

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7350759号

(P7350759)

(45)発行日 令和5年9月26日(2023.9.26)

(24)登録日 令和5年9月15日(2023.9.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 251/34 (2006.01)

C 0 7 D 251/34

F C S P

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

請求項の数 35 (全154頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-544648(P2020-544648)

(86)(22)出願日 平成31年2月26日(2019.2.26)

(65)公表番号 特表2021-514963(P2021-514963
A)

(43)公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(86)国際出願番号 PCT/GB2019/050523

(87)国際公開番号 WO2019/162702

(87)国際公開日 令和1年8月29日(2019.8.29)

審査請求日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(31)優先権主張番号 1850217-9

(32)優先日 平成30年2月26日(2018.2.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
スウェーデン(SE)

(31)優先権主張番号 1810667.4

(32)優先日 平成30年6月28日(2018.6.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 519220892

アルゼキュア ファーマ アーベ

スウェーデン, エスエー 1 4 1 5 7

ハディンゲ, ハルソヴァゲン 7

(74)代理人 110002077

園田・小林弁理士法人

(72)発明者 ノードバル, グンナル

スウェーデン国 エスエー 1 4 4 6 1

ロツニンゲ, ショーヴィクスヴェーゲン
6

(72)発明者 フォシエル, ポントゥス

スウェーデン国 エスエー 1 4 1 4 0

フッディンゲ, バリスティーゲン 4

審査官 前田 憲彦

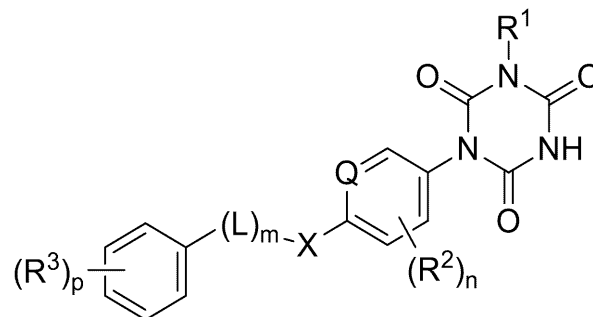
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニューロトロフィンに関連する疾患を治療するためのトリアジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物



(I)

【式中、

R¹は、1つ以上のG¹基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上のG²基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、G¹は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ；-N(R^{a1})R^{a2}；4～7員のヘテロシクリル環；C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の2つのG¹基が一緒

に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^2 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換され、

n は、0、1、または2を表し、

R^2 は、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式Ⅰの化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換され、かつ／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換され、

Q は、 $-CH-$ を表し、

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0を表し、

L は、不在であり、

p は、0を表し、

R^3 は、不在であり、

R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-2} アルキルを表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、Hもしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

R^2 基はまた、 R^4 、 R^5 または R^6 のうちのいずれか1つと一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環、または5～6員のヘテロアリアル環を形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル環は、 G^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す]

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記式Ⅰの化合物において、 R^1 が、ベンゼン環の結合点に対して3位または4位で、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシ置換基で任意に置換されたフェニルを表す、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

前記式Ⅰの化合物において、 R^1 が、ピリジニル、インドリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、チオフェニル基（前記チオフェニル基はメチル基で任意に置換されている）、またはピラゾリル基（前記ピラゾリル基はフェニル基で任意に置換されている）を表す、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記式Ⅰの化合物において、 n が2である場合、 R^2 が、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表し、それらの両方が、トリアジン環に対して2位および5位に位置する1つ以上のフルオロ基で任意に置換されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記式Ⅰの化合物において、 n が1である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記式Ⅰの化合物において、 R^2 が、1つ以上のフルオロ、 $=O$ もしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル；またはトリアジン

10

20

30

40

50

環に対して3位に位置する1つ以上のフルオロ、=O、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシを表す、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

前記式Iの化合物において、Xが、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、または $-N(R^6)-$ を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

前記式Iの化合物において、Xが、 $-O-$ を表す、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

化合物が、

1-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

3-[2,4,6-トリオキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-1-イル]ベンゾニトリル、

1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(2-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

2-フェノキシ-5-(2,4,6-トリオキソ-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-1-イル)ベンゾニトリル、

1-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(3-エトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[3-(オキソラン-3-イルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-フェニル-3-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-フェニル-3-[4-(フェニルアミノ)フェニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、

1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,

10

20

30

40

50

- 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- [3-メチル-4- (フェニルスルファニル) フェニル] - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル) - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-クロロ-4-フェノキシフェニル) - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3- (5-メチルチオフエン-2-イル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3- (4-メチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (4-ベンジル-3-メチルフェニル) - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-クロロフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (4-フルオロフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (1-ベンゾフラン-5-イル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (1H-インドール-5-イル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (2H-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (1H-インドール-4-イル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メトキシフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (2-メトキシフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メトキシ-4-フェノキシフェニル) - 3- (3-メトキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-メトキシ-4-フェノキシフェニル) - 3- (4-メトキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (2, 5-ジメチル-4-フェノキシフェニル) - 3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 3- (4-メチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 3- (3-メチルフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (3-クロロフェニル) - 3- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- (4-クロロフェニル) - 3- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 3- (4-メトキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 1- [3- (2-メトキシエトキシ) - 4-フェノキシフェニル] - 3- (3-メトキシ

フェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1, 3 - ビス (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (3 - プロモ - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - (1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 2 - フェノキシ - 5 - (2, 4, 6 - トリオキソ - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 1 - イル) 安息香酸メチル、
 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
 1 - {3 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 4 - フェノキシフェニル} - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、及び
 1 - {3 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエトキシ] - 4 - フェノキシフェニル} - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

化合物が、1 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオンである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

ヒト医学における使用のための医薬であって、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 13】

ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための医薬であって、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 12 に記載の薬学的組成物を含む、医薬。

【請求項 14】

ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための医薬であって、式 I の化合物

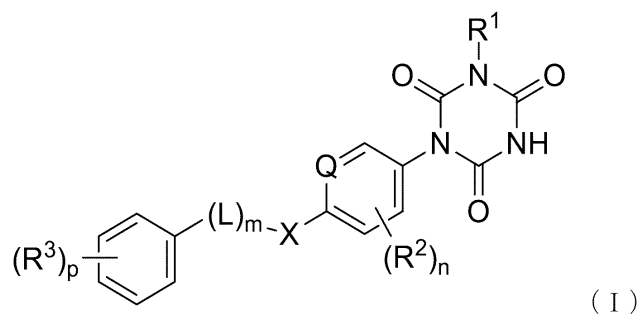
10

20

30

40

50



(I)

10

[式中、

R^1 は、メチル；1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上の G^2 基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

G^1 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_1-4 アルキル基、または C_1-4 アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の2つの G^1 基が一緒に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^2 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_1-4 アルキル基、または C_1-4 アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換され、

20

n は、0、1、または2を表し、

R^2 は、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式Iの化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、 C_1-6 アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_1-2 アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換され、かつ／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換され、

Q は、 $-CH-$ を表し、

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0または1を表し、

30

L は、 $-C(R^7)R^8-$ を表し、

p は、0～1を表し、

R^3 はハロ；ヒドロキシ；シアノ；または C_1-4 アルキルもしくは C_1-4 アルコキシを表し、各アルキル基もしくはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、Hまたは C_1-2 アルキルを表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、Hもしくは C_1-3 アルキルを表し、または

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

40

R^2 基はまた、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のうちのいずれか1つと一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環、または5～6員のヘテロアリール環を形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

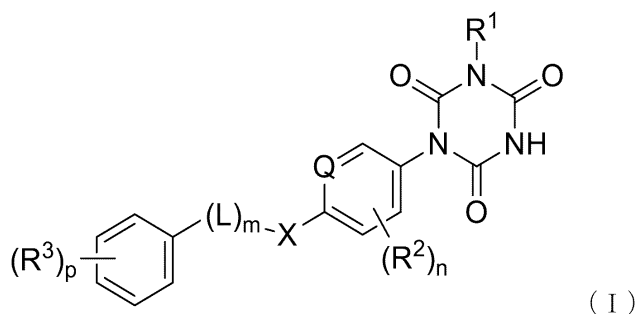
G^3 は、ハロ、 C_1-2 アルキルまたは C_1-2 アルコキシを表す]

またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項15】

50

ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための医薬の製造における、式 I の化合物



10

[式中、

R^1 は、メチル；1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上の G^2 基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

G^1 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の2つの G^1 基が一緒に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^2 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換され、

20

n は、0、1、または2を表し、

R^2 は、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式 I の化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換され、かつ／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換され、

Q は、 $-CH-$ を表し、

30

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0または1を表し、

L は、 $-C(R^7)R^8-$ を表し、

p は、0～1を表し、

R^3 はハロ；ヒドロキシ；シアノ；または C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシを表し、各アルキル基もしくはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-2} アルキルを表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、Hもしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

40

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

R^2 基はまた、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のうちのいずれか1つと一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環、または5～6員のヘテロアリール環を形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す]

またはその薬学的に許容される塩

50

の使用。

【請求項 16】

前記式 I の化合物において、 R^1 が、ベンゼン環の結合点に対して 3 位または 4 位で、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシ置換基で任意に置換されたフェニルを表す、請求項 14 に記載の医薬または請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

前記式 I の化合物において、 R^1 が、ピリジニル、インドリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、チオフェニル基（前記チオフェニル基はメチル基で任意に置換されている）、またはピラゾリル基（前記ピラゾリル基はフェニル基で任意に置換されている）を表す、請求項 14 に記載の医薬または請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】

前記式 I の化合物において、 n が 2 である場合、 R^2 が、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表し、それらの両方が、トリアジン環に対して 2 位および 5 位に位置する 1 つ以上のフルオロ基で任意に置換されている、請求項 14～17 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 19】

前記式 I の化合物において、 n が 1 である、請求項 14～18 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 20】

前記式 I の化合物において、 R^2 が、1 つ以上のフルオロ、 $=O$ もしくは $-N(R^{a9})R^{a10}$ 基で任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル；またはトリアジン環に対して 3 位に位置する 1 つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a9})R^{a10}$ もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシを表す、請求項 19 に記載の医薬または使用。

【請求項 21】

前記式 I の化合物において、 X が、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、または $-N(R^6)-$ を表す、請求項 14～20 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 22】

前記式 I の化合物において、 X が、 $-O-$ を表す、請求項 14～21 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 23】

前記式 I の化合物において、 p が 1 である場合、 R^3 が、1 つ以上のフルオロ基で任意に置換された C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す、請求項 14～22 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 24】

前記式 I の化合物において、 m が 0 であり、 p が 0 である、請求項 14～23 のいずれか一項に記載の医薬または使用。

【請求項 25】

化合物が、

1- (4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン、

1- (4-メトキシフェニル)-3- (4-フェノキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン、

3- [2, 4, 6-トリオキソ-3- (4-フェノキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-1-イル] ベンゾニトリル、

1- (3-メトキシフェニル)-3- (4-フェノキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン、

1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン、

10

20

30

40

50

1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
4 - [4 - (2, 4, 6 - トリオキソ - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 1 - イル) フェノキシ] ベンゾニトリル、
1 - (2 - メトキシ - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - (3 - メトキシ - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
2 - フェノキシ - 5 - (2, 4, 6 - トリオキソ - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 1 - イル) ベンゾニトリル、
1 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン
1 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - (3 - エトキシ - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (オキソラン - 3 - イルオキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - フェニル - 3 - (1 - フェニル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - フェニル - 3 - [4 - (フェニルアミノ) フェニル] - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - (3 - エトキシ - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - メチル - 3 - [3 - (オキソラン - 3 - イルオキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - メチル - 3 - [3 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - メチル - 3 - [4 - フェノキシ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [4 - フェノキシ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、
1 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - フェノキシフェニル] - 3 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジナン - 2, 4, 6 - トリオン、

10

20

30

40

50

1-メチル-3-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3,5-トリ
 アジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-メチル-1,3,5-
 -トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-[3-メチル-4-(フェニルスルファニル)フェニル]-3-フェニル-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-1,
 3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-1,
 3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-メチル-3-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-メチル-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナ
 ン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(5-メチルチオフエン-2-イル
)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メチルフェニル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(4-ベンジル-3-メチルフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン
 -2,4,6-トリオン、
1-(3-クロロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フ
 エニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-
 1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(1H-インドール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-
 1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(2H-1,3-ベンゾジ옥ソール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノ
 キシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(1H-インドール-4-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-
 1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メトキシフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,
 5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-1,
 3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,
 3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン、
1-(2,5-ジメチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリ
 アジナン-2,4,6-トリオン、
1-メチル-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン
 -2,4,6-トリオン、

10

20

30

40

50

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-メチルフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (3-メチルフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (3-クロロフェニル) -3- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (4-クロロフェニル) -3- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (3-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [3-メチル-4- (2-メチルフェノキシ) フェニル] -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -3- (1, 3-チアゾール-4-イル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] -3-メチル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (3-クロロ-4-フェノキシフェニル) -3-メチル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (5-メチルチオフェン-2-イル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1, 3-ビス (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -3- (1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (3-ブromo-4-フェノキシフェニル) -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (2-メチル-4-フェノキシフェニル) -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (2-メチル-4-フェノキシフェニル) -3- (4-メチルフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (1-ベンゾフラン-4-イル) -3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- (1-ベンゾフラン-7-イル) -3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
2-フェノキシ-5- (2, 4, 6-トリオキソ-3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-1-イル) 安息香酸メチル、
1- [3- (ヒドロキシメチル) -4-フェノキシフェニル] -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- {3- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] -4-フェノキシフェニル} -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
1- {3- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエトキシ] -4-フェノキシフェニル} -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、
 またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項14に記載の医薬または請求項15に記載の使用。

【請求項26】

前記疾患が、アルツハイマー病、うつ病、パーキンソン病、他のパーキンソン病様障害および／または他のタウオパチー、レビー小体型認知症、多発性硬化症、ハンチントン病、軽度認知障害、脳損傷、外傷性脳損傷、脳卒中、他の認知症障害、運動神経疾患、ピッ

10

20

30

40

50

ク病、脊髄損傷、低酸素性虚血損傷、認知機能障害、冠動脈疾患、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、シャルコーマリートゥース病、糖尿病性ニューロパシー、組織再生、糖尿病誘発性骨粗しょう症、運動機能、神経損傷、難聴、失明、後眼部疾患、前眼部疾患、ドライアイ疾患、神経栄養角膜炎、緑内障、高眼圧（IOP）、網膜色素変性症、心的外傷後ストレス障害、WAGR症候群、プラダーウィリー症候群、嗅索疾患、嗅覚低下、嗅覚機能障害、不安、脆弱X症候群、先天性中枢性低換気症候群、強迫性障害、全身性不安障害、摂食障害、双極性障害、慢性疲労症候群、視神経脊髄炎、レット症候群、フリードリッヒ運動失調、および閉塞性睡眠時無呼吸－呼吸低下症候群からなる群から選択される、請求項11、13、14または16～25のいずれか一項に記載の医薬または請求項17～25のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項27】

前記疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、別のパーキンソン病様疾患、別のタウオパチー、レビー小体型認知症、運動神経疾患、ピック病、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、およびレット症候群、後眼部疾患、および認知機能障害からなる群から選択される、請求項26に記載の医薬または使用。

【請求項28】

前記疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能障害、うつ病およびレット症候群からなる群から選択される、請求項26に記載の医薬または使用。

【請求項29】

前記疾患が、アルツハイマー病である、請求項26に記載の医薬または使用。

20

【請求項30】

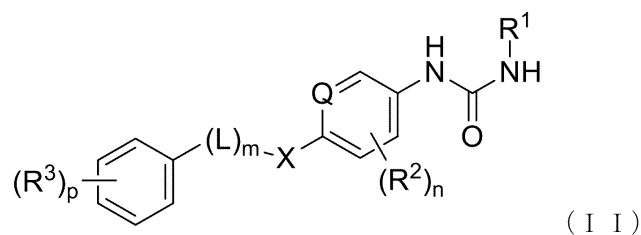
前記疾患が、うつ病である、請求項26に記載の医薬または使用。

【請求項31】

前記疾患が、脊髄損傷、脳卒中、低酸素症、虚血および／または外傷性脳損傷を含む脳損傷からなる群から選択される、請求項26に記載の医薬または使用。

【請求項32】

式II、



30

〔式中、

R¹は、1つ以上のG¹基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上のG²基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

G¹は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ；-N(R^{a1})R^{a2}；4～7員のヘテロシクリル環；C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の2つのG¹基が一緒に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

