (6H, s), 7.0 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.7 (1H, m)。

【0468】

5-(4'-エチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (209L):

【化145】



20

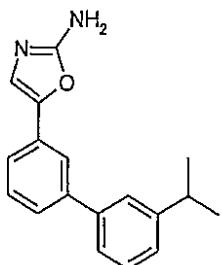
【0469】

を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(15 mg, 5 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.66分, m/z (ES⁺) = 265 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O) ¹H NMR (DMSO-D6) 1.2 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.6 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.55 (2H, m), 7.7 (1H, m)。

【0470】

5-(3'-イソプロピル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (209M):

【化146】



40

【0471】

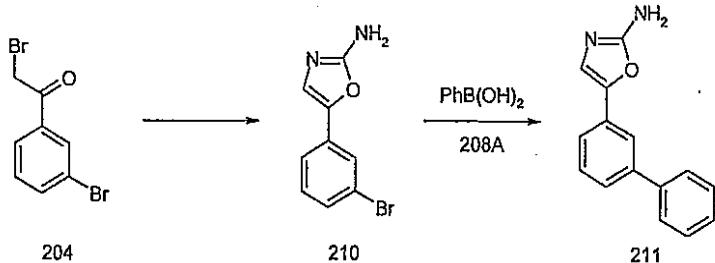
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(8 mg 2 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.84 分, m/z (ES⁺) = 279 ((M+H) C₁₈H₁₈N₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 1.2 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.9 (1H, m), 7.3 (2H, m) 50

), 7.4-7.6 (5H, m), 7.65 (1H, m), 7.75 (1H, m)。

【 0 4 7 2 】

実施例3(c): 5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (2-11)の合成

【化 1 4 7 】



【 0 4 7 3 】

(3-ブロモ-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミン (210)

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-エタノン (化合物 204, 6.8 g)、尿素 (4.4 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) の溶液を 14 本のマイクロ波バイアルに等分割した。該容器に攪拌棒を取り付け、該容器を圧着 (crimped) セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを 180 °C で 3 分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、得られた混合物を丸底フラスコ内で一緒にし、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) との間に分配した。有機層をブラン (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して黄色固体を得た。粗生成物を、シクロヘキサン中の 5 ~ 30% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して 5-(3-ブロモ-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミン化合物 (1.1 g, 9 %) を黄色固体として得た。LC/MS 系 B: $R_t = 5.97$ 分, m/z (ES^+) = 239, 241 ((M+H) $C_9H_7BrN_2O$)。 1H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, br s), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.9, 1.1$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.3, 1.1$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 7.9 (1H, s)。

【 0 4 7 4 】

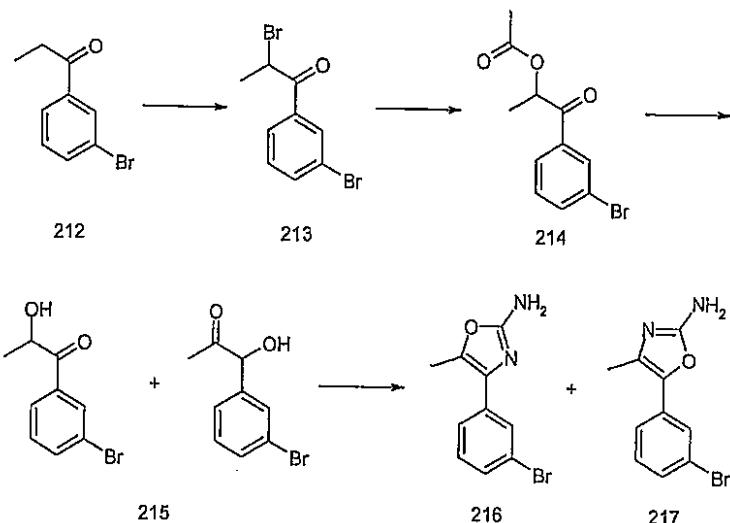
5- ピフェニル -3- イル -オキサゾール -2- イルアミン， トリフルオロ酢酸 (211)

マイクロ波バイアル内に、5-(3-ブロモ-フェニル)-オキサゾール-2-イルアミン(化合物 210, 500 mg)、ベンゼンホウ酸(化合物 208A, 378 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(97 mg)、2M炭酸セシウム(4.2 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を配置した。該バイアルを100 °C で3分間加熱し、室温に冷却し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を水(5 mL)とジクロロメタン(5 mL)との間に分配した。有機層を水(5 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、水中の20~80%アセトニトリルの1% / 分の勾配を用いるHPLCにより精製して5-ビフェニル-3-イル-オキサゾール-2-イルアミン、トリフルオロ酢酸(39 mg, 5 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 6.33分, m/z (ES⁺) = 237 ((M+H) C₁₅H₁₂N₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 6.7 (2H, br s), 7.25-7.65 (8H, m), 7.90 (1H, m), 7.95 (1H, s)。

【 0 4 7 5 】

実施例3(d): 中間体4-(3-プロモ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン (216)および5-(3-プロモ-フェニル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン (217)の合成

【化148】



10

【0476】

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-プロパン-1-オン (213)

1-(3-ブロモ-フェニル)-プロパン-1-オン (化合物212, 25.1 g)、1,2-ジメトキシエタン (250 mL)の溶液 (0)に、フェニル トリメチルアンモニウム トリブロミド (47.7 g)を加えた。該混合物を0 で10分間、ついで室温で2時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル (300 mL)で希釈し、水 (200 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-プロパン-1-オン (33.6 g, 97 %)をオレンジ色油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.85 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.2 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.7 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz), 7.9 (1H, ddd, J = 8.0, 1.8, 1.0 Hz), 8.1 (1H, t, J = 1.8 Hz)。

20

【0477】

酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル エステル (214)

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-フェニル)-プロパン-1-オン (化合物213, 30.1g)、酢酸ナトリウム (8.4 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド (350 mL)の混合物を90 で2時間加熱した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、残渣を水 (300 mL)とジクロロメタン (300 mL)との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル エステル (25.1 g, 90 %)を暗オレンジ色液体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.5 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.1 (3H, s), 5.8 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.3 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.7 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.1 Hz), 7.8 (1H, m), 8.0 (1H, t, J = 1.8 Hz)。

30

【0478】

1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オンおよび1-(3-ブロモ-フェニル)-1-ヒドロキシ-プロパン-2-オン (215)

酢酸 2-(3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル エステル (化合物214, 25.1 g)、工業用メチル化酒精 (150 mL)および1M 塩酸 (120 mL)の混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を水 (100 mL)と酢酸エチル (100 mL)との間に分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オンと1-(3-ブロモ-フェニル)-1-ヒドロキシ-プロパン-2-オン (18.8 g, 89 %)との2:1混合物を暗オレンジ色油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.4 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.1 (3H, s), 3.6 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.3 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.0 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.05 (1H, m), 7.20-7.45 (5H, m), 7.7 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz), 7.8 (1H, m), 8.0 (1H, J = 1.8 Hz)。

40

【0479】

4-(3-ブロモ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン (216)および5-(3-ブロモ-フェニル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン (217)

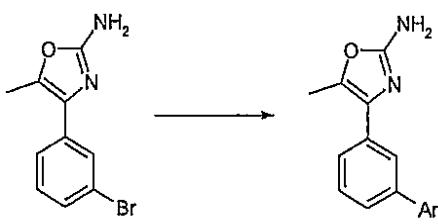
50

1-(3-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オンおよび1-(3-ブロモ-フェニル)-1-ヒドロキシ-プロパン-2-オン(2:1混合物, 化合物215, 18.8 g)、シアナミド(10.4 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(180 mL)の溶液を40本のマイクロ波バイアルに等分割した。該容器に攪拌棒を取り付け、該容器を圧着(crimped)セプタムキャップで密封し、マイクロ波腔(microwave cavity)内に配置した。該バイアルを200 で10分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、得られた混合物を丸底フラスコ内で一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。ここで、ジクロロメタン中の50~90% 酢酸エチル(100 mL)で溶出して4-(3-ブロモ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン(1.4 g, 7 %)をオレンジ色固体[LC/MS系B: Rt = 4.74分, m/z (ES⁺) = 253, 255 ((M+H) C₁₀H₉BrN₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 2.35 (3H, s), 6.5 (2H, br s), 7.3 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.4 (1H, ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz), 7.5 (1H, m), 7.7 (1H, t, J = 1.8 Hz)]として得、ついでジクロロメタン中の5%メタノールで溶出して5-(3-ブロモ-フェニル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン(4.1 g, 20 %)[LC/MS系B: Rt = 4.55分, m/z (ES⁺) = 253, 255 ((M+H) C₁₀H₉BrN₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 2.15 (3H, s), 6.8 (2H, br s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.45 (1H, m)]をクリーム色固体として得た。

【0480】

実施例3(e): 4-ビフェニル-3-イル-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミンの合成

【化149】



216

218

10

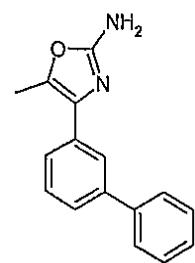
20

【0481】

4-ビフェニル-3-イル-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸(218A)

30

【化150】



【0482】

マイクロ波バイアル内に、4-(3-ブロモ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン(化合物216, 0.2 g)、ベンゼンホウ酸(化合物208A, 140 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(36 mg)、2M炭酸セシウム(1.6 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)を配置した。該バイアルを100 で3分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ(hyflo)の短いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して4-ビフェニル-3-イル-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン、トリフルオロ酢酸(22 mg, 8 %)を桃色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.41分, m/z (ES⁺) = 251 ((M+H) C₁₆H₁₄N₂O). ¹H NMR (CDCl₃) 2.4 (3H, s), 7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.75 (1H, m)。

40

50

【0483】

化合物218B-218C

同様にして、ベンゼンホウ酸（化合物208A）の代わりに式（208）の他の化合物：

3-メチルベンゼンホウ酸（化合物208B）；および

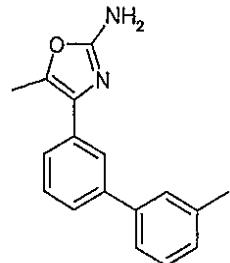
2-メトキシベンゼンホウ酸（化合物208G）

を使用し、前記化合物218Aの製造方法に従い、式（218）の以下の化合物を製造した。

【0484】

5-メチル-4-(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン、トリフルオロ酢酸（218B）：

【化151】



10

【0485】

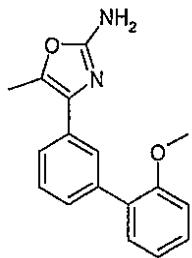
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物（10 mg, 3%）を桃色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.85分, m/z (ES⁺) = 265 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O), ¹H NMR (DMSO-D6) 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.6 (1H, m), 7.75 (1H, m)。

20

【0486】

4-(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-5-メチル-オキサゾール-2-イルアミン、トリフルオロ酢酸（218C）：

【化152】



30

【0487】

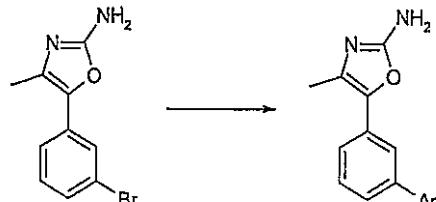
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物（145 mg, 46%）を紫色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.33分, m/z (ES⁺) = 281 ((M+H) for C₁₇H₁₆N₂O₂). ¹H NMR (DMSO-D6) 2.35 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.0 (1H, m), 7.1 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.6 (1H, m)。

40

【0488】

実施例3(f): 5-ビフェニル-3-イル-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミンの合成

【化153】



217

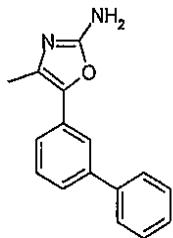
219

50

【0489】

5-ビフェニル-3-イル-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (219A)
)

【化154】



10

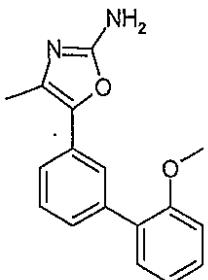
【0490】

マイクロ波バイアル内に、5-(3-ブロモ-フェニル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン (化合物217, 0.2 g)、ベンゼンホウ酸 (化合物208A, 140 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスфин) (36 mg)、2M炭酸セシウム (1.6 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.4 mL)を配置した。該バイアルを100 °Cで3分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ(hyflo)の短いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して5-ビフェニル-3-イル-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (208 mg, 71 %)を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.34分, m/z (ES⁺) = 251 ((M+H) C₁₆H₁₄N₂O). ¹H NMR (DMSO-D6) 2.3 (3H, s), 7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.60-7.65 (3H, m)。 20

【0491】

5-(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (219B)