40

G²は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ；-N(R^{a5})R^{a6}；4～7員のヘテロシクリル環；C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換され、

nは、0、1、または2を表し、

R²は、ハロ；シアノ；-N(R^{a9})R^{a10}；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式IIの化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、=O、ヒドロキシ、C₁₋₂アルコ

50

キシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換され、かつ／または 4～7 員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換され、

Q は、 $-CH-$ を表し、

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0 を表し、

L は、不在であり、

p は、0 を表し、

R^3 は不在であり、

R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、H または C_{1-2} アルキルを表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、H もしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7 員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

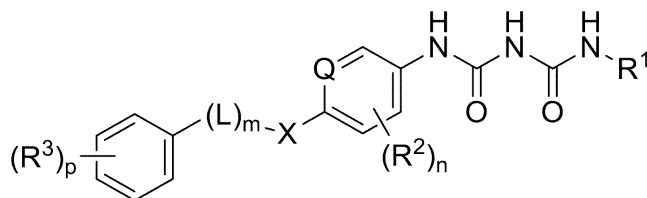
R^2 基はまた、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のうちのいずれか 1 つと一緒に結合して、4～7 員のヘテロシクリル環、または 5～6 員のヘテロアリール環を形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す]

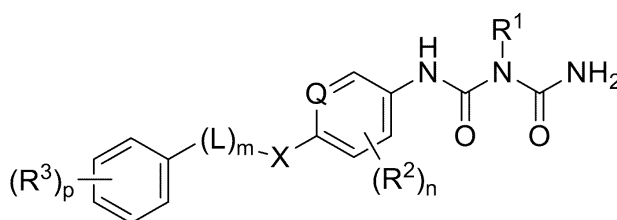
の化合物とエトキシカルボニルイソシアネートとの反応の工程を含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法。

【請求項 33】

式 IX または X III、



(IX)



(X III)

【式中、

R^1 は、1 つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または 1 つ以上の G^2 基で任意に置換された 5～9 員のヘテロアリール基を表し、

G^1 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ；4～7 員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の 2 つの基が、1 つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の 2 つの G^1 基と一緒に結合して、5～6 員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^2 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ；4～7 員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の 2 つの基が、1 つ以上のフルオロ基で任意に置換され、

n は、0、1、または 2 を表し、

R^2 は、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式IXまたはXIIIの化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換され、かつ／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換され、

Qは、 $-CH-$ を表し、

Xは、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

mは、0を表し、

Lは、不在であり、

pは、0を表し、

R^3 は不在であり、

R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-2} アルキルを表し、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、Hもしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

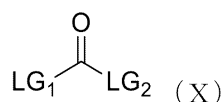
R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

R^2 基はまた、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のうちのいずれか1つと一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環、または5～6員のヘテロアリール環を形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す]

の化合物と、

式X、



〔式中、

LG^1 および LG^2 は、クロロ、メトキシ、エトキシ、および1-イミダゾリルから独立して選択される適切な脱離基を表す]

の化合物との適切な溶媒の存在下での反応の工程を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法。

【請求項34】

(I) 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項11、13、14および16～31のいずれか一項に記載の医薬、または請求項12に記載の薬学的組成物；および

(II) ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防に有用な1つ以上の他の治療薬を含み、

成分(I)および(II)のそれぞれが、任意で、薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と混合して製剤化される、組み合わせ製品。

【請求項35】

(a) 薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と任意に混合されて製剤化された、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項11、13、14および16～31のいずれか一項に記載の医薬、または請求項12に記載の薬学的組成物；および

10

20

30

40

50

(b) 薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と任意に混合されて製剤化された、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防において有用である1つ以上の他の治療薬を含む薬学的組成物

を含み、

成分(a)および(b)が各々、他方と併せて投与するのに好適な形態で提供される、パーツキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト医学における特定の化合物の薬学的使用、そのような化合物を含む薬学的組成物、ならびに新規の薬学的に活性な化合物に関する。特に、本発明は、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための方法におけるこれらの化合物および組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書内の明らかに以前に発行された文書の列挙または考察は、必ずしも、その文書が、先端技術の一部であるか、または一般共通の知識であると認識されるべきではない。

【0003】

神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4/5はすべてニューロトロフィンタンパク質ファミリーに属する。これらのホルモンは、トロポミオシン受容体キナーゼ(Trk)と呼ばれる受容体チロシンキナーゼのクラスを通じて作用する。Trkに結合するリガンドは、キナーゼドメインの受容体の二量体化と自己リン酸化を開始し、受容体のキナーゼ活性を活性化する。これにより、TrkA(または他のTrk受容体のそれらと同等の残基)のTy r 490、Ty r 751、およびTy r 785で受容体がさらにリン酸化される結果をもたらす。このリン酸化は、受容体をSHCアダプタータンパク質1(SHC-1)、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)、およびホスホリパーゼCγ1(PLCγ1)に共役させるアダプター結合部位をもたらす。アダプタータンパク質と受容体の共役は、例えば、神経突起身長および軸索伸長をもたらす、いくつかの異なる細胞事象を引き起こす。これらの受容体、およびそれらのシグナル伝達経路は、脳において、例えば、海馬神経発生、シナプス可塑性、および長期増強、シナプスのレベルでの記憶形成の根底にある提案されたメカニズムの多くの主要なプロセスにおいて極めて重要な役割を果たす。NGF/TrkAとBDNF/TrkB刺激シグナル伝達の両方も、ニューロンの生存と形態形成に必要である。

【0004】

古典的なリガンド結合によるTrk受容体の活性化に加えて、ニューロトロフィンのシグナル伝達を調節できるリガンド非依存性の事象がある。

【0005】

受容体チロシンキナーゼの活性とチロシンホスファターゼの活性のバランスは、リン酸化受容体のレベルを複雑に調節する。したがって、PTP-1Bまたは他のホスファターゼなどのタンパク質チロシンホスファターゼは、ニューロトロフィンのシグナル伝達を増加させ、Trk受容体および受容体チロシンキナーゼの時間的および空間的活性を調節することができる。

【0006】

また、アデノシンおよびアデノシンアゴニストは、アデノシン2A(A2A)受容体を必要とするメカニズムを介して、Trk受容体のリン酸化を媒介することができる。このTrk受容体のリン酸化はリガンド結合とは無関係であり、Trk受容体シグナル伝達の変調がいくつかの異なる機序によって達成できることを示唆している。

【0007】

10

20

30

40

50

成長因子ファミリーの他の主要なメンバーは、線維芽細胞成長因子（F G F 1－2 3）とインスリン成長因子（I G F 1－2）である。F G Fは、それらの受容体（F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、およびF G F R 4）への結合を介して、さまざまな細胞および組織の増殖および分化機序において主要な役割を果たし、血管新生、創傷治癒、胚発生、および様々な内分泌シグナル伝達経路などのプロセスに関与する。一方、I G Fはインスリンと同様の分子構造を持ち、その受容体I G F－1 Rに結合して、小児期の成長に影響を及ぼし、成人でも同化作用を持ち続ける。これらの両方の因子は、アルツハイマー病などの中枢神経系（C N S）の神経変性疾患の病因にも関与している（L i J Sら、M e d H y p o t h e s e s、2 0 1 3 A p r. 8 0（4）、3 4 1－4、およびG a s p a r i n iら、T r e n d s N e u r o s c i. 2 0 0 3 A u g. 2 6（8）：4 0 4－6）。

【0008】

シナプス喪失と海馬体積の減少は、脳のアルツハイマー病の病理学的兆候であり、多くの研究は、シナプス喪失が疾患の認知機能低下の最良の神経解剖学的指標であることを示唆している。前脳基底部コリン作動性ニューロン（B F C N）は、A Dの病理に対して特に脆弱であると思われるニューロンの亜集団である。これらのニューロンの機能不全は、皮質および海馬の神経支配の深刻な喪失を引き起こし、A Dのコリン作動系の機能不全の原因となり得る（B a r t u s R T E x p N e u r o l 2 0 0 0；1 6 3：4 9 5－5 2 9）。疾患の重度の皮質コリン作動性障害には、コリンアセチルトランスフェラーゼ（C h A T）およびアセチルコリンエステラーゼ（A C h E）活性の喪失も含まれる。前脳基底部コリン作動系はN G Fに依存しており、コリン作動性前脳基底核ニューロンは、N G Fの受容体、すなわちT r k Aを発現する主要な細胞群である。コリン作動性ニューロンの生存と機能におけるN G Fの役割は十分に確立されているが、研究では、この系によって媒介される神経保護／神経回復効果も示されており、例えば、動物において軸索切断されたコリン作動性突起は、T r k A活性化により救出可能であることが示されている（L u c i d i－P h i l l i p i C A、N e u r o n.、1 9 9 6、1 6（3）：6 5 3－6 6 3）。

【0009】

A D患者の脳の初期の形態学的変化は、海馬の体積の減少である。B D N F／T r k B刺激シグナル伝達は、特に海馬ニューロンの生存と形態形成に必要であることが以前に示されている。さらに、B D N Fがニューロンの可塑性と長期増強（L T P）に重要な役割を果たすことは広く受け入れられている。確かに、増え続けている実験的証拠は、増加したB D N Fシグナル伝達が潜在的にA Dの認知を改善できることを示唆している。アミロイドとタウの病理、すなわちA Dの主要な神経病理学的特徴を発現するA Dのトリプルトランスジェニックマウスモデルの脳への幹細胞の移植により、認知が改善される結果をもたらす（B l u r t o n－J o n e s M、P N A S、2 0 0 9、1 0 6（3 2）：p. 1 3 5 9 4－1 3 5 9 9）。機能獲得の研究では、組換えB D N Fが神経幹細胞（N S C）移植の有益な効果を模倣することが示されているため、この効果はB D N Fによって媒介される。さらに、機能喪失の研究は、N S C由来のB D N Fの枯渇が認知の改善または海馬シナプス密度の回復に失敗することを示している。

【0010】

T r k A／N G FおよびT r k B／B D N Fシステムの強力な神経保護作用と神経回復作用を考えると、ニューロトロフィンシグナル伝達の小分子の正のモジュレーターは、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、H I V認知症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症および他の運動ニューロン疾患、レット症候群、てんかん、パーキンソン病および他のパーキンソン病様障害を含むがこれらに限定されない神経変性を伴う多くの疾患の治療に有用である可能性がある。モジュレーターは、多発性硬化症を含むがこれに限定されない脱髄性疾患など、神経再生の増強が有益である疾患の治療にも使用できる。モジュレーターは、脊髄損傷、脳卒中、低酸素、虚血、外傷性脳損傷を含む脳損傷などの損傷の前または後の神経保護のためにも使用できる。さらに、シナプス可塑性に

おけるこれらのニューロトロフィン系の重要な役割は、学習と記憶のプロセスを仲介すると考えられており、軽度の認知障害、認知症（血管性および変性性の混合型の認知症、初老性認知症、老人性認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺または皮質基底核変性症を含む）および統合失調症における認知機能障害などを含むがこれらに限定されない、認知機能が障害されている疾患にもモジュレーターを使用できることを示唆している。

【0011】

最近のデータは、NGF/TrkAおよびBDNF/TrkB系が、メタボトロフィンとして機能する、すなわち、心血管代謝の恒常性（グルコースおよび脂質代謝、ならびにエネルギーバランス、心臓保護、および創傷治癒）の維持に関与し得ることも示唆している（Chaldakov G, Arch Ital Biol. 2011 Jun. 149 (2): 257-63）。実際、BDNFとその受容体であるTrkBをコードする遺伝子の変異は、ヒトに重度の肥満を引き起こすことが示されている（Yeo, GSら、Nat. Neurosci. 2004、7、1187-1189）。したがって、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの適応症も、NGF/TrkAおよびBDNF/TrkB指向療法から恩恵を受けることができる。

【0012】

ニューロトロフィンシグナル伝達に関してもう1つ興味深い領域は、精神神経性障害である（Castren Eら、Neurobiol Dis. 2016 Jul 15、30169-3）。例えば、うつ病の患者は血清BDNFレベルが低下しており、回復が成功した後に回復することが研究で明らかになっている（Shimizuら、2003、Senら、2008）。さらに、いくつかの研究は、さまざまな抗うつ薬による長期治療が大脳皮質および海馬のBDNF mRNAおよびタンパク質レベルを増加させることを示している（Calabreseら、Psychopharmacology、2011、215、pp. 267-275）。また、脳へのBDNFの局所投与は、うつ病のような行動を減らし、抗うつ薬の効果を模倣することが示されている（Hosshawら、Brain Res.、2005、1037、pp. 204-208）。特に、BDNFの役割はうつ病に限定されていないようである。それはまた、不安や統合失調症などの他の疾患にも関係している（Castren E., Handb. Exp. Pharmacol.、2014、220、pp. 461-479）。これらのデータは、NGF/TrkAやBDNF/TrkBなどのニューロトロフィン系を標的とする療法が、うつ病、統合失調症、不安を含むがこれらに限定されない幾つかの神経精神障害に治療効果を有し得ることを示唆している。

【0013】

NGFとBDNFが神経の恒常性において神経保護効果と神経修復効果と組み合わせて重要な役割を果たすという発見により、これらの経路は、中枢神経系および末梢神経系の疾患の治療のための薬物介入の候補として非常に適したものとなる。ただし、BDNFとNGFは、それらの薬物動態特性、投与の難しさ、および血液脳関門を通過する能力が限られているため、理想的な薬剤候補とはならない。これにより、NGFまたはBDNFのペプチド、環化ペプチド、ペプチド模倣物、小分子アゴニストまたは選択的モジュレーターを同定するいくつかの試みが行われた。ガンボジックアミド（およびその類似体）、デオキシゲドニン、および7, 8-ジヒドロキシフラボンなどのいくつかの天然物は、TrkAまたはTrkBアゴニストとして作用することが実証されている。さらに、三環系抑制剤であるアミトリプチリンは、TrkAおよびTrkBアゴニストであることも示されている。しかしながら、現在市場に出ている特定のTrkAまたはTrkBアゴニストはない。したがって、神経障害および非神経障害の両方の治療のために、TrkC、FGFR1および/またはIGF1R、および任意で他の受容体チロシンキナーゼと組み合わせ、TrkAおよび/またはTrkB受容体を刺激または調節する能力を有する小分子化合物に対する必要性が当技術分野では満たされていない。効力が改善され、TrkAおよび/またはTrkB受容体への選択性が改善された化合物が依然として必要とされている。

【0014】

BDNF生成は、BDNF遺伝子(rs6265)内の多型によって影響を受ける可能性があり、コドン66でバリン(Val)からメチオニン(Met)への置換(Val66Met)を引き起こす。この多型は、白人の約30%、アジアの人口では最大70%に見られる。1つまたは2つのMet対立遺伝子の存在は、対象のBDNF産生の低下に関連している。このBDNF産生の低下は、認知機能の低下と海馬の体積の減少につながる可能性がある。

【0015】

Bootsら(Neurology、2017、88、1-9)による研究では、散発的なアルツハイマー病に罹患し、BDNF Met対立遺伝子を保有する対象は、非キャリアよりもエピソード記憶および実行機能が急激に低下することが実証された。家族性アルツハイマー病のVal66Met患者では、記憶力の低下と海馬機能の低下も観察されている(Limら、Brain、2016、139(10)、2766-2777)。同じ研究はまた、この患者群の脳脊髄液中のタウタンパク質およびリン酸化タウタンパク質の増加を示した。前臨床または臨床アルツハイマー病を伴う対象における記憶の低下は、アミロイド斑の負荷が増大することにより悪化し、したがって、Val66Met多型を有する患者のBDNFの効果を増強することにより、疾患のさまざまな段階でアルツハイマー病を治療することが可能であることを示唆している。このような治療は、神経保護と認知機能の向上につながる可能性がある。

【0016】

したがって、一般に、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患、特にアルツハイマー病などの神経変性疾患の治療および／または予防に有用な代替および／またはより効果的な化合物が依然として必要である。

【0017】

トルトラズリル(1-メチル-3-(3-メチル-4-{4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ}フェニル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン; Baycox(登録商標))は、イソスポリア症、トキソプラズマ症、ネオスポロラ症、およびウマ原虫性髄膜脳炎などのコクシジウム感染症を治療するために獣医学で使用されるトリアジン系の抗原虫性化合物である。

【0018】

Suzukiらによる最近の研究(FEBS Open Bio 2016、6 461-468)では、トルトラズリルがβ-アミロイドオリゴマーのエフリンB型受容体2(EphB2; 記憶および学習機能の役割を果たすと理解されている受容体)への結合を30%阻害することが報告された。しかし、この受容体での選択性の欠如のため、それは、アルツハイマー病の治療のための潜在的な候補化合物としてさらなる研究のために選択されなかった。

【0019】

他のフェニル-1,3,5-トリアジン誘導体は、第US3,933,814号、第SE402103号、第DE3408768A1号、第EP0081142A2号および第279219A1号などのいくつかの古い特許文書において、獣医学における同様の使用について開示されている。これらの文書のいずれかに開示されている化合物のいずれかが、それ自体がヒト患者の治療に使用される可能性があるという示唆はなく、その化合物が、アルツハイマー病などのニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防において有用である可能性があることは確かではない。

【0020】

現在、驚くべきことに、特定の4-置換フェニル-1,3,5-トリアジン誘導体は、Trk受容体(TrkA、TrkBおよびTrkCを含む)およびIGF1Rおよび／またはFGFR1などの受容体チロシンキナーゼの正のモジュレーターであり、したがって、アルツハイマー病などのニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝

10

20

30

40

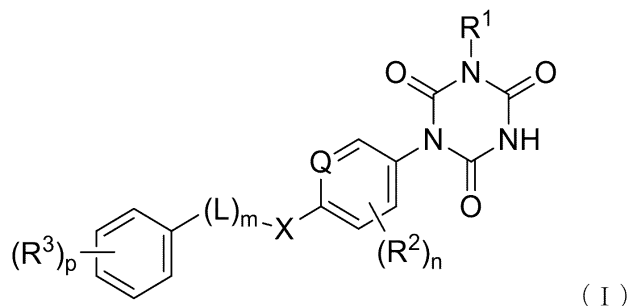
50

達障害を特徴とする疾患の治療のためにそれらに有用性を付与する特性を有することが見出された。それらの作用様式の結果として、化合物は、アルツハイマー病などの障害、例えば、脳由来神経栄養因子（BDNF）遺伝子に Val 66 Met 変異を有する患者での使用のための治療薬として特に適していると考えられている。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明によれば、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための方法における使用のための、式 I の化合物であって、



式中、

R^1 は、メチル；1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上の G^2 基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

G^1 は、ハロ；1つ以上の G^{a1} 基で任意に置換されたフェニル；1つ以上の G^{a2} 基で任意に置換されたフェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ； $-C(O)N(R^{a3})R^{a4}$ 、1つ以上の G^{a3} 基で任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環；1つ以上の G^{a4} 基で任意に置換された5～6員のヘテロアリール基； C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されてもよく、または任意の2つの G^1 基が一緒に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、これは、1つ以上の G^{a5} 基で任意に置換されてもよく、

G^2 は、ハロ；1つ以上の G^{a6} 基で任意に置換されたフェニル；1つ以上の G^{a7} 基で任意に置換されたフェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ； $-C(O)N(R^{a7})R^{a8}$ ；1つ以上の G^{a8} 基で任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は1つ以上のフルオロ基で任意に置換されてもよく、

n は、0、1、または2を表し、

R^2 は、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；1つ以上の G^{a9} 基で任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環；もしくは1つ以上の G^{a10} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、後者の2つの基（すなわち、任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環および任意に置換されたフェニル基）は、式 I の化合物中の関連するフェニル基に O 原子を介して任意に結合されており；または C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、もしくは $-S(O)_q C_{1-6}$ アルキル基を表し、後者の3つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換されてもよく、および／もしくは1つ以上の G^{a11} 基で任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環で任意に置換されており；または1つ以上の G^{a12} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、

q は、0、1、または2を表し、

Q は、 $-N-$ または $-CH-$ を表し、

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0または1を表し、

L は、 $-C(R^7)R^8-$ を表し、

p は、0～1を表し、

R^3 はハロ；ヒドロキシ；シアノ；または C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシを表し、各アルキル基もしくはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して H または C_{1-2} アルキルを表し、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して H もしくは C_{1-3} アルキルを表し、または R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a3} および R^{a4} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a7} および R^{a8} 、 R^{a9} および R^{a10} 、ならびに R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7 員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^{a1} 、 G^{a2} 、 G^{a4} 、 G^{a6} 、 G^{a7} 、 G^{a10} 、および G^{a12} はそれぞれ独立して、 C_{1-2} アルキルまたはハロを表し、

G^{a3} 、 G^{a5} 、 G^{a8} 、 G^{a9} 、および G^{a11} はそれぞれ独立して、 C_{1-2} アルキル、ハロまたは =O を表し、

R^2 基は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のいずれか 1つと一緒に結合して、4～7 員のヘテロシクリル環、または 5～6 員のヘテロアリールを形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される 1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す、

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0022】

言及され得る式 I の化合物は、 G^1 が、ハロ；1つ以上の G^{a1} 基で任意に置換されたフェニル；1つ以上の G^{a2} 基で任意に置換されたフェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ； $-C(O)N(R^{a3})R^{a4}$ 、1つ以上の G^{a3} 基で任意に置換された 4～7 員のヘテロシクリル環；1つ以上の G^{a4} 基で任意に置換された 5～6 員のヘテロアリール基； C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の 2つの基は 1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されてもよく、または任意の 2つの G^1 基と一緒に結合して、5～6 員のヘテロシクリル環を形成してもよく、これは、1つ以上の G^{a5} 基で任意に置換されてもよく、

G^{a1} 、 G^{a2} および G^{a4} がそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、またはクロロを表し、

G^{a3} および G^{a5} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、クロロまたは =O を表す、ものを含む。

【0023】

言及され得る式 I のさらなる化合物は、 G^1 が、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ；4～7 員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の 2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の 2つの G^1 基と一緒に結合して、5～6 員のヘテロシクリル環を形成してもよい、ものを含む。

【0024】

言及され得る式 I の化合物は、 G^2 が、ハロ；1つ以上の G^{a6} 基で任意に置換されたフェニル；1つ以上の G^{a7} 基で任意に置換されたフェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ； $-C(O)N(R^{a7})R^{a8}$ 、1つ以上の G^{a8} 基で任意に置換された 4～7 員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の 2つの基は 1つ以上のフルオロ基で任意に置換されてもよく、

G^{a6} 、 G^{a7} および G^{a4} がそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、またはクロロを表し、

G^{a8} が、メチル、エチル、フルオロ、クロロまたは =O を表す、ものを含む。

【0025】

言及され得る式 I のさらなる特定の化合物は、 G^2 が、ハロ；フェニル；フェノキシ；

シアノ； $-N(R^{a3})R^{a4}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されている、ものを含む。

【0026】

言及され得る本発明の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；1つ以上の G^{a9} 基で任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環；もしくは1つ以上の G^{a10} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、後者の2つの基（すなわち、任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環および任意に置換されたフェニル基）は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、もしくは $-S(O)_qC_{1-6}$ アルキル基を表し、後者の3つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換されてもよく、および／もしくは1つ以上の G^{a11} 基で任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環で任意に置換されており；または1つ以上の G^{a12} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、

G^{a9} および G^{a11} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、クロロまたは $=O$ を表し、

G^{a10} および G^{a12} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、クロロを表し、 q が、0または2を表す、ものを含む。

【0027】

言及され得る本発明の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；1つ以上の G^{a9} 基で任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環；もしくは1つ以上の G^{a10} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、後者の2つの基（すなわち、任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環および任意に置換されたフェニル基）は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または C_{1-6} アルキル基、もしくは C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換されてもよく、および／もしくは1つ以上の G^{a11} 基で任意に置換された4～7員ヘテロシクリル環で任意に置換されており；または1つ以上の G^{a12} 基で任意に置換されたフェニル基を表し、および

G^{a9} および G^{a11} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、クロロまたは $=O$ を表し、

G^{a10} および G^{a12} はそれぞれ独立して、メチル、エチル、フルオロ、クロロを表す、ものを含む。

【0028】

言及され得る式Iのより特定の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；または、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換されるか、および／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換されている、ものを含む。

【0029】

したがって、言及され得る式Iの化合物には、 Q が $-CH-$ を表すものが含まれる。

【0030】

疑義を避けるためであるが、 Q が $-CH-$ を表す場合、その位置は、本明細書で定義された R^2 基で任意に置換され得る（すなわち、 Q は、 $-CH-$ または $-CR^2-$ を表してもよい）。

【0031】

言及され得る式Iの他の化合物には、 Q が $-N-$ を表すものが含まれる。

【0032】

10

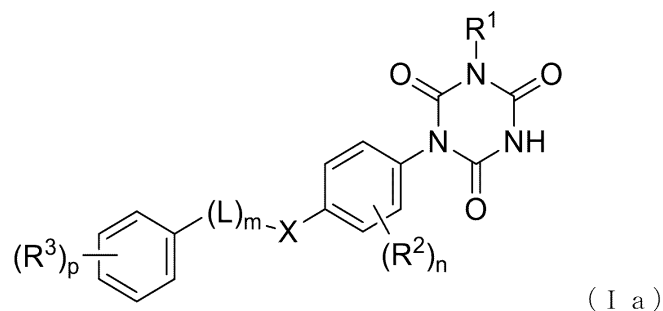
20

30

40

50

さらに、式 I の化合物が提供され、ここで、式 I の化合物は、式 I a の化合物であって、



10

式中、

R^1 は、メチル；1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上の G^2 基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

G^1 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a1})R^{a2}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されているか、または任意の2つの G^1 基が一緒に結合して、5～6員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

G^2 は、ハロ；フェニル；フェノキシ；シアノ； $-N(R^{a5})R^{a6}$ ；4～7員のヘテロシクリル環； C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、後者の2つの基が、1つ以上のフルオロ原子で任意に置換されており、

20

n は、0、1、または2を表し、

R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式 I の化合物中の前記関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシもしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換されるか、および／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換されており、

X は、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^6)-$ を表し、

m は、0または1を表し、

30

L は、 $-C(R^7)R^8-$ を表し、

p は、0～1を表し、

R^3 はハロ；ヒドロキシ；シアノ；または C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシを表し、各アルキル基もしくはアルコキシ基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換されており、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立してHまたは C_{1-2} アルキルを表し、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、および R^{a12} は、それぞれ独立して、Hもしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、 R^{a9} および R^{a10} 、 R^{a11} および R^{a12} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよく、

40

R^2 基は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のうちのいずれか1つと一緒に結合して、4～7員（好ましくは、5～6員）のヘテロシクリル環、または5～6員（好ましくは、5員）のヘテロアリールを形成してもよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、 G^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されており、

G^3 は、ハロ、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表す、

式 I a の化合物およびその薬学的に許容される塩であり、

および任意に、アジュバント、希釈剤または担体などの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤。

【0033】

50

ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防のための方法において使用するための、言及され得る式 I a の化合物を含む式 I の化合物は、

R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、前記式 I の化合物中の前記関連するフェニル基に O 原子を介して任意に結合されており； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、ヒドロキシ、または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換されるか、および／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換されており、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a9} 、および R^{a10} は、それぞれ独立して、H もしくは C_{1-3} アルキルを表し、または

or

R^{a1} および R^{a2} 、 R^{a5} および R^{a6} 、ならびに R^{a9} および R^{a10} は、独立して、それらが結合している原子と共に、一緒に結合して、4～7員のヘテロシクリル環を形成してもよい、

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0034】

疑義を避けるためであるが、当業者は、特定の基が本明細書において浮動結合を介して環系に結合している（すなわち、結合は、環内の特定の原子に結合しているものとして示されていない）ものとして示されている場合、関連する基は、関連する環系（つまり、浮動結合が終了する環）内の任意の適切な原子に結合できる。

【0035】

当業者は、 R^2 基が R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 のいずれか1つと一緒に結合して4～7員の複素環または5～6員のヘテロアリアル環を形成する場合に、この環は、 R^2 が結合しているベンゼン環に縮合する（すなわち、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル環はベンゼン環と組み合わせて、8～11員（例えば、9員）のヘテロアリアル基を構成する）ことを理解するであろう。

【0036】

R^1 がメチルを表し、m が0であり、かつ

(i) X が O または S を表す場合、n および p は、両方が0を表すものではなく、

(ii) X が O を表し、かつ

● R^2 が、トリアジン環に対して3位にある単一のフルオロ基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の前記結合点に対して4位にある単一の $-CF_3$ 基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのクロロ基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一の $-OCF_3$ もしくはシアノ基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位にある単一のクロロ基を表す場合、

(a) p は、0を表すものではない、もしくは

(b) p が1を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にあるクロロ基を表すものではない、のいずれかであり、

● n が0を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のフルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、シアノもしくはメチル基、または3位にあるクロロ基を表すものではなく、

(iii) X が S を表し、かつ

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのクロロ原子を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して2位にある単一のエチル基、3位または4位にある単一のエトキシ基、または4位にある単一のクロロ、ブromo、シアノ、 $-CF_3$ もしくは tert-ブチル基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのメチル基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のクロロもしくはブromo基を表す

10

20

30

40

50

ものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して2位および5位にある2つのメチル基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のメチルもしくはtert-ブチル基を表すものではなく、

● n が0を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のクロロ、メチル、シアノ、もしくはtert-ブチル基を表すものではない、という条件での、本明細書で前記のように定義された式I aの化合物を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される。

【0037】

R^1 がメチルを表し、 m が0であり、かつ

(iv) X がOまたはSを表す場合、 n および p は、両方が0を表すものではなく、

(v) X がOを表し、かつ

● R^2 が、トリアジン環に対して3位にある単一のフルオロ基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の前記結合点に対して4位にある単一の $-CF_3$ 基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのクロロ基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一の $-OCF_3$ を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位にある単一のクロロ基を表す場合、

(c) p は、0を表すものではない、もしくは

(d) p が1を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にあるクロロ基を表すものではない、のいずれかであり、

● n が0を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のフルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、シアノもしくはメチル基、または3位にあるクロロ基を表すものではなく、

(vi) X がSを表し、かつ

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのクロロ原子を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して2位にある単一のエチル基、3位または4位にある単一のエトキシ基、または4位にある単一のクロロ、ブromo、シアノ、 $-CF_3$ もしくはtert-ブチル基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して3位および5位にある2つのメチル基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のクロロもしくはブromo基を表すものではなく、

● R^2 が、トリアジン環に対して2位および5位にある2つのメチル基を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のメチルもしくはtert-ブチル基を表すものではなく、

● n が0を表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のクロロ、メチル、もしくはtert-ブチル基を表すものではない、という条件での、本明細書で前記のように定義された式I aの化合物を含む式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される。

【0038】

当業者は、本明細書で使用される場合、ベンゼン環の結合点への言及は、関連する置換基が式Iの化合物で定義された関連する必須構造特徴に結合するベンゼン環の結合点を指すことを理解するであろう。 R^3 が結合しているベンゼン環の場合、ベンゼン環の結合点は、 X 基または存在する場合はL基に結合している原子を指す。

【0039】

トリアジン環に対する R^2 置換基の位置への言及は、ベンゼン環（すなわち、ベンゼン環が結合している原子）の式Iの化合物における必須の1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリオン環に対する結合点に対する関連する置換基の位置を指すと理解され得る。

【0040】

上記で提供された定義のいずれかで定義された式I aの化合物を含む式Iの化合物（その薬学的に許容される塩を含む）は、以下集合的に「本発明の化合物」と呼ばれる。

10

20

30

40

50

【0041】

言及され得る式I aの化合物（すなわち、本発明の化合物）を含む式Iの化合物は、式中、 R^1 がメチルを表す場合に、

(i) n および p の両方は、0を表すものではなく、

(ii) X がOを表す場合、

R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のフルオロ、クロロ、メチル、シアノ、 $-CF_3$ 、もしくは $-OCF_3$ 基、または3位にある単一のクロロ基を表すものではなく；あるいは

R^2 は、トリアジン環に対して3位にある単一のクロロ基を表すものではなく、

(iii) X がSを表す場合、 R^3 は、ベンゼン環の結合点に対して4位にある単一のクロロ、ブromo、 $-CF_3$ 、シアノ、メチル、エトキシ、またはtert-ブチル基、3位にある単一のエトキシ基、または2位にある単一のエチル基を表すものではない、化合物およびその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0042】

本発明の特定の化合物は、新規であり、かつ／または以前にヒト医学で使用されておらず、したがって、本発明のさらなる一実施形態では、本明細書で定義された式I aの化合物を含む式Iの化合物が提供される。

【0043】

ヒトの医療においておよび／または医薬品として使用されるための、式I aの化合物を含む式Iの化合物がさらに提供される。

20

【0044】

疑義を避けるためであるが、当業者は、明細書中での本発明の特定の態様の化合物（例えば、前記で定義したような式Iの化合物を指す本発明の任意の態様）への言及は、その全ての実施形態および特定の特徴への言及を含み、その実施形態および特定の特徴を組み合わせ、さらなる実施形態が形成されてもよいことを理解するだろう。