【化155】



30

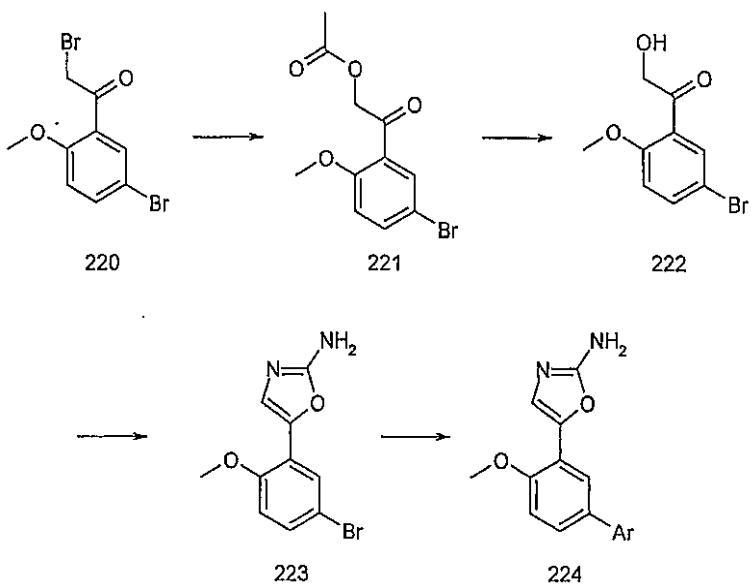
【0492】

同様にして、ベンゼンホウ酸 (化合物208A)の代わりに2-メトキシベンゼンホウ酸 (化合物208G)を使用し、前記化合物219Aの製造方法に従い、5-(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (153 mg, 49 %)を白色固体として製造した。LC/MS系B: Rt = 5.24分, m/z (ES⁺) = 281 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O₂). ¹H NMR (DMSO-D6) 2.25 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.0 (1H, td, J = 7.5, 0.9 Hz), 7.1 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.3 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.3-7.4 (3H, m), 7.45-7.55 (2H, m)。 40

【0493】

実施例3(g): 5-(4-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミンの合成

【化156】



【0494】

酢酸 2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (221)

2-ブロモ-1-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-エタノン (化合物 220, 10.0 g)、酢酸ナトリウム (2.7 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (110 mL) の混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で除去し、残渣を水 (100 mL) とジクロロメタン (100 mL) との間に分配した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して酢酸 2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (9.2 g, 99 %) を暗オレンジ色油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.15 (3H, s), 3.9 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.0 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0495】

1-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (222)

酢酸 2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチル エステル (化合物 221, 9.2 g)、工業用メチル化酒精 (50 mL) および 1M 塩酸 (40 mL) の混合物を還流温度で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) との間に分配した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して 1-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (6.5 g, 83 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.6 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.9 (3H, s), 4.7 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 8.1 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0496】

5-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)オキサゾール-2-イルアミン (223)

1-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エタノン (化合物 222, 6.5 g)、シアナミド (3.3 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (65 mL) の溶液を 13 本のマイクロ波バイアルに等分割した。該容器に攪拌棒を取り付け、該容器を圧着 (crimped) セプタムキヤップで密封し、マイクロ波腔 (microwave cavity) 内に配置した。該バイアルを 200 °C で 10 分間加熱し、ついで該バイアルを室温まで冷却し、得られた混合物を丸底フラスコ内で一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) との間に分配した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して 4-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)オキサゾール-2-イルアミン (6.6 g, 65 %) を暗オレンジ色固体として得た。LC/MS 系 A: Rt = 2.26 分, m/z (ES⁺) = 269, 271 ((M+H)⁺ C₁₀H₉BrN₂O₂)。¹H NMR (DMSO-D6) 3.85 (3H, s), 6.9 (2H, br s), 7.0 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.1 (1H, s), 7.3 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.4 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

10

20

30

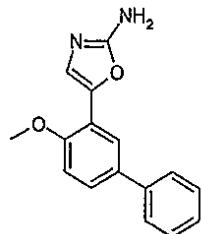
40

50

【0497】

5-(4-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (224A):

【化157】



10

【0498】

マイクロ波バイアル内に、5-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)オキサゾール-2-イルアミン (化合物223, 200 mg)、ベンゼンホウ酸 (化合物208A, 136 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (34 mg)、2M炭酸セシウム (1.5 mL) およびジメチルホルムアミド (3 mL) を配置した。該バイアルを 120 °C で 3 分間加熱し、室温まで冷却し、ついでハイフロ (hyflo) の短いパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、水中の 20~80% アセトニトリルの 1% / 分の勾配を用いる HPLC により精製して 5-(4-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (32 mg, 11%) を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.41分, m/z (ES⁺) = 267 ((M+H) for C₁₆H₁₄N₂O₂)

。

【0499】

化合物224Bおよび224C

同様にして、ベンゼンホウ酸 (化合物208B) の代わりに式 (208) の他の化合物: 2-メトキシベンゼンホウ酸 (化合物 208G); および 3-メチルベンゼンホウ酸 (化合物 208B)

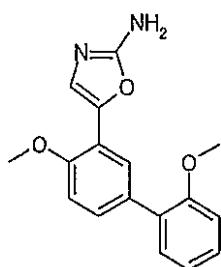
を使用し、前記化合物224Aの製造方法に従い、式 (224) の以下の化合物を製造した。

【0500】

5-(4,2'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (224B):

30

【化158】



40

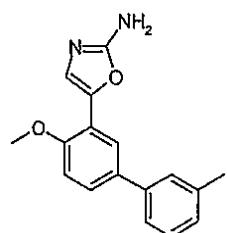
【0501】

を、水中の 20~80% アセトニトリルの 1% / 分の勾配を用いる HPLC により精製して表題化合物 (29 mg, 10%) を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 5.39分, m/z (ES⁺) = 297 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O₃), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.7 (3H, s), 3.9 (3H, s), 7.0 (1H, td, J = 7.4, 0.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.1 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, m)。

【0502】

5-(4-メトキシ-3'-メチル-ビフェニル-3-イル)-オキサゾール-2-イルアミン, トリフルオロ酢酸 (224C):

【化159】



【0503】

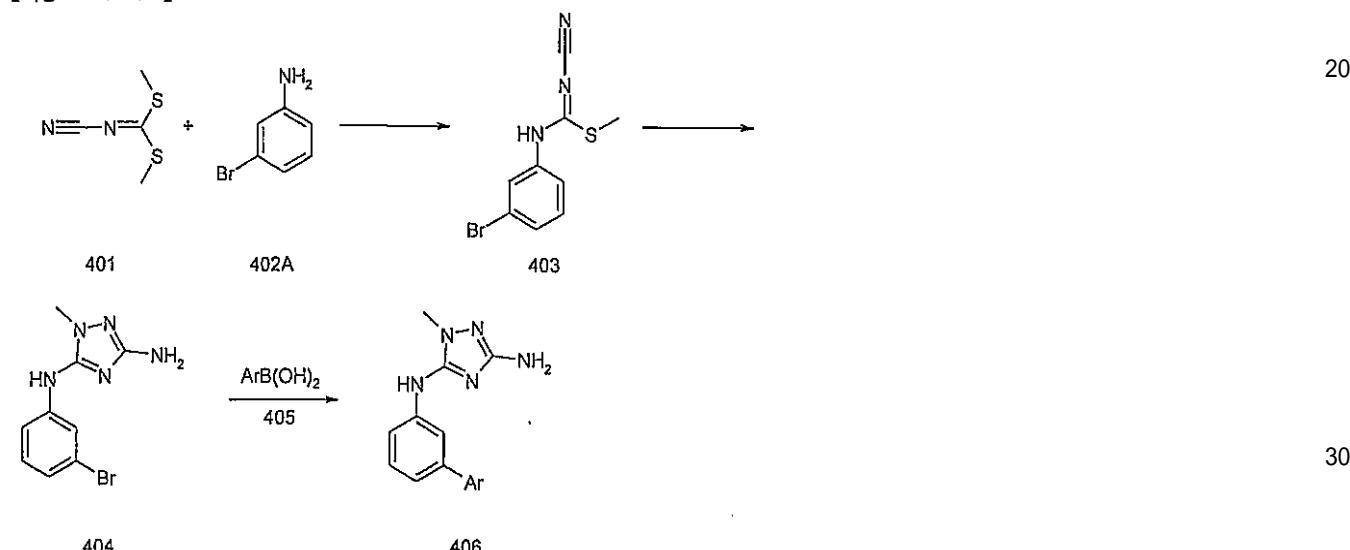
を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して表題化合物(18 mg, 9%)をオフホワイト色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 2.71分, m/z (ES⁺) = 281 ((M+H) C₁₇H₁₆N₂O₂), ¹H NMR (DMSO-D₆) 2.35 (3H, s), 3.9 (3H, s), 7.1 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.2 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.3-7.4 (4H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

【実施例4】

【0504】

実施例4(a): 1-メチル-N⁵-ビフェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミンの合成

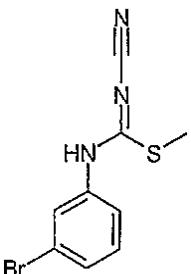
【化160】



【0505】

メチル N'-シアノ-N-(3-プロモフェニル)カルバムイミドチオアート(403)

【化161】



【0506】

ジメチル N-シアノジチオイミノカルボナート(401, 10.0 g)、3-プロモアニリン(402A, 5.6 g)およびピリジン(50 mL)の混合物を還流温度で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をエタノール(200 mL)およびジエチルエーテル(100 mL)で洗浄して表題化合物(5.4 g, 61%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D₆) 2.65 (3H, s), 7.3 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 1.9 Hz)。

10

20

30

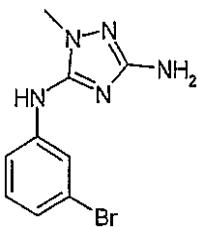
40

50

【0507】

N^5 -(3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (404)

【化162】



10

【0508】

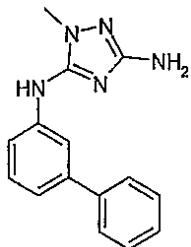
メチル N^1 -シアノ- N -(3-ブロモフェニル)カルバムイミドチオアート (403, 2.7 g)、メチルヒドラジン (0.92 g) およびブタノール (10 mL) の混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して黄色固体を得た。該固体を酢酸エチルから再結晶し、ヘキサンで洗浄して表題化合物 (1.5 g, 56 %) を淡黄色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 2.33分, m/z (ES⁺) = 267 / 269 ((M+H) C₉H₁₀BrN₅). ¹H NMR (DMSO-D6) 3.3 (3H, s), 5.05 (2H, br s), 6.95 (1H, m), 7.15 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.4 (1H, m), 7.85 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.8 (1H, br s)。

【0509】

N^5 -ビフェニル-3-イル-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (406A)

20

【化163】



【0510】

マイクロ波バイアル内に、 N^5 -(3-ブロモ-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (404, 250 mg)、ベンゼンホウ酸 (化合物405A, 170 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスфин) (46mg)、2M炭酸セシウム (1.5 mL) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を配置した。該バイアルを100 °C で3分間加熱し、室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、ハイフロ (hyflo) の短いパッドで濾過してパラジウム残渣を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル中の10%エタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体を得た。該固体を酢酸エチルとヘキサンとの混合物から再結晶して表題化合物 (46 mg, 19 %) を白色固体として得た。LC/MS系B: Rt = 2.62分, m/z (ES⁺) = 266 ((M+H) C₁₅H₁₅N₅). ¹H NMR (DMSO-D6) 3.3 (3H, s), 5.0 (2H, br s), 7.1 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.75 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.65 (1H, br s)。

30

【0511】

化合物406B-406C

同様にして、ベンゼンホウ酸の代わりに式 (405) の他の化合物：

2-メトキシベンゼンホウ酸 (化合物405B);

3-メチルベンゼンホウ酸 (化合物405C)

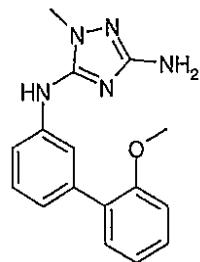
を使用し、前記化合物406Aの製造方法に従い、式 (406) の以下の化合物を製造した。

【0512】

N^5 -(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (406B)

40

【化164】



【0513】

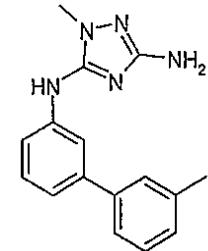
10

白色固体 (108 mg, 39 %); LC/MS系B: Rt = 2.57分, m/z (ES⁺) = 296 ((M+H) for C₁₆H₁₇N₅O), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.25 (3H, s), 3.7 (3H, s), 4.95 (2H, br s), 6.9 (1H, m), 7.0 (1H, td, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.6 (1H, br s)。

【0514】

1-メチル-N⁵-(3'-メチル-ビフェニル-3-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン
(406C)

【化165】



20

【0515】

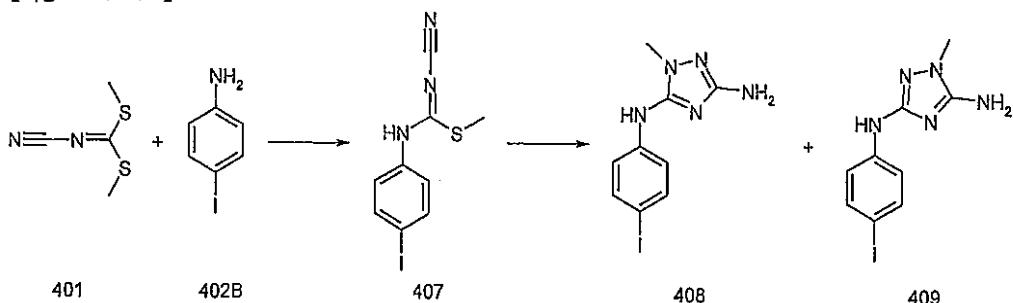
白色固体 (123 mg, 47 %), LC/MS系B: Rt = 2.81分, m/z (ES⁺) = 280 ((M+H) for C₁₆H₁₇N₅), ¹H NMR (DMSO-D6) 2.35 (3H, s), 3.25 (3H, s), 5.0 (2H, br s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.55 (1H, m), 7.7 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.6 (1H, br s)。

30

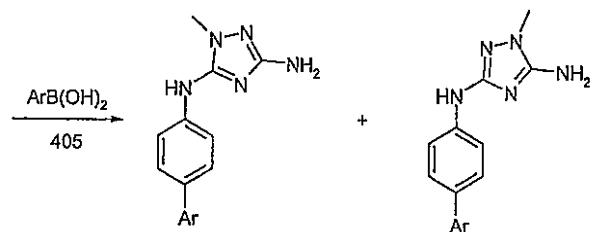
【0516】

実施例4(b): 1-メチル-N³-ビフェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミンおよび1-メチル-N⁵-ビフェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミンの合成