【0045】

他に示されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0046】

薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態と、1当量以上の適切な酸または塩基とを、任意選択的に溶媒中、または塩が不溶である媒体中で反応させ、次いで、標準的な技法を使用して（例えば、真空下、凍結乾燥または濾過によって）、該溶媒または該媒体を除去することによって形成されてもよい。塩はまた、例えば、適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することなどによって、当業者に知られている技術を用いて、調製されてもよい。

30

【0047】

言及され得る特定の酸付加塩としては、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カプロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩またはテレフタル酸塩）、ハロゲン塩（例えば、 HCl 、 HBr および HI 塩などを含む塩化物塩、臭化物塩またはヨウ化物塩）、スルホネート塩（例えば、ベンゼンスルホネート塩、メチルー、ブromoー、またはクロロベンゼンスルホネート塩、キシレンスルホネート塩、メタンスルホネート塩、エタ

40

50

ンスルホネート塩、プロパンスルホネート塩、ヒドロキシエタンスルホネート塩、1-もしくは2-ナフタレンスルホネート塩、または1,5-ナフタレンジスルホネート塩)、または硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、または硝酸塩などが含まれる。

【0048】

言及され得る特定の塩基付加塩には、アルカリ金属(Na塩およびK塩など)、アルカリ土類金属(Mg塩およびCa塩など)、または他の金属(AlおよびZn塩など)、有機塩基(ベンザチン、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、トリエタノールアミン、トロメタミン、プロカイン、およびリジンなど)、ならびに無機塩基(アンモニアおよび水酸化アルミニウムなど)と共に形成される塩が含まれる。より具体的には、言及され得る塩基付加塩には、Mg塩、Ca塩が含まれ、また最も具体的には、K塩およびNa塩が含まれる。

10

【0049】

疑義を避けるためであるが、本発明の化合物は固体として存在してもよく、したがって、本発明の範囲は、その全ての非晶質、結晶および部分結晶形を含み、油として存在してもよい。本発明の化合物が結晶および部分結晶形で存在する場合、このような形態は溶媒和物を含んでもよく、これも本発明の範囲に含まれる。

【0050】

疑義を避けるためであるが、本発明の化合物は、溶液中(すなわち、適切な溶媒中の溶液中)にも存在し得る。例えば、本発明の化合物は水溶液中に存在してもよく、その場合、本発明の化合物はその水和物の形態で存在してもよい。

20

【0051】

本発明の化合物は、二重結合を含んでいてもよく、したがって、別記されない限り、各個々の二重結合についてE(entgegen)およびZ(zusammen)幾何異性体として存在してもよい。別に特定されない限り、そのような異性体およびそれらの混合物の全ては、本発明の範囲内に含まれる。

【0052】

本発明の化合物は、互変異性を示してもよい。全ての互変異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる(特にその単離を可能とするのに十分な安定性を有するもの)。

30

【0053】

本発明の化合物はまた、1個以上の不斉炭素原子を含有していてもよく、したがって、光学異性および/またはジアステレオ異性を示してもよい(すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー形態で存在する)。ジアステレオ異性体は、慣用的な技法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化を用いて分離されてもよい。種々の立体異性体(すなわちエナンチオマー)は、慣用的な、例えば、分別結晶化またはHPLCなどの技法を用いて、化合物のラセミ混合物または他の混合物を分離することによって単離されてもよい。代替的には、所望のエナンチオマーまたはジアステレオマーは、適切な光学活性をもつ出発物質から、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下で(すなわち、「キラルプール」法)、適切な出発物質とその後適切な段階で除去され得る「キラル補助剤」との反応により、誘導体化(すなわち、動的分解を含む分解、例えば、ホモキラル酸で処理した後、ジアステレオマー誘導体をクロマトグラフィーなどの慣用的手段によって分離する)により、または適切なキラル試薬またはキラル触媒と反応させることにより、得られてもよく、これらの方法およびプロセスの全ては当業者に知られた全ての条件下で行われることができる。別に特定されない限り、全ての立体異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0054】

別記されない限り、本明細書で定義された C_{1-z} アルキル基、および C_{1-z} アルコキシ基のアルキル部分(式中、両方の場合において、 z は範囲の上限である)は、直鎖であってもよく、または十分な数(すなわち、適切な場合、最低2個または3個)の炭素原子

50

が存在する場合、分岐鎖状および／または環状であってもよい（したがって、 C_3-z シクロアルキル基を形成する）。十分な数（すなわち、最低 4 個）の炭素原子が存在する場合、そのような基は部分的に環状であってもよい（したがって、 C_4-z 部分的シクロアルキル基を形成する）。例えば、言及され得るシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。同様に、言及され得る部分環状アルキル基（「部分シクロアルキル」基と呼ばれることもある）には、シクロプロピルメチルが含まれる。十分な数の炭素原子が存在する場合、そのような基は、多環式（例えば、二環式もしくは三環式）またはスピロ環式であってもよい。疑義を避けるためであるが、言及され得る特定のアルキル基には、直鎖（すなわち、分岐および／または環状ではない）アルキル基が含まれる。

10

【0055】

疑義を避けるためであるが、本明細書に記載のアルキルおよびアルコキシは、リンカー基（すなわち、記載の化合物の 2 つ以上の部分を結合する基）としても機能してもよく、この場合、このような基は「アルキレン」、「オキシアルキレン」などと呼ばれてもよい。

【0056】

疑義を避けるためであるが、本明細書中で使用される場合、ヘテロ原子への言及は、当業者に理解されるようにそれらの通常の意味をとり得る。言及され得る特定のヘテロ原子には、リン、セレン、テルル、シリコン、ホウ素、酸素、窒素および硫黄（例えば、酸素および窒素などの酸素、窒素および硫黄）が含まれる。

【0057】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」環または基という用語は、非芳香族単環式および多環式（例えば、二環式）複素環式環または基（十分な数の原子を含む場合は、これらの基は架橋されていてもよい）を指し、少なくとも 1 つ（例えば、1～4 つ）の環系の原子は炭素以外（すなわち、ヘテロ原子）であり、その中で、環系の原子の総数は、本明細書で先に特定されたとおりである。さらに、そのようなヘテロシクリル基は、飽和であって、ヘテロシクロアルキルを形成するか、あるいは 1 つ以上の炭素-炭素または可能な場合は炭素-ヘテロ原子もしくはヘテロ原子-ヘテロ原子の二重および／または三重結合を含有する不飽和であって、例えば、 C_{2-z} （例えば、 C_{4-z} ）ヘテロシクロアルケニル（式中、 z は範囲の上限である）または C_{7-z} ヘテロシクロアルキニル基を形成してもよい。

20

30

【0058】

疑義を避けるためであるが、当業者は、本発明の化合物の一部を形成し得るヘテロシクリル基が、当業者に知られているように、化学的に得られるものであることを理解するであろう。7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、2,3-ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル（2,5-ジヒドロピロリルを含む）、ジオキサニル（1,3-ジオキサニルを含む）、ジオキサニル（1,3-ジオキサニルおよび 1,4-ジオキサニルを含む）、ジチアニル（1,4-ジチアニルを含む）、ジチオラニル（1,3-ジチオラニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル（1,2,3,4-テトラヒドロピリジニルおよび 1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルなど）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（1,3,5-トリチアニルを含む）、トロパニル等などの様々なヘテロシクリル基が当業者に周知である。

40

【0059】

50

ヘテロアリール基上の置換基は、適切な場合、ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子上に位置してもよい。さらに、置換基が別の環状化合物である場合、環状化合物は、ヘテロシクリル基上の単一の原子を介して結合して、スピロ環状化合物を形成してもよい。ヘテロアリール基の結合点は、（適切な場合）さらなるヘテロ原子（窒素原子など）、または環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を含む、環系内の任意の適切な原子を介してもよい。ヘテロシクリル基は、当業者に知られているように、N-またはS-酸化型であってもよい。

【0060】

疑義を避けるためであるが、本明細書で利用され得るような多環式（例えば、二環式または三環式）基（例えば、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル基（例えば、ヘテロシクリル）の文脈で使用する）への任意の言及は、そのような環を非環状の鎖（すなわち、直鎖または分岐鎖）に変換するために少なくとも2つの切断が必要とされ得る環系を指し、そのような切断の最小の数は、定義された環の数に対応する（例えば、二環式という用語は、その環を直鎖に変換するために最低2つの切断が必要とされ得ることを示してもよい）。疑義を避けるためであるが、二環式という用語は（例えば、アルキル基の文脈で使用される場合）、2環系の第2の環が第1の環の2つの隣接する原子の間に形成されている基；非隣接原子がアルキル（2つの部分を連結する場合、アルキレンと呼ばれることもある）基（1つ以上のヘテロ原子を任意に含有する）によって連結される基であって、ブリッジと呼ばれることもある基；または第2の環が単一の原子に結合している基であって、スピロ化合物と呼ばれることもある基、を指すことができる。

【0061】

言及され得る特定のヘテロシクリル基には、ピペリジニル（例えば、ピペリジン-1-イル）、オクタヒドロ-1H-イソインドリル（例えば、オクタヒドロ-1H-イソインドール-2-イル）、アゼチジニル（例えば、アゼチジン-1-イル）、オキセタニル（例えば、オキセタン-3-イル）、モルホリニル（例えば、モルホリン-4-イル）、ピペラジニル（例えば、ピペラジン-1-イルもしくはピペラジン-4-イル）、アゼパニル（例えば、アゼパン-1-イル）、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン-2-イル）、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-1-イル）、およびジアゼパニル（例えば、1,4-ジアゼパン-1-イル）が含まれる。

【0062】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」（ヘテロ芳香族とも呼ばれることもある）への言及は、1つ以上のヘテロ原子（酸素、窒素および／または硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子など）を含有するヘテロ芳香族基を指してもよい。そのようなヘテロアリール基は、1つ、2つ、または3つの環を含むことができ、そのうちの少なくとも1つは芳香族である（その芳香環（複数可）は、1つ以上のヘテロ原子を含んでも含まなくてもよい）。ヘテロアリール／ヘテロ芳香族基上の置換基は、適切な場合、ヘテロ原子を含む環系内の任意の適切な原子上に（例えば、適切なN原子上に）位置してもよい。

【0063】

ヘテロアリール／ヘテロ芳香族基の結合点は、（適切な場合）ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子を介していてもよい。二環式ヘテロアリール／ヘテロ芳香族基は、1つ以上のさらなる芳香族または非芳香族複素環に縮合したベンゼン環を含むことができ、その場合、多環式ヘテロアリール／ヘテロ芳香族基の結合点は、ベンゼン環またはヘテロアリール／ヘテロ芳香族またはヘテロシクリル環を含む任意の環を介していてもよい。

【0064】

疑義を避けるためであるが、当業者は、本発明の化合物の一部を形成し得るヘテロアリール基が、当業者に知られているように、化学的に得られるものであることを理解するであろう。様々なヘテロアリール基、例えば、ピリジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾチアゾリル、チエノチオフェニル、ピリミジニル、フロピリジニル

、インドリル、アザインドリル、ピラジニル、ピラゾロピリミジニル、インダゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、およびプリニルなどが、当業者に周知であろう。

【0065】

疑義を避けるためであるが、ヘテロアリール／ヘテロ芳香族基の酸化物（例えば、N-オキシド）も本発明の範囲内に含まれる。

【0066】

上記のように、ヘテロアリールには、一方の環が芳香族である（他方が芳香族であってもなくてもよい）多環式（例えば二環式）基が含まれる。したがって、言及され得る他のヘテロアリール基には、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール、3, 4-ジヒドロベンゾ[1, 4]オキサジニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インドリニル、5H, 6H, 7H-ピロロ[1, 2-b]ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、チオクロマニルなどの基が含まれる。

【0067】

芳香族基は、芳香族性を可能にする適切な数の二重結合をその中に含む環状基として表すことができる。

【0068】

本発明はまた、1つ以上の原子が、通常自然界で見出される（または自然界で最も豊富に存在するものの）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実はあるが、本明細書に記載されたものと同一である、同位体標識された本発明の化合物も包含する。本明細書で特定される任意の特定の原子または元素の全ての同位体は、本発明の化合物の範囲内であると考えられる。したがって、本発明の化合物は、重水素化合物、すなわち1個以上の水素原子が水素同位体重水素で置き換えられた化合物も含む。

【0069】

疑義を避けるためであるが、本発明の化合物中の2個以上の置換基の同一性が同じであり得る場合、それぞれの置換基の実際の同一性は決して相互に依存しない。例えば、2つ以上のハロ基が存在する状況では、それらの基は同じであっても異なってもよい（例えば、2つのクロロ基、またはフルオロ基とクロロ基）。同様に、2つ以上のアルキル基が存在する場合、問題の基は、それらの炭素原子の数および／またはそれらが線状分岐であるかそうでないかに関して、同じであっても異なってもよい。

【0070】

また、疑義を避けるためであるが、「4～7員」などの用語が本明細書で使用される場合、これは当業者によって4、5、6、および7員を包括的に意味すると理解されよう。特に明記しない限り、本明細書で使用されている他のそのような用語にも同じ考え方が適用される。

【0071】

さらに疑義を避けるためであるが、置換基自体が1つ以上の置換基で任意に置換されると指定されている場合（例えば、ハロから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されているフェニル）、これらの置換基は可能な場合は同じまたは異なる原子上に位置することができる。そのような任意の置換基は、その任意の適切な数で存在してもよい（例えば、関連する基は、1つ以上のそのような置換基で、例えば、1つのそのような置換基で置換されてもよい）。

【0072】

疑義を避けるためであるが、基が任意に置換されていると本明細書で言及される場合、そのような任意の置換基は存在しなくてもよい（すなわち、そのような任意の置換基への言及が除去されてもよい）ことが特に意図され、その場合、任意に置換された基は、非置換として言及され得る。

【0073】

疑義を避けるためであるが、当業者であれば、本発明の主題である本発明の化合物には、入手可能なもの、すなわち、安定な形態で調製され得るものが含まれることを理解するであろう。すなわち、本発明の化合物は、単離、例えば反応混合物から有用な純度までの単離を切り抜けて存続するのに十分に頑強な化合物を含む。

【0074】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 は、メチルを表すものではなく、すなわち、 R^1 は、1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニル；または1つ以上の G^2 基で任意に置換された5～9員のヘテロアリール基を表し、

n および p の両方は、0を表すものではなく、または

n は2を表すものではなく、すなわち、 n は、0または1を表す。

言及され得る本発明の化合物には、 R^1 が、1つ以上の G^1 基で任意に置換されたフェニルを表すものが含まれる。

【0075】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がフェニルを表す場合、任意の G^1 置換基が以下のうちの1つ以上（好ましくは1つ）であるものを含む：

ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、

フェノキシ、

$N(R^{a1})R^{a2}$ 、式中、 R^{a1} および R^{a2} はそれぞれ、Hまたは C_{1-2} アルキルを表すか、または好ましくは、一緒に結合してモルホリン-4-イル基などの6員ヘテロシクリル基を形成する、

C_{1-4} アルキル、この後者の基は1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、または C_{1-2} アルコキシ基、および／または

C_{1-2} アルコキシ、この後者の基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換される。

【0076】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がフェニルを表す場合、任意の G^1 置換基が以下のうちの1つ以上（好ましくは1つ）であるものを含む：

ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、

フェノキシ、

$N(R^{a1})R^{a2}$ 、式中、 R^{a1} および R^{a2} はそれぞれ、Hまたは C_{1-2} アルキルを表すか、または好ましくは、一緒に結合してモルホリン-4-イル基などの6員ヘテロシクリル基を形成し、

$-C(O)N(R^{a3})R^{a4}$ 、式中、 R^{a3} および R^{a4} はそれぞれ、Hまたは C_{1-2} アルキルを表すか、一緒に結合して4～6員（例えば、4員）のヘテロシクリル基を形成する、

C_{1-4} アルキル、この後者の基は1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、または C_{1-2} アルコキシ基、および／または

C_{1-2} アルコキシ、この後者の基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換される。

【0077】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がフェニルを表す場合、任意の G^1 置換基が以下のうちの1つ以上（好ましくは1つ）であるものを含む：

ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、

フェノキシ、

5～6員のヘテロアリール基、この基は、1つ以上（好ましくは1つ）のメチル基で任意に置換されている、

$N(R^{a1})R^{a2}$ 、式中、 R^{a1} および R^{a2} はそれぞれ、Hまたは C_{1-2} アルキルを表すか、または好ましくは、一緒に結合してモルホリン-4-イル基などの6員ヘテロシクリル基を形成する、

C_{1-4} アルキル、この後者の基は1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、またはC

10

20

30

40

50

1-2 アルコキシ基、および／または

C₁₋₂ アルコキシ、この後者の基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換される。

【0078】

言及され得る本発明の化合物は、R¹がフェニルを表す場合、任意のG¹置換基が以下のうちの1つ以上（好ましくは1つ）であるものを含む：

ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、

フェノキシ、

ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チオフェニルおよびフラニルから選択される5員のヘテロアリアル基、これらのそれぞれは、1つ以上の（例えば、1つの）メチル基で任意に置換される。好ましくは、5員のヘテロアリアル基は、ピロリル、ピラゾリル、特にイミダゾリル（例えば、4-メチルイミダゾール-1-イル）から選択される。

10

【0079】

N(R^{a1})R^{a2}、式中、R^{a1}およびR^{a2}はそれぞれ、HまたはC₁₋₂アルキルを表すか、または好ましくは、一緒に結合してモルホリン-4-イル基などの6員ヘテロシクリル基を形成する、

-C(O)N(R^{a3})R^{a4}、式中、R^{a3}およびR^{a4}は、それぞれHまたはC₁₋₂アルキルを表し、好ましくは、R^{a3}およびR^{a4}は両方ともメチルを表す、

C₁₋₄アルキル、この後者の基は1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、またはC₁₋₂アルコキシ基、および／または

C₁₋₂アルコキシ、この後者の基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換される。

20

【0080】

言及され得る本発明の化合物には、式中、R¹がフェニルを表す場合、2つのG¹基が存在し、一緒に結合してジオキサニル環などの5員ヘテロシクリル環を形成するものが含まれる。

【0081】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R¹が、1つ以上のG²基で任意に置換された、ピリジニル、ピラゾリル、インドリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、またはチオフェニル基を表し、

任意のG²置換基は、1つ以上（好ましくは1つ）のフェニル、ハロ、C₁₋₂アルキルまたはC₁₋₂アルコキシ基であり、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、ものが含まれる。

30

【0082】

言及され得る本発明の化合物には、nが0であるものが含まれる。

【0083】

言及され得る本発明の化合物には、nが2、または好ましくは1であるものが含まれる。

【0084】

言及され得る本発明の化合物は、R²が、ハロ；シアノ；-N(R^{a9})R^{a10}；4~7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており；C₁₋₆アルキル基、もしくはC₁₋₆アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、=O、-N(R^{a11})R^{a12}、もしくはC₁₋₂アルコキシ基で任意に置換されるか、および／または4~7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換されている、ものを含む。

40

【0085】

言及され得る本発明の化合物は、R²がC₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を表し、これらの基が、1つ以上の=Oまたは-N(R^{a11})R^{a12}で任意に置換されている、化合物を含む。

【0086】

言及され得る本発明の特定の化合物は、存在する場合、R^{a11}およびR^{a12}と一緒に結合されていないものである。

50

【0087】

言及され得る本発明の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-S(O)_qC_{1-6}$ アルキル基を表し、後者の3つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ 、もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換されるか、および／または4～7員のヘテロシクリル環で任意に置換されており、この4～7員のヘテロシクリル環は1つ以上（好ましくは1つ）のメチル、エチル、フルオロ、クロロ、または好ましくは $=O$ で任意に置換されていてもよい、ものを含む。
 q が、0または2を表す、ものを含む。

10

【0088】

言及され得る本発明の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており； C_{1-6} アルキル基、もしくは C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ 、もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換されるか、および／またはフェニル基もしくは4～7員のヘテロシクリル環で任意に置換されており、この4～7員のヘテロシクリル環は1つ以上（好ましくは1つ）のメチル、エチル、フルオロ、クロロ、または好ましくは $=O$ で任意に置換されていてもよい、ものを含む。

20

【0089】

言及され得る本発明の化合物は、 R^2 が、ハロ；シアノ； $-N(R^{a9})R^{a10}$ ；4～7員のヘテロシクリル環、もしくはフェニル基を表し、後者の2つの基は、式Iの化合物中の関連するフェニル基にO原子を介して任意に結合されており； C_{1-6} アルキル基、もしくは C_{1-6} アルコキシ基を表し、後者の2つの基は、1つ以上のフルオロもしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換されるか、および／または4～7員のヘテロシクリル環もしくはフェニル基で任意に置換されている、ものを含む。

【0090】

言及され得る本発明の化合物は、 n が1または2である場合、 R^2 が、以下：

ハロ（例えば、ブromoまたはクロロ）；

シアノ；

1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル；

1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基、フェニル基、4員もしくは5員のヘテロシクリル基（例えば、オキセタニルまたはオキサニル）で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ（この基は、疑義を避けるためであるが、式Iの化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキル部分は任意に分岐および／または環状である）、を表すものを含む。

30

【0091】

言及され得る本発明の化合物は、 n が1または2である場合、 R^2 が、以下：

ハロ（例えば、ブromoまたはクロロ）；

シアノ；

1つ以上の1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の SC_{1-6} アルキル；

1つ以上の1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の SO_2C_{1-6} アルキル；

1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル；

1つ以上のフルオロ、 $=O$ 、 $-N(R^{a11})R^{a12}$ または C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ（この基は、疑義を避けるためであるが、式Iの化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキ

40

50

ル部分は任意に分岐および／または環状である)、フェニル基、または4員もしくは5員のヘテロシクリル基(例えば、オキセタニル、オキソラニル、もしくはイミダゾリジノン)を表すものを含み、この4員もしくは5員のヘテロシクリル基は、1つ以上(例えば、1つ)のフルオロ、メチル、または=O基で任意に置換されている。

【0092】

言及され得る本発明の特定の化合物は、nが1または2である場合、 R^2 が以下：

1つ以上の=Oまたは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意選択で置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル、

1つ以上の=O、または $-N(R^{a11})R^{a12}$ で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ(この基は、疑義を避けるためであるが、式Iの化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキル部分は任意に分岐および／または環状である)、を表すものを含む。

10

【0093】

言及され得る本発明の特定の化合物は、存在する場合、 R^{a11} および R^{a12} と一緒に結合されていないものである。

【0094】

言及され得る本発明の化合物は、nが1または2である場合、 R^2 が、以下：

ハロ(例えば、ブロモまたはクロロ)；

シアノ；

1つ以上のフルオロ基、 C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル；

20

1つ以上のフルオロ基、または C_{1-2} アルコキシ基、フェニル基、4員もしくは5員のヘテロシクリル基(例えば、オキセタニルまたはオキソラニル)で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ(この基は、疑義を避けるためであるが、式Iの化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキル部分は任意に分岐および／または環状である)、を表すものを含む。

【0095】

言及され得る本発明の化合物は、nが1または2である場合、 R^2 が、以下：

ハロ(例えば、ブロモまたはクロロ)；

シアノ；

30

1つ以上のフルオロ基、 C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル；

1つ以上のフルオロ基、 C_{1-2} アルコキシ基、フェニル基、または4員もしくは5員のヘテロシクリル基(例えば、オキセタニル、オキソラニル、もしくはイミダゾリジノン)で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ(この基は、疑義を避けるためであるが、式Iの化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキル部分は任意に分岐および／または環状である)、を表すものを含み、この4員もしくは5員のヘテロシクリル基は、1つ以上のフルオロ、メチル、または=O基で任意に置換されている。

【0096】

40

言及され得る本発明の化合物は、nが1または2である場合、 R^2 が、以下：

ハロ(例えば、ブロモまたはクロロ)；

シアノ；

$-SC_{1-3}$ アルキル(例えば、SMe)；

$-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル(例えば、 SO_2Me)

1つ以上のフルオロ基、 C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C_{1-6} アルキル；

1つ以上のフルオロ基、 C_{1-2} アルコキシ基、フェニル基、または4員もしくは5員のヘテロシクリル基(例えば、オキセタニル、オキソラニル、もしくはイミダゾリジノン)で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の、 C_{1-6} アルコキシ(この基は、疑義を避

50

けるためであるが、式 I の化合物のフェニル環に酸素原子を介して結合しており、そのアルキル部分は任意に分岐および／または環状である）、を表すものを含み、この 4 員もしくは 5 員のヘテロシクリル基は、1 つ以上のフルオロ、メチル、または＝O 基で任意に置換されている。

【0097】

言及され得る本発明の化合物には、m が 1 であるものが含まれる。

【0098】

言及され得る本発明の化合物には、m が 1 である場合、

R⁷ および R⁸ が独立して H またはメチルを表し、

X が、 $-C(R^4)R^5-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-S-$ 、またはより好ましくは $-O-$ を表す、ものが含まれる。

10

【0099】

言及され得る本発明の化合物には、m が 0 であり、X が $-N(R^6)-$ を表す場合、R⁶ がメチル、または好ましくは H を表し、または R⁶ が、R² 基と一緒に結合して、5 員のヘテロアリール環（例えば、インドリルまたはインダゾリル）を形成してもよく、この環は 1 つ以上のハロまたは C₁₋₂ アルキル置換基で任意に置換される、ものが含まれる。

【0100】

言及され得る本発明の化合物には、m が 1 であり、X が O を表す場合、L が $-C(R^7)R^8-$ を表し、

R⁸ が、H を表し、

R⁷ が、R² と一緒に結合して、例えば、式 I の化合物において R² が結合しているベンゼン環上の隣接する炭素原子とともに、5 員ヘテロシクリル環（例えば、ジオキサニル環）を形成する、化合物が含まれる。

20

【0101】

言及され得る本発明の化合物には、X が $-C(R^4)R^5-$ 、 $-O-$ または $-N(R^6)-$ を表すものが含まれる。

【0102】

言及され得る本発明の化合物には、m が 0 であるものが含まれる。

【0103】

言及され得る本発明の化合物には、m が 0 である場合、X が $-S-$ 、またはより好ましくは $-O-$ を表すものが含まれる。

30

【0104】

言及され得る本発明の化合物には、p が 0 であるものが含まれる。

【0105】

言及され得る本発明の化合物には、p が 1 である場合、R³ が、シアノ；

ハロ（例えば、フルオロ、もしくは好ましくは、クロロ）；

1 つ以上のフルオロ基で任意に置換された C₁₋₂ アルコキシ；または

1 つ以上のフルオロ基で任意に置換された、直鎖、分岐または環状の C₁₋₃ アルキル；を表すものが含まれる。

40

【0106】

言及され得る本発明の化合物は、R¹ が、ベンゼン環の結合点に対して 3 位または 4 位で、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシ置換基で任意に置換されたフェニルを表す、ものを含む。

【0107】

言及され得る本発明の化合物は、R¹ がピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）、チアゾリル（例えば、1,3-チアゾール-5-イル）、ベンゾフランニル（例えば、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-4-イル、もしくはベンゾフラン-7-イル）、またはチオフェニル（例えば、チオフェン-2-イル）の基を表し、これらのチオフェニル基は、

50

メチル基（例えば5位にある）またはピラゾリル基で任意に置換され、このピラゾリル基は、1つ以上の（例えば、1つの）フェニル基（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）により任意に置換される、ものを含む。

【0108】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）、チアゾリル（例えば、1,3-チアゾール-5-イル）、ベンゾフラン（例えば、ベンゾフラン-5-イル）、またはチオフェニル（例えば、チオフェン-2-イル）の基を表し、これらのチオフェニル基は、メチル基（例えば5位にある）で任意に置換される、ものを含む。

【0109】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がメチル、または好ましくは1つのメチル、メトキシ、フルオロまたはクロロ基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル（すなわち非置換）、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、3-もしくは4-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニル）、ベンゾフラン-イル（例えば、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-4-イル、もしくはベンゾフラン-7-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）ベンゾジオキシル（例えば、1,3-ベンゾジオキ-5-イル）、1つ以上のメチル基で任意に置換されたチオフェニル（例えば、5-メチルチオフェン-2-イル）、または1つ以上のフェニル基で任意に置換されたピラゾイリル（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）を表す、ものを含む。

【0110】

言及され得る本発明の化合物は、 R^1 がメチル、または好ましくは1つのメチル、メトキシ、フルオロまたはクロロ基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル（すなわち非置換）、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、3-もしくは4-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニル）、ベンゾフラン-イル（例えば、ベンゾフラン-5-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）ベンゾジオキシル（例えば、1,3-ベンゾジオキ-5-イル）、1つ以上のメチル基で任意に置換されたチオフェニル（例えば、5-メチルチオフェン-2-イル）、または1つ以上のフェニル基で任意に置換されたピラゾイリル（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）を表す、ものを含む。

【0111】

言及され得る本発明のより特定の化合物には、 R^1 が、フェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニルまたは5-メチルチオフェン-2-イルを表す、ものが含まれる。

【0112】

言及され得る本発明の化合物は、 n が2である場合、 R^2 が、 C_{1-2} アルキルおよび C_{1-2} アルコキシから選択される1つ以上の置換基を表し、その両方ともが1つ以上のフルオロ基で任意に置換される、ものを含む。

【0113】

言及され得る本発明の化合物には、 n が2である場合、 R^2 基が、トリアジン環に対して2位および5位にあるものが含まれる。言及され得る特定の化合物において、 n は2であり、 R^2 基は、トリアジン環に対して2位および5位に位置し、各 R^2 はメチルを表す。

【0114】

言及され得る本発明の化合物には、 n が1であるものが含まれる。

【0115】

言及され得る本発明の化合物には、 n が1である場合、 R^2 が、ブロモ、1つ以上のフルオロ、 $=O$ または $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換された直鎖もしくは分岐の C_{1-4} アルキル（例えば、メチルもしくはエチル）を表すか、または1つ以上のフルオロ、 $=O$ もしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシ（例えば

、メトキシまたはエトキシ)、4～7員(例えば、4～5員)のヘテロシクリル環(例えば、オキセタニルメトキシ基、例えば、オキセタン-3-イルメトキシ基を形成する)またはC₁-2アルコキシ基(例えば、メトキシエトキシ基を形成する)を表す、ものが含まれる。

【0116】

言及され得る本発明の特定の化合物には、nが1である場合、R²が、1つ以上の=Oまたは-N(R^{a11})R^{a12}基で任意に置換された直鎖または分岐のC₁-4アルキル(例えば、メチルもしくはエチル)を表すか、または1つ以上の=Oもしくは-N(R^{a11})R^{a12}基で任意に置換されたC₁-5アルコキシ(例えば、メトキシまたはエトキシ)を表す、ものが含まれる。

10

【0117】

言及され得る特定の-N(R^{a11})R^{a12}基には、-N(H)メチル、-N(H)エチル、-N(メチル)₂、-N(エチル)₂、-N(n-プロピル)₂が含まれる。好ましくは、存在する場合、-N(R^{a7})R^{a8}基は、-N(メチル)₂(すなわち、-N(Me)₂または-N(CH₃)₂)である。

【0118】

言及され得る本発明の特定の化合物は、存在する場合、R^{a11}およびR^{a12}と一緒に結合されていないものである。

【0119】

言及され得る本発明の化合物には、nが1である場合、R²が、ブロモ、1つ以上のフルオロ、=Oまたは-N(R^{a11})R^{a12}基で任意に置換された直鎖もしくは分岐のC₁-4アルキル(例えば、メチル)を表すか、または1つ以上のフルオロ、4～7員(例えば、4～5員)のヘテロシクリル環(例えば、オキセタニルメトキシ基、例えば、オキセタン-3-イルメトキシ基を形成する)またはC₁-2アルコキシ基(例えば、メトキシエトキシ基を形成する)で任意に置換されたC₁-5アルコキシ(例えば、メトキシまたはエトキシ)を表す、ものが含まれる。

20

【0120】

言及され得る本発明の化合物には、nが1である場合、R²基が、トリアジン環に対して2位、または好ましくは3位にあるものが含まれる。

【0121】

言及され得る本発明の化合物には、R²がR⁶に結合して、ピロール環を形成し(すなわち、R²が結合しているベンゼン環と一緒にインドール基を形成する)、前記ピロール環(またはインドール基)は、好ましくは3位でメチル基で置換されており、mが0を表す、ものが含まれる。

30

【0122】

言及され得る本発明の特定の化合物には、nが1であり、R²が、トリアジン環に対して3位に位置し、R²が、メチル、メトキシ、2-メトキシエトキシ、-OCH₂C(O)N(CH₃)₂、または-CH₂C(O)N(CH₃)₂を表す、ものを含む。

【0123】

特に、言及され得る本発明の化合物には、nが1であり、R²が、トリアジン環に対して3位に位置し、R²が、-OCH₂C(O)N(CH₃)₂または-CH₂C(O)N(CH₃)₂を表す、ものを含む。

40

【0124】

言及され得る本発明の特定の化合物には、nが1であり、R²が、トリアジン環に対して3位に位置し、R²が、メチル、メトキシまたは2-メトキシエトキシを表す、ものを含む。

【0125】

言及され得る本発明の化合物には、XがOを表すものが含まれる。

【0126】

言及され得る本発明の化合物には、pが1である場合、R³が、1つ以上のフルオロ基

50

で任意に置換された C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシを表すものが含まれる。

【0127】

言及され得る本発明の化合物には、 m が 0 および／または p が 0 であるものが含まれる。

【0128】

言及され得る本発明の化合物には、 p が 0 であるか、または p が 1 であり、かつ R^3 がメチルを表すものが含まれる。このような化合物において、 R^3 は、好ましくは、ベンゼン環の結合点に対して 2 位にあり得る。

【0129】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、1つのメチル、メトキシ、フルオロまたはクロロ基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル（すなわち非置換）、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、3-もしくは4-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニル）、ベンゾフラン-イル（例えば、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-4-イル、もしくはベンゾフラン-7-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）ベンゾジオキシル（例えば、1,3-ベンゾジオキ-5-イル）、1つ以上のメチル基で任意に置換されたチオフェニル（例えば、5-メチルチオフェン-2-イル）、または1つ以上のフェニル基で任意に置換されたピラゾイル（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）を表し、

n は 1 を表し、 R^2 は、ブromo、1つ以上のフルオロ、 $=O$ または $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換された直鎖または分岐の C_{1-4} アルキル（例えば、エチル、または好ましくはメチル）を表すか、または1つ以上のフルオロ、 $=O$ もしくは $-N(R^{a11})R^{a12}$ 基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、4~7員（例えば、4~5員）のヘテロシクリル環（例えば、オキセタニルメトキシ基、例えば、オキセタン-3-イルメトキシ基を形成する）または C_{1-2} アルコキシ基（例えば、メトキシエトキシ基を形成する）を表し、または

n は 2 を表し、各 R^2 は、 C_{1-2} アルキル（例えばメチル）または C_{1-2} アルコキシ（例えばメトキシ）を表し、これらは両方とも1つ以上のフルオロ基で任意に置換されており、

Q は $-CH-$ を表し、

X が、 $-S-$ 、または好ましくは $-O-$ を表し、

m が 0 を表し、および

p が 0 を表すか、または p が 1 を表し、かつ R^3 が、メチルを表す（このような化合物では、メチル基は、ベンゼン環の結合点に対して好ましくは 2 位にある）、ものが含まれる。

【0130】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、1つのメチル、メトキシ、フルオロまたはクロロ基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル（すなわち非置換）、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、3-もしくは4-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニル）、ベンゾフラン-イル（例えば、ベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-4-イル、もしくはベンゾフラン-7-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）ベンゾジオキシル（例えば、1,3-ベンゾジオキ-5-イル）、1つ以上のメチル基で任意に置換されたチオフェニル（例えば、5-メチルチオフェン-2-イル）、または1つ以上のフェニル基で任意に置換されたピラゾイル（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）を表し、

n が 1 であり、 R^2 が、トリアジン環に対して 3 位に位置し、 R^2 が、メチル、メトキシまたは 2-メトキシエトキシを表し、

Q は $-CH-$ を表し、

X は $-O-$ を表し、

m が 0 を表し、および

p が 0 を表すか、または p が 1 を表し、かつ R^3 が、メチルを表す（このような化合物で

は、メチル基は、ベンゼン環の結合点に対して好ましくは2位にある）、ものが含まれる。

【0131】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、メチル、または1つのメチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロ基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル（すなわち非置換）、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、3-もしくは4-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニル）、ベンゾフラン-イル（例えば、ベンゾフラン-5-イル）、インドリル（例えば、インドール-4-イルもしくはインドール-5-イル）ベンゾジオキシル（例えば、1, 3-ベンゾジオキ-5-イル）、1つ以上のメチル基で任意に置換されたチオフェニル（例えば、5-メチルチオフェン-2-イル）、または1つ以上のフェニル基で任意に置換されたピラゾイリル（例えば、1-フェニルピラゾール-4-イル）を表し、

R^2 が R^6 に結合して、ピロール環を形成し（すなわち、 R^2 が結合しているベンゼン環と一緒にインドール基を形成する）、前記ピロール環（またはインドール基）は、好ましくは3位でメチル基で置換されており、

m が0を表し、

Q が-CH-を表し、かつ

p が1、または好ましくは0を表す、ものが含まれる。

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、メチルを表し、

n が、1を表し、

R^2 が、ブロモ、1つ以上のフルオロ基で任意に置換された、直鎖または分岐 C_{1-4} アルキル；または、1つ以上のフルオロ基、4～7員のヘテロシクリル環、もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシを表し、および

p が、0または1（好ましくは0）を表す、ものが含まれる。

【0132】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、メチルを表し、

n が、1を表し、 R^2 が、ベンゼン環の結合点に対して、好ましくは2位、より好ましくは3位にあり、

R^2 が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換された、ブロモ、直鎖または分岐 C_{1-4} アルキル；または、1つ以上のフルオロ基、4～7員のヘテロシクリル環、もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシを表し、および

p が、0または1（好ましくは0）を表す、ものが含まれる。

【0133】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、メチルを表し、

n が、1または2を表し、

R^2 が、1つ以上のフルオロ基で任意に置換された、ブロモ、直鎖または分岐 C_{1-4} アルキル；または、1つ以上のフルオロ基、4～7員のヘテロシクリル環、もしくは C_{1-2} アルコキシ基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシを表し、および

p が0を表す、ものが含まれる。

【0134】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R^1 が、メチルを表し、

n は1を表し、 R^2 は、ブロモ、1つ以上のフルオロ、=Oまたは-N(R^{a11}) R^{a12} 基で任意に置換された直鎖または分岐の C_{1-4} アルキル（例えば、エチル、または好ましくはメチル）を表すか、または1つ以上のフルオロ、=Oもしくは-N(R^{a11}) R^{a12} 基で任意に置換された C_{1-5} アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、4～7員（例えば、4～5員）のヘテロシクリル環（例えば、オキセタニルメトキシ基、例え

10

20

30

40

50

ば、オキセタン-3-イルメトキシ基を形成する) または C₁₋₂ アルコキシ基 (例えば、メトキシエトキシ基を形成する) を表し、

Q が、-CH- を表し、

X が、-S-、または好ましくは -O- を表し、

m が 0 を表し、

p が 0 を表すか、または p が 1 を表し、かつ R³ が、メチルを表す (このような化合物では、メチル基は、ベンゼン環の結合点に対して好ましくは 2 位にある)、ものが含まれる。

【0135】

言及され得る本発明の化合物には、以下：

R¹ が、メチルを表し、

n が 1 であり、R² が、トリアジン環に対して 3 位に位置し、R² が、メチル、メトキシまたは 2-メトキシエトキシを表し、

Q が、-CH- を表し、

X は -O- を表し、

m が 0 を表し、および

p が 0 を表すか、または p が 1 を表し、かつ R³ が、メチルを表す (このような化合物では、メチル基は、ベンゼン環の結合点に対して好ましくは 2 位にある) (好ましくは、p は 0 である)、ものが含まれる。

【0136】

言及され得る本発明の特定の化合物には、本明細書で提供される実施例に記載されるような化合物およびその薬学的に許容される塩が含まれる。疑義を避けるためであるが、本発明のそのような化合物が特定の塩形態の化合物を含む場合、本発明の化合物は、非塩形態およびそれらの任意の薬学的に許容される塩の形態を含む (そのような例では存在する塩形態を含み得る)。

【0137】

言及され得る本発明のより特定の化合物は、実施例 5、9、11、16、24、27、35、40、41、43、45、46、47、48、49、50、51、52、54、56、57、58、59、60、61、62、66、68、69、72、および 73 に記載されるものを含む。言及され得る本発明のさらにより特定の化合物には、実施例 5、11、41、56、57、58、59、60、61、62、66、69、72 および 73 に記載されるものが含まれる。

【0138】

医療用途

本明細書に示されるように、本発明の化合物、したがってそれを含む組成物およびキットは、医薬品として有用である。

【0139】

本発明の化合物は、それ自体で薬理学的活性を有してもよいが、本発明の化合物のある特定の薬学的に許容される (例えば、「保護された」) 誘導体が、存在してもよく、または調製されてもよく、これらはそのような活性を有さない場合があるが、非経口的または経口的に投与され、その後、体内で代謝されて、本発明の化合物を形成することができる。したがって、このような化合物 (ある薬理学的活性を有してもよいが、但し、そのような活性は、それらが代謝される活性化合物の活性よりも著しく低い) を本発明の化合物の「プロドラッグ」と記載してもよい。

【0140】

本明細書中で使用される場合、プロドラッグへの言及は、経腸 (例えば、経口) または非経口投与の後に、所定の時間内に、実験的に検出可能な量で、本発明の化合物を形成する化合物を含み得る。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0141】

さらに、本発明のある特定の化合物は、それ自体は薬理活性を全くまたは最小限しか有

10

20

30

40

50

しないが、非経口的または経口的に投与され、その後体内で代謝されて、それ自体が薬理活性を有する本発明の化合物を形成し得る。そのような化合物（いくらかの薬理学的活性を有してもよいが、そのような活性は、それらが代謝される本発明の活性化合物の活性よりも著しく低い）は、「プロドラッグ」と記載してもよい。

【0142】

疑義を避けるためであるが、本発明の化合物は、薬理学的活性を有する、および／または経口もしくは非経口投与後に体内で代謝されて薬理学的活性を有する化合物を形成するので、有用である。

【0143】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療において特に有用であり得る。それらの作用様式のために、本発明の化合物は、BDNF遺伝子にVal66Met変異を有する患者におけるそのような疾患の治療において特に有用であり得る。

10

【0144】

本発明の化合物はまた、BDNF遺伝子に直接または間接的に影響する、欠失を含む他の遺伝的変異を有する患者におけるニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療において特に有用であり得る。例えば、本発明の化合物は、BDNF発現の低下に関連することが知られているrs12291063マイナーC対立遺伝子を有する患者、および／または11番染色体の欠失のようなWAGR症候群に関連する欠失を有する患者における疾患の治療において特に有用であり得る。

20

【0145】

したがって、本発明の特定の実施形態では、BDNF遺伝子にVal66Met変異を有する患者、および／またはrs12291063マイナーC対立遺伝子を有する患者、および／またはWAGR症候群に関連する遺伝子欠損を有する患者における、本明細書に記載の疾患の治療に使用するための本発明の化合物が提供される。

【0146】

当業者は、栄養因子が細胞組織の成長および維持を促進する分子のクラスを指すことを理解するであろう。ニューロトロフィンは、神経栄養因子とも呼ばれる、ニューロンの成長および生存の促進に関連する分子のクラスを指すと理解され得る。ニューロトロフィンの例には、NGF、BDNF、NT3およびNT4／5が含まれる。その他の栄養因子には、インスリン様成長因子（IGF-1）、線維芽細胞成長因子（FGF）、肝細胞成長因子（HGF）、グリア細胞株由来神経栄養因子、例えば、グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）、ニューロトロフィン（NRTN）、アルテミン（ARTN）、およびペルセフィン（PSPN）が含まれる。

30

【0147】

本明細書で使用する場合、ニューロトロフィンおよび他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患という語句は、上記のような栄養因子のシグナル伝達の低下を伴う疾患および障害を示すと理解され得る。このような障害は、TrKA、TrKB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体、ならびにFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼ、ならびに／またはそれらのシグナル伝達の正の変調、ならびに／または他の栄養因子の正の変調を通じて治療され得る。

40

【0148】

BDNF遺伝子のVal66Met変異は、脳由来神経栄養因子（BDNF）遺伝子の一般的な一塩基多型を指し、コドン66においてバリン（Val）のメチオニン（Met）置換をもたらす（Val66Met）。

【0149】

当業者であれば、特定の状態の治療（または、同様に、その状態を治療すること）への言及は、医学分野における通常の意味をとることを理解するであろう。特に、これらの用語は、そのような症状を有するか、またはそのような症状にかかりやすい患者に付き添う医師によって判断されるような、状態に関連する1つ以上の臨床症状の重症度および／ま

50

たは発生頻度の低減を達成することを指し得る。例えば、アルツハイマー病の場合、この用語は、治療されている患者の認知の改善を達成することを指す場合がある。

【0150】

本明細書で使用する場合、予防（および同様に、予防する）という用語は、疾患または障害の予防への言及（およびその逆）を含む。そのようなものとして、予防（prevention）への言及はまた、防止（prophylaxis）への言及であってもよく、逆もまた同様である。特に、このような用語は、患者（または健康な対象）がその状態を発症する（患者の状態が、関連する疾患または障害を有するものとして、例えば、それらのための治療が必要であると医師によって診断されるように変化するという意味として理解されてもよい）可能性の低減（例えば、少なくとも10%の低減、例えば、少なくとも20%、30%、または40%の低減、例えば、少なくとも50%の低減）に到達することを指してもよい。

10

【0151】

本明細書中で使用される場合、患者（複数可）への言及は、哺乳動物（例えば、ヒト）患者を含む、治療されるべき生物対象を意味し得る。特に、「薬学的組成物」は、ヒト医学においてヒト患者を治療するために使用することを意図した組成物を指すことを意図している。同様に、医薬品として使用するための化合物または組成物は、ヒト患者の治療に使用されることが意図されている。この点で、そして一般的に、患者への言及はヒト患者への言及である。

【0152】

疑義を避けるためであるが、当業者は、そのような治療または予防がそれを必要とする患者（または対象）において行われることを理解するであろう。そのような治療または予防のための患者（または対象）の必要性は、日常的な技術を使用して当業者によって評価され得る。

20

【0153】

本明細書で使用される場合、疾患および障害という用語（および同様に、状態、病気、医学的問題などの用語）は互換的に使用され得る。

【0154】

本発明の化合物は、TrkA、TrkB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体および／またはそれらのシグナル伝達、ならびにFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼおよび／またはそれらのシグナル伝達のもジュレーターである。化合物は、TrkA、TrkB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体および／またはそれらのシグナル伝達、ならびにFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼおよび／またはそれらのシグナル伝達の変調のために改善された効力を有すると考えられている。本発明の化合物は、TrkAおよびTrkBに対する従来のアゴニストに関連する副作用の可能性が低減されると考えられている。

30

【0155】

別の指標には、リハビリ中や新たに学んだ身体的または知的スキルの習得中など、神経系の可塑性を高めるための目標がある設定が含まれる。さらに、それはまた、IGF1Rおよび／またはFGFR1受容体などの受容体チロシンキナーゼによって媒介されるシグナル伝達に対する直接的または間接的な調節効果と任意に組み合わせて、TrkA、TrkBおよびTrkC受容体によって媒介されるシグナル伝達に対する直接的または間接的な正の調節効果を有する能力を有する本発明の化合物を用いて、神経細胞または非神経細胞または幹細胞を処置することによる、神経細胞もしくは非神経細胞もしくは幹細胞の生存の促進または神経機能の促進を含む。

40

【0156】

本発明は、治療に使用するための、上で定義された本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。上記で定義された化合物の作用機序に関する理論に拘束されことなく、化合物は、本明細書で言及される疾患の治療および／または予防に使用できると考えられている。

50

【0157】

特定の実施形態では、本発明の化合物によって治療することができる疾患には、アルツハイマー病、うつ病、パーキンソン病、他のパーキンソン病様障害および／または他のタウオパチー、レビー小体型認知症、多発性硬化症、ハンチントン病、軽度認知障害、脳損傷（外傷性脳損傷を含む）、脳卒中、他の認知症障害、運動神経疾患、ピック病、脊髄損傷、低酸素性虚血損傷、認知機能障害、冠動脈疾患、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、シャルコーマリートゥース病、糖尿病性ニューロパシー、組織再生、糖尿病誘発性骨粗しょう症、運動機能、神経損傷、難聴（先天性または後天性難聴を含む）、失明、後眼部疾患、前眼部疾患、ドライアイ疾患、神経栄養角膜炎、緑内障、高眼圧（IOP）、網膜色素変性症、心的外傷後ストレス障害、WAGR症候群、プラダーウィリー症候群、嗅索疾患、嗅覚低下、嗅覚機能障害、不安、脆弱X症候群、先天性中枢性低換気症候群、強迫性障害、全身性不安障害、摂食障害、双極性障害、慢性疲労症候群、視神経脊髄炎、レット症候群、フリードリッヒ運動失調、および閉塞性睡眠時無呼吸－呼吸低下症候群が含まれる。