【化166】



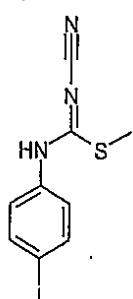
10



20

メチル N'-シアノ-N-(4-ヨードフェニル)カルバムイミドチオアート (407)

【化167】



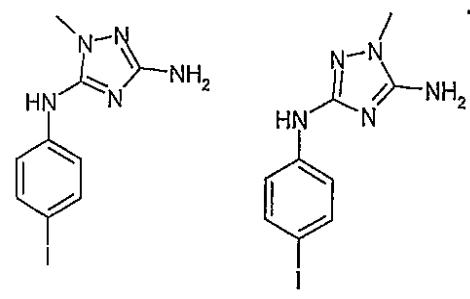
【0517】

ジメチル N-シアノジチオイミノカルボナート (401, 10.0 g)、4-ヨードアニリン (402B, 7.1 g) およびピリジン (50 mL) の混合物を還流温度で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を工業用メチル化酒精 (300 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) で洗浄して表題化合物 (6.9 g, 67%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-D6) 2.65 (3H, s), 7.25 (2H, m), 7.7 (2H, m), 10.1 (1H, br s)。

【0518】

^N⁵-(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (408) および ^N³-(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミン (409)

【化168】



40

【0519】

メチル N'-シアノ-N-(4-ヨードフェニル)カルバムイミドチオアート (407, 3.0 g)、メ

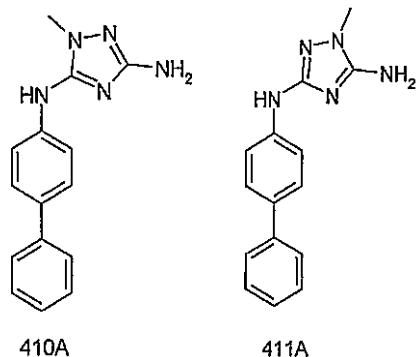
50

チルヒドラジン (0.87 g) およびブタノール (40 mL) の混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して N^5 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミンと N^3 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミンとの2:1混合物 (3.1 g, 100 %) を桃色固体として得た。該固体の一部 (100 mg) を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して N^5 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (59 mg, 59 %) を白色固体 [LC/MS系B: Rt = 2.44分, m/z (ES⁺) = 316 ((M+H) C₉H₁₀IN₅), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.45 (3H, s), 7.3 (2H, m), 7.55 (2H, m), 9.0 (1H, br s)] として、また、 N^3 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (27 mg, 27 %) を白色固体 [LC/MS系B: Rt = 2.49分, m/z (ES⁺) = 316 ((M+H) C₉H₁₀IN₅), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.4 (3H, s), 7.25 (2H, m), 7.5 (2H, m), 9.2 (1H, br s)] として得た。
10

【0520】

N^5 -ビフェニル-4-イル-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (410A) および N^3 -ビフェニル-4-イル-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (411A)

【化169】



20

【0521】

マイクロ波バイアル内に、 N^5 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン および N^3 -(4-ヨード-フェニル)-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン (408および409, 200 mg)、ベンゼンホウ酸 (405A, 120 mg)、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスфин) (29 mg)、2M炭酸セシウム (1.3 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (2.5 mL) の2:1混合物を配置した。該バイアルを100 °Cで3分間加熱し、室温まで冷却し、ハイフロ(hyflo)の短いパッドで濾過してパラジウム残渣を除去した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、水中の20~80%アセトニトリルの1%/分の勾配を用いるHPLCにより精製して N^5 -ビフェニル-4-イル-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (13 mg, 8 %) をオフホワイト色固体 [LC/MS系B: Rt = 2.64分, m/z (ES⁺) = 266 ((M+H) C₁₅H₁₅N₅), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.5 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (6H, m), 9.2 (1H, br s)] として、また、 N^3 -ビフェニル-4-イル-1-メチル-1H-[1,2,4] トリアゾール-3,5-ジアミン トリフルオロ酢酸 (8 mg, 5 %) を白色固体 [LC/MS系B: Rt = 2.63分, m/z (ES⁺) = 266 ((M+H) C₁₅H₁₅N₅), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.45 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (6H, m), 9.2 (1H, br s)] として得た。
30

30

40

【0522】

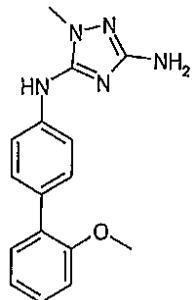
化合物410B-410Cおよび411B-411C

同様にして、ベンゼンホウ酸の代わりに式(405)の他の化合物：
2-メトキシベンゼンホウ酸 (化合物405B);
3-メチルベンゼンホウ酸 (化合物405C)
を使用し、前記410Aおよび411Aの製造方法に従い、式(410)および(411)の以下の化合物を製造した。
50

【0523】

N^5 -(2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミントリフルオロ酢酸 (410B)

【化170】



10

【0524】

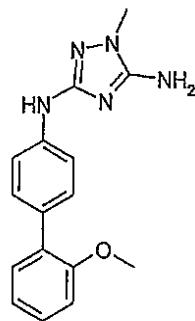
黄色固体 (125 mg, 26 %), LC/MS系B: Rt = 2.61分, m/z (ES⁺) = 296 ((M+H) C₁₆H₁₇N₅O), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.5 (3H, s), 3.7 (3H, s), 6.95 (1H, td, J = 7.4, 1.1 Hz), 7.05 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 9.2 (1H, br s)。

【0525】

N^3 -(2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミントリフルオロ酢酸 (411B)

20

【化171】



30

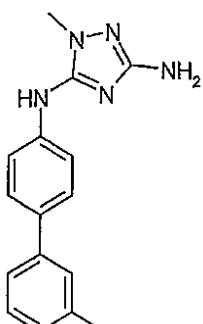
【0526】

淡黄色固体 (68 mg, 14 %), LC/MS系B: Rt = 2.59分, m/z (ES+) = 296 ((M+H) C₁₆H₁₇N₅O), ¹H NMR (DMSO-D6) 3.45 (3H, s), 3.7 (3H, s), 6.95 (1H, td, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.0 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 9.25 (1H, br s)。

【0527】

1-メチル- N^5 -(3'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミントリフルオロ酢酸 (410C)

【化172】



40

【0528】

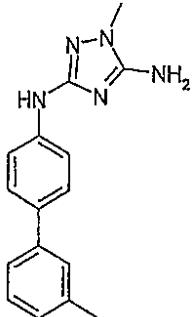
オフホワイト色固体 (17 mg, 4 %), LC/MS系B: Rt = 2.84分, m/z (ES⁺) = 280 ((M+H) 50