10

【0158】

特定の実施形態では、本発明の化合物によって治療できる疾患には、アルツハイマー病、うつ病、パーキンソン病、他のパーキンソン病様障害および／または他のタウオパチー、レビー小体型認知症、多発性硬化症、ハンチントン病、軽度認知障害、脳損傷（外傷性脳損傷を含む）、脳卒中、他の認知症障害、運動神経疾患、ピック病、脊髄損傷、低酸素性虚血損傷、認知機能障害、冠動脈疾患、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、シャルコーマリートゥース病、糖尿病性ニューロパシー、組織再生、運動機能、神経損傷、難聴、失明、後眼部疾患、ドライアイ疾患、神経栄養角膜炎、緑内障、高眼圧（IOP）、網膜色素変性症、心的外傷後ストレス障害、WAGR症候群、嗅索疾患、嗅覚低下、嗅覚機能障害、不安、脆弱X症候群、先天性中枢性低換気症候群、強迫性障害、全身性不安障害、摂食障害、双極性障害、慢性疲労症候群、視神経脊髄炎、レット症候群、フリードリッヒ運動失調、および閉塞性睡眠時無呼吸－呼吸低下症候群が含まれる。

20

【0159】

本明細書で使用される場合、「他のパーキンソン病様障害」という語句は、運動緩慢、振戦および姿勢の不安定性などのパーキンソン病と同様の症状を有する障害を指すと理解することができる。このような障害の例には、進行性核上性麻痺（PSP）、多系統萎縮症（MSA）、および皮質基底核変性症（CBD）が含まれる。

30

【0160】

「他のタウオパチー」という語句は、アルツハイマー病以外の、脳におけるタウタンパク質の病理学的な誤った折りたたみに関連する神経変性疾患を指すと理解され得る。そのような障害の例には、原発性加齢性タウオパチー、進行性核上性麻痺、ピック病、皮質基底核変性症、および脳炎後パーキンソニズムが含まれる。当業者は、進行性核上性麻痺などの特定の障害が、パーキンソン病およびタウオパチーの両方として説明され得ることを理解するであろう。

【0161】

「他の認知症障害」という語句は、血管性認知症、混合型血管性認知症、偶発性認知症、術後認知症、初老期認知症、パーキンソン病に関連する認知症、およびHIV感染による認知症を含むと理解され得る。進行性核上性麻痺および皮質基底核変性も認知症障害として分類される場合がある。

40

【0162】

運動神経疾患には、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、遺伝性痙攣性対麻痺（HSP）、原発性側索硬化症（PLS）、進行性筋萎縮症（PMA）、進行性球性麻痺（PBP）および偽球性麻痺が含まれる。

【0163】

認知機能障害は、学習、記憶喪失、知覚、および問題解決の能力の低下を含む、患者の認知能力の低下を指すと理解することができる。認知機能障害は、アルツハイマー病、パ

50

ーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、統合失調症などのさまざまな状態に関連している。したがって、特定の実施形態では、本発明の化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症または統合失調症の認知機能障害の治療に使用することができる。認知機能障害には、術後の認知機能障害および早産に関連する認知障害も含まれる。

【0164】

同様に、他の特定の実施形態では、本発明の化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症または統合失調症の患者の認知の改善に使用することができる。本明細書で使用される場合、「認知を改善する」という語句は、患者の学習、記憶、知覚、および／または問題解決能力の強化を示すと理解することができる。認知の改善とは、認知機能障害（例えば、上記の疾患に関連する）を患っている患者の認知力の低下速度を遅らせる、または抑えることを指す場合もある。

【0165】

認知機能は、当業者に知られている標準的な試験を使用して評価することができる。そのようなテストの例には、アルツハイマー病評価スケールー認知サブスケールテスト（ADAS-COG）、ミニメンタルステート検査（MMSE）、臨床認知症評価（CDR）、臨床認知症評価ーボックスの合計（CDR-SB）、アルツハイマー病の共同研究ー前臨床アルツハイマー認知混合方式（ADCS-PACC）、およびアーバンス神経心理学的テスト（RBANS）が含まれる。

【0166】

本明細書で使用される場合、「摂食障害」は、過食症、神経性食欲不振、抑制性神経性食欲不振および過食嘔吐症を含むと理解され得る。

【0167】

本発明のさらなる態様によれば、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、HIV認知症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、および他の運動ニューロン疾患、レット症候群、てんかん、パーキンソン病および他のパーキンソン病様障害、多発性硬化症を含む脱髄性疾患などの神経再生の増強が有益である障害、脊髄損傷、脳卒中、低酸素症、虚血、外傷性脳損傷を含む脳損傷、軽度認知機能障害、認知症障害（血管性および変性起源の混合性認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺、または皮質基底核変性症）、および統合失調症、肥満、糖尿病、およびメタボリックシンドローム、シャルコーマリートゥースとその変形を含む糖尿病性ニューロパシーにおける神経認知障害、神経移植とその合併症、糖尿病誘発性骨粗しょう症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明、後部眼疾患、前眼部疾患、うつ病、肥満、メタボリックシンドローム、疼痛、うつ病、統合失調症、および不安を含むかまたは含有する群から選択される1つ以上の疾患の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0168】

本発明のさらなる態様によれば、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、HIV認知症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、および他の運動ニューロン疾患、レット症候群、てんかん、パーキンソン病および他のパーキンソン病様障害、多発性硬化症を含む脱髄性疾患などの神経再生の増強が有益である障害、脊髄損傷、脳卒中、低酸素症、虚血、外傷性脳損傷を含む脳損傷、軽度認知機能障害、認知症障害（血管性および変性起源の混合性認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺、または皮質基底核変性症）、およびシャルコーマリートゥースとその変形を含む、統合失調症、肥満、糖尿病、およびメタボリックシンドローム、糖尿病性ニューロパシーにおける神経認知障害、神経移植とその合併症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明、後部眼疾患、うつ病、肥満、メタボリックシンドローム、疼痛、うつ病、統合失調症、および不安を含むかまたは含有する群から選択される1つ以上の疾患の治療および／または予防に使用するため

の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0169】

より特定の実施形態では、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、他のパーキンソン病、他のタウオパチー、レビー小体型認知症、運動ニューロン疾患、ピック病、肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、およびレット症候群からなる群から選択される。この群の疾患の治療は、BDNF遺伝子にVal66Met変異を有する患者に特に効果的である可能性がある。

【0170】

さらにより特定の実施形態では、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能障害、うつ病、およびレット症候群からなる群から選択される。

10

【0171】

本発明のさらなる実施形態は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、HIV認知症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、および他の運動ニューロン疾患、レット症候群、てんかん、パーキンソン病および／または他のパーキンソン病様障害の治療および／または予防において使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0172】

本発明のさらなる一実施形態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症の認知機能障害、レット症候群および／またはうつ病の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

20

【0173】

本発明のさらなる実施形態は、アルツハイマー病の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0174】

本発明のさらなる実施形態は、うつ病の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0175】

本発明のさらなる実施形態は、脱髄性疾患などの神経再生の増強が有益である疾患の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

30

【0176】

本発明のさらなる実施形態は、多発性硬化症の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0177】

本発明のさらなる実施形態は、レット症候群の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0178】

本発明のさらなる実施形態は、脊髄損傷、脳卒中、低酸素症、虚血および／または外傷性脳損傷を含む脳損傷の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

40

【0179】

本発明のさらなる一実施形態は、軽度認知障害、認知症障害（血管性および変性起源の混合型認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、術後認知症を含む）ならびに／または統合失調症における認知機能障害の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0180】

本発明のさらなる一実施形態は、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、およびメタ

50

ポリリックシンドローム、シャルコーマリートゥースおよびその変形を含む糖尿病性神経障害、神経移植およびその合併症、糖尿病誘発性骨粗しょう症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明および後眼病、うつ病、肥満、メタポリリックシンドローム、W A G R 症候群、ブラダーウィリー症候群および／または疼痛の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0181】

本発明のさらなる一実施形態は、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、およびメタポリリックシンドローム、シャルコーマリートゥースおよびその変形を含む糖尿病性神経障害、神経移植およびその合併症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明および後眼病、うつ病、肥満、メタポリリックシンドローム、および／または疼痛の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0182】

本発明のさらなる実施形態は、うつ病、統合失調症および／または不安症の治療および／または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0183】

本発明のさらなる実施形態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、別のパーキンソン病様障害、別のタウオパチー、レビー小体型認知症、運動ニューロン疾患、ピック病、肥満、メタポリリックシンドローム、糖尿病、およびレット症候群からなる群から選択される疾患の治療および／または予防に使用するための本発明の化合物に関する。

20

【0184】

本発明のさらなる一実施形態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、別のパーキンソン病様疾患、別のタウオパチー、レビー小体型認知症、運動神経疾患、ピック病、肥満、メタポリリックシンドローム、糖尿病、およびレット症候群、後眼部疾患、および認知機能障害からなる群から選択される疾患の治療および／または予防に使用するための本発明の化合物に関する。

【0185】

別の実施形態は、TrkA、TrkB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体および／またはそれらのシグナル伝達ならびにFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼおよび／またはそれらのシグナル伝達のもジュレーターが有用である疾患の治療および／または予防のための、例えば、前述の状態の1つ以上を含む非神経性および神経性疾患の両方の治療および／または予防のための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

30

【0186】

本発明はさらに、TrkA、TrkB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体および／またはそれらのシグナル伝達ならびにFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼおよび／またはそれらのシグナル伝達のもジュレーターが有用である疾患の治療、予防、または危険性を低減する方法における、例えば、非神経性および神経性疾患の両方の治療および／または予防における、本発明の化合物の使用に関する。

40

【0187】

一実施形態は、前述の1つ以上の疾患の治療、予防、または危険性を低減する方法であって、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩をそれらを必要とするヒトなどの哺乳動物に投与することを含む方法において使用するための本発明の化合物の使用（例えば、医薬の製造における）に関する。

【0188】

別の実施形態は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、HIV認知症、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、および他の運動ニューロン疾患、レット症候群、てんかん、パーキンソン病および／または他のパーキンソン病様障害の治療、予

50

防、または危険性を低減する方法において使用するための、本発明の化合物に関する。

【0189】

さらなる実施形態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症における認知機能障害、レット症候群および／またはうつ病を治療、予防、または危険性を低減する方法における本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0190】

さらなる一実施形態は、多発性硬化症などの脱髄性疾患などの神経再生の増強が有益である疾患を治療、予防、または危険性を低減する方法における本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0191】

さらなる一実施形態は、脊髄損傷、脳卒中、低酸素症、虚血および／または外傷性脳損傷を含む脳損傷を治療、予防、または危険性を低減する方法における本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0192】

別の実施形態は、軽度認知障害、認知症障害（血管性および変性起源の混合型認知症、初老期認知症、老人性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺、または皮質基底核変性症を含む）ならびに／または統合失調症における認知機能障害の治療、予防、または危険性を低減する方法において使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0193】

さらなる一実施形態は、アテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病、およびメタボリックシンドローム、シャルコーマリートゥースおよびその変形を含む糖尿病性神経障害、神経移植およびその合併症、糖尿病誘発性骨粗しょう症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明および後眼病、うつ病、肥満、メタボリックシンドローム、および／または疼痛の治療、予防、または危険性を低減する方法における、本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0194】

のさらなる一実施形態は、肥満、糖尿病、およびメタボリックシンドローム、シャルコーマリートゥースおよびその変形を含む糖尿病性神経障害、神経移植およびその合併症、運動ニューロン疾患、末梢神経損傷、遺伝性または後天性または外傷性難聴、失明および後眼病、うつ病、肥満、メタボリックシンドローム、および／または疼痛の治療方法における、本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0195】

さらに別の実施形態は、うつ病、統合失調症および／または不安症を治療、予防またはその危険性を低減する方法における本発明の化合物のそのような使用に関する。

【0196】

薬学的組成物

本明細書に記載されているように、本発明の化合物は医薬品として有用である。そのような化合物は、単独で投与されてもよく、または既知の薬学的組成物／製剤を経由して投与されてもよい。

【0197】

本発明のさらなる一態様では、本明細書で定義された本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤、例えば、薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体を含む薬学的組成物が提供される。

【0198】

本発明のさらなる一態様では、任意でBDNF遺伝子にVal66Met変異を有する患者において、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患（本明細書に記載されている様々な疾患および障害を含む）の治療において使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤、例えば、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、

10

20

30

40

50

薬学的組成物が提供される。

【0199】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される賦形剤」には、ビヒクル、アジュバント、担体、希釈剤、pH調整剤および緩衝剤、張性調整剤、安定剤、湿潤剤などへの言及が含まれる。特に、そのような賦形剤は、アジュバント、希釈剤または担体を含み得る。

【0200】

当業者は、本発明の化合物が全身のおよび／または局所的に（すなわち、特定の部位で）作用することができ、したがって、当業者に公知の適切な技術を使用して適宜投与され得ることを理解するであろう。

【0201】

当業者は、本明細書で記載されるような化合物および組成物が、通常、経口、静脈内、皮下、頬側、直腸、皮膚、鼻腔、気管、気管支、舌下、鼻腔内、局所（眼への局所投与を含む）的に、任意の他の非経口経路または吸入を介して、薬学的に許容される剤形で投与され得ることを理解するであろう。

【0202】

適切な薬学的製剤の選択および調製のための従来の手順は、例えば、「Pharmaceuticals—The Science of Dosage Form Designs」、M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、不活性な薬学的に許容される担体は、固体または液体のいずれかであり得る。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、および坐剤が含まれる。

【0203】

本明細書に記載の薬学的組成物は、経口投与のための錠剤、カプセル剤またはエリキシル、直腸投与のための坐剤、非経口または筋肉内投与のための滅菌溶液または懸濁液などの形態の組成物を含み得る。代替的には、特に本発明のこのような化合物が局所的に作用する場合、薬学的組成物を局所投与用に製剤化してもよい。特に、化合物は、例えば人工脳脊髄液（CSF）の形態で、CNSへの局所送達のために処方され得る。

【0204】

したがって、特定の実施形態では、薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤、経口的にまたは注射により摂取される液体形態、坐剤、クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、吸入剤（例えば、鼻腔内投与される）、または局所投与に適した形態を含む、薬学的に許容される剤形で提供される。疑義を避けるためであるが、このような実施形態では、本発明の化合物は、固体（例えば、固体分散物）、液体（例えば、溶液中）、またはミセルの形態などの他の形態で存在してもよい。

【0205】

したがって、本発明の化合物、およびそれを含む組成物は、経口、非経口、頬側、膣、直腸、吸入、吹送、舌下、筋肉内、皮下、局所（眼への局所投与を含む）、鼻腔内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、くも膜下腔内、脳室内、および関節への注射により、投与され得る。

【0206】

投与様式に応じて、薬学的組成物は、好ましくは0.05～99重量パーセント（%wt）、より好ましくは0.05～80重量パーセント、さらにより好ましくは0.10～70重量パーセント、さらにより好ましくは0.10～50重量パーセントの本発明の化合物（非塩形態として計算）を含み、すべての重量パーセントは全組成物に基づく。

【0207】

本発明の化合物（すなわち、活性成分）の効力および物理的特性などに応じて、言及され得る薬学的製剤には、活性成分が少なくとも1重量%（または少なくとも10重量%、少なくとも30重量%、もしくは少なくとも50重量%）で存在するものが含まれる。すなわち、薬学的組成物の他の成分（すなわち、アジュバント、希釈剤、および担体の添加

10

20

30

40

50

）に対する活性成分の比は、重量で少なくとも1：99（または少なくとも10：90、少なくとも30：70、または少なくとも50：50）である。

【0208】

投与される化合物の量は、治療される患者によって異なり、1日あたり約100 ng/kg体重～100 mg/kg体重まで変動する。例えば、投薬量は、本開示および当技術分野の知識から当業者によって容易に確認され得る。したがって、当業者は、組成物中の、および本発明の使用または方法で投与される化合物および任意の添加剤、ビヒクル、および/または担体の量を容易に決定することができる。