$C_{16}H_{17}N_5$), 1H NMR (DMSO-D6) 2.3 (3H, s), 3.5 (3H, s), 7.1 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 9.05 (1H, br s)。

【0529】

1-メチル-N³-(3'-メチル-ビフェニル-4-イル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3,5-ジアミントリフルオロ酢酸 (411C)

【化173】



10

【0530】

オフホワイト色固体 (20 mg, 4 %), LC/MS系B: Rt = 2.80分, m/z (ES⁺) = 280 ((M+H) $C_{16}H_{17}N_5$), 1H NMR (DMSO-D6) 2.3 (3H, s), 3.45 (3H, s), 7.05 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 9.2 (1H, br s)。

【0531】

ヒトクローン化5-HT_{2B}受容体結合アッセイ

ヒトクローン化5-HT_{2B}受容体に対する該化合物の結合アフィニティーを、以下のアッセイを用いて測定した。

【0532】

クローン化5-HT_{2B}受容体を発現するCHO-K1細胞を、400 μ g/mlのG418、100U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン、2.5 μ g/ml フンジゾンおよび1% ウシ胎仔血清を含有するUltra-CHO培地内に95/5% O_2/CO_2 、37°で維持した。該細胞を、0.25% トリプシンを使用して集め、800rpmで8分間遠心分離した。Dounceホモジナイザー (20ストローク)を使用して、1mM ニナトリウムEDTAと1mM PMSFとを含有する450mM HEPESバッファー (pH 7) 中で該細胞をホモジナイズした。該ホモジネートを2280rpm (1000g)、4°で10分間遠心分離し、ついで上清をデカントにより取り出した。ペレットを前記のとおりに再ホモジナイズし、得られた上清を取り出し、既に得られたものと一緒にした。ついで、Sorvall遠心機を使用して、該上清溶液を18300rpm (40000g)、4°で10分間遠心分離した。上清を取り出し、Ultra-turrax T25 Polytronを使用してペレットをpH 7.4の50mMバッファーに再懸濁させた後、前記のとおりに40000gで再び遠心分離した。この洗浄法を繰り返し、ついで該膜調製物を、使用するまで1mg/mlの濃度で-80°で保存した。

【0533】

該膜を迅速に解凍し、Tris-HCl (50mM, pH 7.4)、アスコルビン酸 (0.1%) および塩化カルシウム (4mM)を含有するアッセイバッファーで希釈した。該膜をホモジナイズしてそれを再懸濁させた後、[³H]LSD (1nM)、パルギリン (10 μ M)を含有するアッセイバッファー (50mM Tris、4mM 塩化カルシウムおよび0.1% アスコルビン酸) および試験化合物 ($1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4}$ M) を含有するアッセイウェルに10~15 μ gの膜を加えた。100 μ M 5-HTの存在下で非特異的結合を測定した。37°で30分間のインキュベーションの後、Brandel細胞収集装置を使用して、1% ポリエチレンイミンに前浸漬されたGF-C およびGF-Bフィルターの組合せで該アッセイ混合物を濾過し、50mM Tris-HClを使用して3回洗浄した。該フィルター上に残留した放射能を液体シンチレーション計数により測定した。各試験化合物について、[³H]LSDの結合を50% 阻害する濃度を、曲線フィッティングソフトウェア (Prism)を使用して求めた。ついで、飽和結合研究から求めたKd値 (平衡状態の受容体結合部位の50%を占拠するのに要したLSDの濃度) を使用して、以下の式により阻害解離定数 (Ki) を計算した。

40

50

50

【数1】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{\text{Radioligand concentration}}{\text{Radioligand } Kd} \right)}$$

【0534】

結果をpKi値として後記表1に示す。このアプローチは、Kenakin, T.P. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. Raven Press, New York, 2nd Editionに記載のアプローチによるものである。

【0535】

ヒト5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体結合アッセイ

ヒト5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体に対するリガンドの結合アフィニティーを、以下のアッセイを用いて測定した。ついでこれらの結果を用いて、5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体よりも5-HT_{2B}受容体を優先する該試験化合物の選択性を測定した。

【0536】

クローン化ヒト5-HT_{2A}受容体を発現するCHO-K1細胞からの膜調製物を入手した(Euroscreen)。該膜を迅速に解凍し、Tris-HCl(50mM, pH 7.7)を含有するアッセイバッファーで希釈した。該膜をホモジナイゼーションにより再懸濁させた後、[³H]ケタンセリン(1nM)、パルギリン(10μM)を含有するアッセイバッファー(50mM Tris, pH 7.4)および試験化合物(1×10⁻¹⁰~1×10⁻⁴M)を含有するアッセイウェルに15μgの膜を加えた。100μMミアンセリンの存在下で非特異的結合を測定した。37で15分間のインキュベーションの後、Brandel細胞収集装置を使用して、0.05% Brijに前浸漬されたGF-CおよびGF-Bフィルターの組合せで該アッセイ混合物を濾過し、氷冷Tris-HClバッファー(50mM)を使用して3回洗浄した。該フィルター上に残留した放射能を液体シンチレーション計数により測定した。各試験化合物について、[³H]ケタンセリンの結合を50%阻害する濃度を、曲線フィッティングソフトウェア(Prism)を使用して求めた。ついで、飽和結合研究から求めたKd値(平衡状態の受容体結合部位の50%を占拠するのに要したケタンセリンの濃度)を使用して、以下の式により阻害解離定数(Ki)を計算した。

【数2】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{\text{Radioligand concentration}}{\text{Radioligand } Kd} \right)}$$

【0537】

クローン化ヒト5-HT_{2C}受容体を発現するCHO-K1細胞からの膜調製物を入手した(Euroscreen)。該膜を迅速に解凍し、Tris-HCl(50mM, pH 7.7)、アスコルビン酸(0.1%)およびパルギリン(10μM)を含有するアッセイバッファーで希釈した。該膜をホモジナイゼーションにより再懸濁させた後、[³H]メスレルギン(mesulergine)(1nM)、パルギリン(10μM)を含有するアッセイバッファー(50mM Tris, pH 7.4および0.1%アスコルビン酸)および試験化合物(1×10⁻¹⁰~1×10⁻⁴M)を含有するアッセイウェルに6μgの膜を加えた。100μMミアンセリンの存在下で非特異的結合を測定した。37で30分間のインキュベーションの後、Brandel細胞収集装置を使用して、1%ウシ血清アルブミンに前浸漬されたGF-CおよびGF-Bフィルターの組合せで該アッセイ混合物を濾過し、氷冷Tris-HClバッファー(50mM)を使用して3回洗浄した。該フィルター上に残留した放射能を液体シンチレーション計数により測定した。各試験化合物について、[³H]メスレルギンの結合を50%阻害する濃度を、曲線フィッティングソフトウェア(Prism)を使用して求めた。ついで、飽和結合研究から求めたKd値(平衡状態の受容体結合部位の50%を占拠するのに要したメスレルギンの濃度)を使用して、以下の式により阻害解離定数(Ki)を計算した。

10

20

30

40

【数3】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{\text{Radioligand concentration}}{\text{Radioligand } Kd} \right)}$$

【0538】

結果をpKi値として後記表1に示す。

【表1】

表 1

化合物	5-HT _{2B}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}
2A	>6	<5	<6
2E	>6	<5	<6.5
2F	>6	<5	<5
2G	>7	<5.5	<6.5
2H	>6	<5	<6
2I	>6	<5	<6
2J	>7	<5	<6
2K	>6	<5	<5
2M	>6	<6	<6
2N	>6	<6	<6
2O	>6	<6	<7
2Q	>6	<6	<6
2R	>6	<6	<6
2S	>7	<6	<6.5
2T	>6	<6	<6
2U	>6	<6	<6
2V	>6	<6	<6
2X	>6	<6	<6
2Y	>7	<6	<6
2AB	>6	<6	<6
2AC	>6	<6	<6
2AD	>6	<6.5	<6
2AE	>7	<5	<6.5
2AF	>6	<5.5	<6
2AJ	>7	<6	<6.5
2AK	>7	-	-
2AN	>6	<5	<6
2AP	>6	<6	<6
4B	>7	<5	<5
4C	>6	<5	<5
10A	>7	<7	<6.5
10B	>6	<5	<5
10C	>6	<6.5	<6.5
10D	>6	<6	<6
10E	>7	<7	<7
10F	>7	<6.5	<7
10G	>7	-	-
10H	>7	<6.5	<6.5
10I	>6	<5	<5
11A	>8	<6	<7
11B	>8	<6	<7.5
12	>7	<6	<6
16	>6	<6	<6
103A	>7	<5.5	<6
103B	>6	<5	<5
103C	>7	<6.5	<6.5
103E	>7	<5	<6
103F	>7	<5.5	<5.5

10

20

30

40

103G	>7	<6	<6
103H	>7	<6	<6
103I	>7	<6	<6
103L	>7	<5	<5
103N	>6	<5	<5
103O	>6	<5	<5
103Q	>6	<5.5	<6
104A	>6	<6	<7
104B	>7	<5.5	<5.5
104C	>7	<6	<6.5
104D	>6	<6.5	<6
104E	>7	<6	<7
104F	>7	<6	<6
104G	>7	<6.5	<6.5
104H	>7	<6.5	<7
104I	>7	<5.5	<6
104J	>7	<6.5	<7
104K	>7	<7	<6.5
104O	>6.5	<5	<6.5
104P	>6.5	<7	<6.5
107	>6	-	-
108	>7	<6.5	<7
209A	>6.5	<5	<5
209B	>6.5	<5	<5
209C	>6	<5	<5
209E	>6.5	<6	<5
209G	>7	<6	<6
209J	>6	<6	<6
209K	>6	<6	<6
209M	>6	-	-
218A	>6	<6	<6
218B	>6	-	-
218C	>6.5	<6	<6
219A	>6.5	<6	<6
219B	>7	<6	<6
224A	>6	<6	<6
224B	>6.5	<6	<6
224C	>6	<6	<6
406A	>6.5	<6	<6
406B	>6.5	<6	<6
406C	>7	<6	<6
410C	>6	<6	<6
411A	>6	<6	<6
411B	>6	<6	<6
411C	>6	<6	<6

10

20

30

40

【0540】

ヒトクローニ化5-HT_{2B}細胞に基づく機能アッセイ次に、ヒトクローニ化5-HT_{2B}受容体を使用する、該受容体を遮断する化合物の能力を測定するためのin vitro機能アッセイを説明する。

50

【0541】

クローン化5-HT_{2B}受容体を発現するCHO.K1細胞を、400 μg/mlのG418、100U/ml ペニシリン、100 μg/ml ストレプトマイシン、2.5 μg/ml フンジゾンを含有するUltra-CHO培地内に95/5% O₂/CO₂、37 ℃で維持した。細胞を播く際には、1% ウシ胎仔血清で更に補足されたUltra-CHO培地を使用し、5時間後に除去した。細胞を、Costar 96ウェル白色・透明底プレート内で50,000細胞/ウェルの密度でプレーティングし、95/5% O₂/CO₂、37 ℃で少なくとも24時間インキュベートした後、該アッセイを実施した。

【0542】

培地を該ウェルから除去し、200 μlの4 μM Fluo-4 AMを加え、これをWallace Victor 2 Vワークステーションにおいて37 ℃で30分間インキュベートした。ついでFluo-4 AMを該ウェルから除去し、ついでそれを200 μlのバッファー（カルシウム/マグネシウム/フェノールレッドを含有しないHBSS、20mM HEPES、1mM Ca²⁺、1mM Mg²⁺、2.5mM プロベネシド、pH ~7.4）で洗浄し、180 μlのバッファーまたは試験化合物を該ウェルに加え、30分間インキュベートした。535nmでの10個の0.1秒ベースライン値およびそれらに続く150個の値を得た後、Victor 2V注入器を使用して20 μlの5-HTを注入した。

【0543】

すべての試験化合物は、10mMで100% DMSO中でアリコート化し、50% DMSOで1mMに希釈し、後の希釈は、バッファーを使用して行った。5-HTの希釈にもバッファーを使用した。データは、Microsoft ExcelおよびGraphPad Prismを使用して解析し、後者は、各化合物のS字形用量反応曲線を得るために使用した。5-HTの応答を50%阻害する化合物濃度を得（IC₅₀ - M）、結果をpIC₅₀として表3に示す。pIC₅₀は測定 IC₅₀ 値の（底10の場合の）負のlogである。

【表2】

表 2

化合物	pIC ₅₀
103C	>7
103F	>7
104C	>6
104J	>7
219B	>6
406C	>7

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No I/GB2004/003184
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D239/48 C07D417/12 C07D401/12 C07D239/46 C07D233/88 C07D409/04 C07D263/48 C07D413/10 C07D249/14 A61K31/505 A61K31/506 A61K31/4168 A61K31/4178 A61K31/421 A61K31/4439		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WATANABE H ET AL: "Design of new antidepressant, 4-anilinopyrimidine" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 4, 1987, pages 1452-1459, XP001019216 the whole document, particularly compounds 64 and 66</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-6, 11-16, 20-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>*R* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search 30 September 2004		Date of mailing of the international search report 21/10/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
/GB2004/003184

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a		Relevant to claim No.
X	<p>RAHMAN A A ET AL: "Conformationally-restricted analogues and partition coefficients of the 5-HT3 serotonin receptor ligands meta-chlorophenylbiguanide (mCPBG) and meta-chlorophenylguanidine (mCPG)" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 6, 24 March 2003 (2003-03-24), pages 1119-1123, XP002298657 the whole document, particularly compound 8</p> <p>-----</p>	1-4, 6, 10-14, 16, 20-24, 26
X	<p>WO 02/092576 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 November 2002 (2002-11-21)</p> <p>the whole document, particularly claims 1-4 and 7-9</p> <p>-----</p>	1-5, 7, 8, 10-15, 17, 18, 20-25, 27
X	<p>TIDWELL R R ET AL: "Diaryl amidine derivatives with one or both of the aryl moieties consisting of an indole or indole-like ring. Inhibitors of arginine-specific esteroproteases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 21, no. 7, 1978, pages 613-623, XP000573913</p> <p>the whole document, particularly page 616, compound 16</p> <p>-----</p>	1-7, 9-17, 19-26, 28
X	<p>US 2 585 910 A (BARTON N ET AL) 19 February 1952 (1952-02-19)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	11-17, 20-26
X	<p>US 2 643 253 A (SWINDEN F H ET AL) 23 June 1953 (1953-06-23)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	11-17, 20-26
X	<p>VULLO D ET AL: "Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of the tumor-associated isozyme IX with aromatic and heterocyclic sulfonamides" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 6, 24 March 2003 (2003-03-24), pages 1005-1009, XP001164144</p> <p>the whole document, particularly page 1007, compound 20</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	11-14, 16, 20-24, 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
1/GB2004/003184

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category		Relevant to claim No.
X	BANKS C K: "Arylamino heterocycles. II. Arylamino pyrimidines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 66, no. 7, July 1944 (1944-07), page 1131, XP002298658 the whole document	11-28
X	ALI A ET AL: "Design and synthesis of novel antibacterial agents with inhibitory activity against DNA polymerase III" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 16, 20 August 2001 (2001-08-20), pages 2185-2188, XP002298659 the whole document, particularly page 2187, table 2, compound 16	11-16, 20-26
X	GHONEIM K M ET AL: "Synthesis and evaluation of some 2-, 4- and 2,4-di-substituted-6-methylpyrimidine derivatives for antimicrobial activity" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 63, no. 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005 the whole document, particularly compounds 6	11-16, 20-26
X	US 3 464 987 A (URSPRUNG J J ET AL) 2 September 1969 (1969-09-02) the whole document, particularly column 5, compounds IVA, and example 1, part A	21-25
P,X	WO 03/068226 A (PHARMAGENE LABORATORIES LIMITED) 21 August 2003 (2003-08-21) the whole document	52-69
P,X	WO 2004/009017 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 January 2004 (2004-01-29) pages 73, 74, preparation 2, and pages 79, 80, preparation 7	45-51
A	WO 97/44326 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 27 November 1997 (1997-11-27) cited in the application the whole document	1,29,52, 71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2004/003184

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-19, 37-43, 61 and 79 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No
P/GB2004/003184

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02092576	A 21-11-2002	CA 2445003 A1		21-11-2002
		EP 1392661 A1		03-03-2004
		WO 02092576 A1		21-11-2002
		US 2003008868 A1		09-01-2003
US 2585910	A 19-02-1952	GB 658204 A		03-10-1951
		BE 492033 A		
		DE 830511 C		04-02-1952
		FR 1013709 A		04-08-1952
US 2643253	A 23-06-1953	GB 696692 A		09-09-1953
		DE 889447 C		29-10-1953
		FR 1046196 A		03-12-1953
US 3464987	A 02-09-1969	BE 694389 A		21-08-1967
		CH 495362 A		31-08-1970
		CH 494764 A		15-08-1970
		DE 1795815 B1		24-11-1977
		DE 1695929 A1		13-05-1971
		ES 337096 A1		16-01-1968
		FR 6503 M		02-12-1968
		FR 1513739 A		16-02-1968
		IL 27364 A		25-08-1971
		NL 6702626 A ,B		22-08-1967
		US 3639667 A		01-02-1972
WO 03068226	A 21-08-2003	WO 03068226 A1		21-08-2003
		US 2004010022 A1		15-01-2004
WO 2004009017	A 29-01-2004	WO 2004009017 A2		29-01-2004
		US 2004132758 A1		08-07-2004
WO 9744326	A 27-11-1997	AU 725891 B2		26-10-2000
		AU 2897897 A		09-12-1997
		BR 9709599 A		10-08-1999
		CA 2255705 A1		27-11-1997
		CN 1223641 A ,B		21-07-1999
		CZ 9803803 A3		14-04-1999
		WO 9744326 A1		27-11-1997
		EP 0901474 A1		17-03-1999
		HK 1020345 A1		29-08-2003
		HR 970275 A1		30-04-1998
		HU 9901535 A2		28-09-1999
		ID 16969 A		27-11-1997
		IL 127056 A		23-11-2003
		JP 2001525794 T		11-12-2001
		NO 985392 A		25-01-1999
		NZ 332802 A		28-07-2000
		PL 330069 A1		26-04-1999
		RU 2189976 C2		27-09-2002
		TR 9802391 T2		22-02-1999
		TW 440563 B		16-06-2001
		US 5863924 A		26-01-1999
		US 5952331 A		14-09-1999
		US 5958934 A		28-09-1999
		ZA 9704281 A		24-11-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 239/47 (2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 263/48 (2006.01)	C 0 7 D 263/48	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 249/14 (2006.01)	C 0 7 D 249/14	5 0 6
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ポーマン, リチャード, アンソニー

イギリス国 シービー 4エスダブリュ ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ソウストン, ハドルストン ウェイ 45

(72)発明者 コールマン, ロバート, アレクサンダー

イギリス国 エスジー 8 9イーエル ハートフォードシャー, ロイストン, ロンドン ロード 54

(72)発明者 クラーク, ケネス, ライル

イギリス国 シービー 1 6ワイエル ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, リントン, パーソネージ ウェイ 15

(72)発明者 オクスフォード, アレクサンダー, ウィリアム
イギリス国 エスジー8 5ビーエックス ハートフォードシャー, ロイストン, グリーン ドリ
フト 60

(72)発明者 ハインド, ジョージ
イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロウ エセックス, フレックス ミドウ, スパ
イア グリーン センター 8/9, アージェンタ ディスカバリー リミテッド

(72)発明者 アーチャー, ジャネット, アン
イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロウ エセックス, フレックス ミドウ, スパ
イア グリーン センター 8/9, アージェンタ ディスカバリー リミテッド

(72)発明者 アリー, アマンダ
イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロウ エセックス, フレックス ミドウ, スパ
イア グリーン センター 8/9, アージェンタ ディスカバリー リミテッド

(72)発明者 ハリス, ニール, ビクター
イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロウ エセックス, フレックス ミドウ, スパ
イア グリーン センター 8/9, アージェンタ ディスカバリー リミテッド

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF05 BA03 BA07 BA08 BA13
BB11 BC01
4C063 AA01 BB01 BB06 BB09 CC29 CC52 CC62 CC94 DD12 DD25
DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC42 BC60 BC69 BC73 BC84
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA03
ZA05 ZA08 ZA12 ZA18 ZA21 ZA24 ZA29 ZA36 ZA42 ZA59
ZA61 ZA62 ZA69 ZA73 ZA81 ZB11 ZC14 ZC42