【0209】

当業者であれば、本発明の化合物は、様々な用量で（例えば、上記のような製剤として）投与されてもよく、適切な用量は当業者によって容易に決定されることを理解するであろう。経口的、肺的および局所的投薬量（ならびに皮下投薬量、但し、これらの投薬量は相対的により低くてもよい）は、約0.01 μg/kg体重/日（μg/kg/日）～約200 μg/kg/日の範囲であってもよく、好ましくは、約0.01～約10 μg/kg/日、より好ましくは、約0.1～約5.0 μg/kg/日であってもよい。例えば、経口投与される場合、そのような化合物での治療は、約0.01 μg～約2000 mg、例えば、約0.1 μg～約500 mg、または1 μg～約100 mg（例えば、約20 μg～約80 mg）の活性成分（複数可）を典型的に含有する製剤の投与を含んでいてもよい。静脈内投与される場合、最も好ましい用量は、定速注入の間、約0.001～約10 μg/kg/時の範囲であろう。有利には、治療は、このような化合物および組成物の1日1回用量での投与を含んでいてもよく、または1日総投薬量を、1日2回、3回または4回の分割用量で（例えば、本明細書で記載の用量に関連して、1日2回、例えば、1日2回、25 mg、50 mg、100 mg、または200 mgの用量で）投与してもよい。

【0210】

疑義を避けるためであるが、当業者（例えば、医師）は、個々の患者に最も適した実際の投薬量を決定することができ、これは、投与経路、製剤の種類、治療されるべき状態の種類および重篤度、患者が摂取している他の医薬、ならびに治療されるべき特定の患者の種、年齢、体重、性別、食事、腎機能、肝機能、一般的な身体状態、一般的な因子および応答によって様々である可能性が高い。上記投薬量は、平均的な事例の例示であるが、当然のことながら、より高いまたはより低い投薬量範囲が妥当である個々の事例があり得、それらも本発明の範囲内である。

【0211】

したがって、本発明のさらなる一態様では、療法における、またはTrkA、TrkB、TrkCなどのニューロトロフィン受容体および/またはそれらのシグナル伝達、および/またはFGFR1およびIGF1Rなどの受容体チロシンキナーゼおよび/またはそれらのシグナル伝達のもジュレーターが有用である疾患の治療および/または予防のための、例えば、前述の非神経性および神経性の両方の疾患の治療および/または予防における、上で定義された薬学的組成物の使用が提供される。

【0212】

組み合わせと部分キット（kits-of-parts）

本明細書で定義された神経系の疾患および関連する病状の治療および/または予防は、単独療法として適用することができ、または本発明の化合物に加えて、本明細書で言及した1つ以上の疾患の治療において価値のある従来の療法との併用治療を含むことができる。そのような従来の治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、抗炎症剤、認知および/または記憶増強剤、非定型抗精神病剤、ドーパミンアゴニストおよび/またはL-DOPAなどの1つ以上の薬剤を含み得る。

【0213】

このような併用治療および/または予防は、本発明の個々の化合物または治療および/または予防の追加の薬剤の同時、逐次、または別々の投与によって達成され得る。そのような組み合わせ製品は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を使用する。

【0214】

したがって、当業者であれば、本発明の化合物での治療は、同じ状態のためのさらなる治療（複数可）または予防的方法をさらに含んでもよい（すなわち、組み合わせられてもよい）ことを理解するであろう。特に、本発明の化合物による治療は、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、本明細書に記載の認知機能障害およびうつ病、例えば、アルツハイマー病）の治療のための手段と、例えば、ニューロトロフィンおよび／または本明細書に記載の他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする様々な疾患の治療に有用な1つ以上の他の治療薬による治療と、および／または当業者に知られているような治療で 사용되는1つ以上の物理的方法（手術による治療など）と、組み合わせることができる。

10

【0215】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物はまた、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療および／または予防に有用な1つ以上の他の（すなわち、異なる）治療薬（すなわち、本発明の化合物ではない薬剤）と組み合わせることができる。1つ以上の他の治療薬と組み合わせた本発明の化合物の投与を提供するような組み合わせ製品は、別々の製剤として提示されてもよく、すなわち、それらの製剤の少なくとも1つが、本発明の化合物を含み、少なくとも1つが他の治療薬を含み、あるいは組み合わせ製剤として提示されてもよい（すなわち、製剤化されてもよい）（すなわち、本発明の化合物および1つ以上の他の治療薬を含む単一の製剤として提示されてもよい）。

20

【0216】

故に、本発明のさらなる一態様によれば、以下：

（I）本明細書中、上記で定義された本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、

（II）ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防に有用な1つ以上の他の治療薬と、を含み、成分（I）および（II）のそれぞれが、任意で、薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と混合して製剤化される、組み合わせ製品が提供される。

【0217】

本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と任意に混合されて製剤化された、本明細書にて上記で定義された本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防において有用である1つ以上の他の治療薬とを含む薬学的組成物が提供される。

30

【0218】

本発明のさらなる一態様によれば、以下：

（a）薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と任意に混合されて製剤化された、本明細書にて上記で定義された本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物と、

（b）薬学的に許容されるアジュバント希釈剤または担体などの薬学的に許容される賦形剤と任意に混合されて製剤化された、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防において有用である1つ以上の他の治療薬とを含む薬学的組成物と、を含み、

成分（a）および（b）が各々、他方と併せて投与するのに好適な形態で提供される、パーツキットが提供される。

40

【0219】

本明細書に記載のパーツキットに関して、「との併用投与」（および同様に「と併用して投与」）により、関連する状態の治療に指向された医療介入の一部として、それぞれの製剤が、連続して、別々に、または同時に投与されることを含む。

50

【0220】

したがって、本発明に関連して、「との併用投与」（および同様に「と併用して投与」という用語は、2つの有効成分が一緒に、または時間的に十分接近して（任意に繰り返して）投与されて、患者にとって有益な効果を可能にすることを含み、つまり、関連する状態の治療および／または予防の過程において、他の成分の不在下で、同じ治療および／または予防の過程において、どちらかの薬剤が単独で（任意で繰り返して）投与されるよりも良好であることを含む。特定の状態の治療または予防に関して、また特定の状態の治療または予防の過程で、組み合わせることがより高い有益な効果を提供するかどうかの決定は、当業者によって日常的に達成され得る。

【0221】

さらに、本発明の文脈において、「と組み合わせる」という用語は、2つの製剤のうち的一方または他方を（任意に繰り返し）、他の構成成分の投与前、投与後、および／または同時に投与し得ることを含む。この文脈で使用される場合、「同時に投与される」および「と同時に投与される」という用語は、本発明の化合物、ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療のための追加の化合物、またはその薬学的に許容される塩の個々の用量が、それぞれ48時間以内（例えば、24時間、12時間、6時間、3時間、2時間、1時間、45分、30分、20分または10分以内）に投与される場合を含む。

【0222】

ニューロトロフィンおよび／または他の栄養因子のシグナル伝達障害を特徴とする疾患の治療または予防に有用な他の治療薬は、当業者によく知られている。例えば、そのような他の治療剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、抗炎症剤、認知増強剤、記憶増強剤、および非定型抗精神病剤、抗うつ剤、抗アルツハイマー剤、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマーセクレターゼモジュレーター、タウ機能を修飾する薬剤、アミロイドベータ産生阻害剤、アミロイドベータに指向した抗体、タウに指向した抗体、アルファシヌクレインに指向した抗体、抗パーキンソン剤、抗糖尿病薬、抗多発性硬化症薬、抗肥満薬、聴覚機能障害の治療に使用される薬剤、眼疾患の治療に使用される薬剤、嗅覚機能障害の治療に使用される薬剤、味覚機能障害の治療に使用される薬剤、抗ハンチントン剤、抗レット症候群剤、抗脳卒中剤を含み得る。言及され得る特定の治療剤には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、抗アルツハイマー剤、抗パーキンソン剤、認知増強剤、アミロイドベータに指向した抗体、タウに指向した抗体、アルファシヌクレインに指向した抗体、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマーセクレターゼモジュレーター、NGF、BDNF、NT-3；NT-4／5、IGF-1、FGF、GDNF、CTNFおよび／またはHGFが含まれる。

【0223】

組成物の調製

本明細書に記載の薬学的組成物／製剤、組み合わせ製品およびキットは、標準的および／または許容される薬務に従って、調製されてもよい。

【0224】

したがって、本発明のさらなる一態様では、本明細書中で上記で定義した薬学的組成物／製剤を調製するための方法であって、本明細書中で上記で定義した本発明の化合物を、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と関連付けることを含む方法が、提供される。

【0225】

本発明のさらなる態様では、本明細書中で上記で定義した組み合わせ製品またはパーツキットの調製方法であって、本明細書中で上記で定義した本発明の化合物を、関連する疾患または障害の治療に有用である他の治療剤、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と関連付けることを含む方法が、提供される。

【0226】

本明細書中で使用される場合、関連付けることへの言及は、2つの成分が互いに組み合わせて投与するのに適格とすることを意味し得る。

10

20

30

40

50

【0227】

したがって、2つの成分をお互いに「関連付ける」ことによる、本明細書中で上記で定義したパーツキットの調製方法に関して、本発明者らは、パーツキットの前記2つの成分が、

(i) 別個の製剤として（すなわち、互いに独立して）提供されてもよく、その後、併用療法において互いに併せて一緒に使用されるか、または

(ii) 併用療法において互いに併せて使用するための「コンビネーションパック」の別個の成分として一緒に包装され、提示されてもよいことを含める。

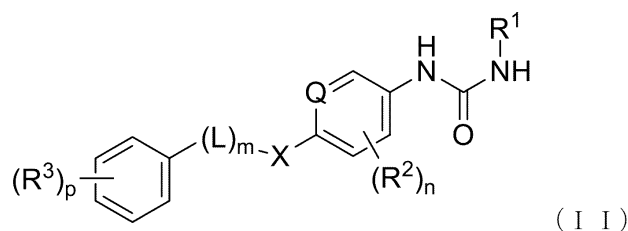
【0228】

本発明の化合物の調製

本明細書に記載される本発明の化合物は、以下に提供される実施例に記載されるものなどの当業者に周知の技術に従って、遊離塩基または薬学的に許容される塩として調製され得る。

【0229】

本発明のさらなる実施形態によれば、本発明の化合物の調製方法が提供され、この方法は、式IIの化合物を



(式中、 R^1 、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は、上記で定義された通りである)、適切なイソシアネート（例えば、メトキシカルボニルイソシアネート、クロロカルボニルイソシアネート、または好ましくは、エトキシカルボニルイソシアネート）と反応させる工程を含む。

【0230】

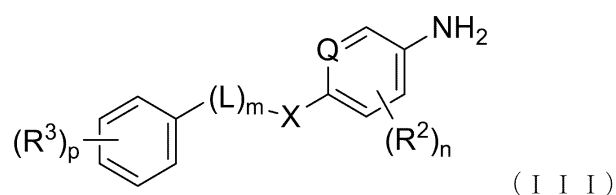
この反応は、例えば、

(a) 適切な反応温度（例えば、室温～還流温度で）で、密封されたマイクロ波バイアル中、適切な溶媒（トルエンまたはブロモベンゼンなど）中；または

(b) 適切な反応温度（例えば0℃～室温）で、DMFなどの適切な溶媒中、最初に式IIの化合物を水素化ナトリウムなどの適切な塩基で処理し、続いて、約1～約60分間のような適切な時間、攪拌しながらほぼ同じ時間でエトキシカルボニルイソシアネートを添加することにより、実施され得る。

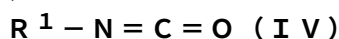
【0231】

式IIの化合物は、式IIIの化合物を



(式中、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 、および p は、以下のいずれかで上記で定義したとおりである)

(a) 式IVの化合物か、



(式中、 R^1 は上記で定義した通りである) または

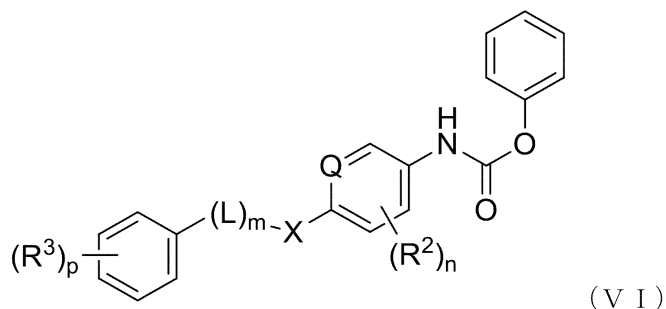
(b) 式 V の化合物と



(式中、 R^1 は、上記で定義した通りである) 例えば、(両方の場合において) TEA などの適切な塩基の存在下で、DCM、THF またはピリジンなどの適切な溶媒中、適切な反応温度 (例えば、室温～還流温度) で反応させることにより得られることができる。

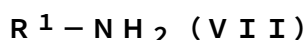
【0232】

あるいは、式 I I の化合物は、式 V I の化合物を



10

(式中、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は上記で定義した通りである)、式 V I I のアミンと



20

(式中、 R^1 は、上記で定義した通りである)、例えば、TEA などの適切な塩基の存在下で、THF などの適切な溶媒中、適切な反応温度 (例えば、室温～還流温度) で反応させることにより得られることができる。

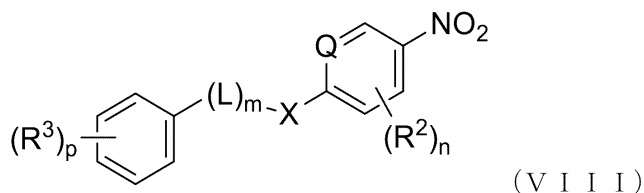
【0233】

あるいは、式 I I の化合物は、上記で定義された式 I I I の化合物を、DCM などの適切な溶媒中、 $NaHCO_3$ または TEA などの適切な塩基の存在下で、適切な反応温度 (例えば、 $0^\circ C$ ～室温) で、トリホスゲンまたはホスゲンと反応させることによって調製されてもよい。約 1～約 6 時間などの適切な期間の後、式 V I I の化合物を、追加量の適切な (例えば、上記の) 塩基と一緒に加え、その後、反応混合物を、室温などの適切な温度で、約 1～約 24 時間などの適切な期間、反応させておく。あるいは、この反応の順序は、最初に式 I V の化合物をトリホスゲンまたはホスゲンと反応させ、続いて上記と実質的に同じ反応条件下で式 V I I の化合物を添加することにより、変更することができる。

30

【0234】

式 I I I の化合物は、式 V I I I の化合物を、



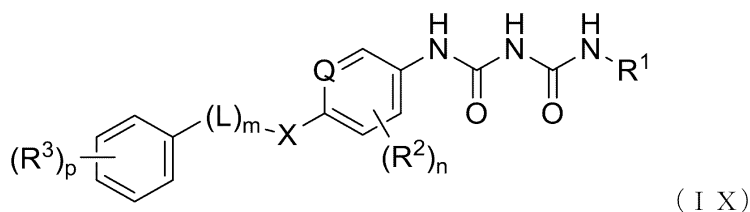
40

(式中、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は、上記で定義した通りである)、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ などの適切な還元剤の存在下、例えば、HCl の存在下、または $H_2(g)$ の存在下での Pd/C を用いて、還元することにより得ることができる。この反応は、エタノールなどの適切な溶媒中、適切な温度 (例えば、室温～還流温度) で行うことができる。

【0235】

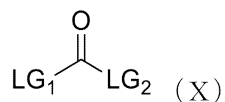
本発明のさらなる実施形態では、本発明の化合物の調製方法が提供され、この方法は、式 I X の化合物を

50



(式中、 R^1 、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は、上記で定義された通りである)、式Xの化合物と

10

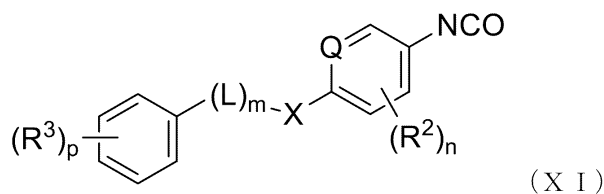


(式中、 LG^1 および LG^2 は、クロロ、メトキシ、エトキシ、および1-イミダゾリル(言及され得る特定の式Xの化合物は、ジエチルカルボナートを含む)から独立して選択される適切な脱離基を表す)、エタノールなどの適切な溶媒、および任意でナトリウムエトキシドまたはメトキシドなどの適切な塩基の存在下で、反応させる工程を含む。

【0236】

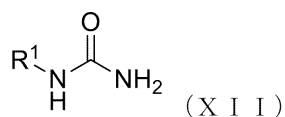
20

式IXの化合物は)、式(XI)の化合物を



(式中、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は上記で定義した通りである)、式(XII)の化合物と

30



(式中、 R^1 は、上記で定義された通りである)、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒、および任意でトリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、反応させることにより得られてもよい。

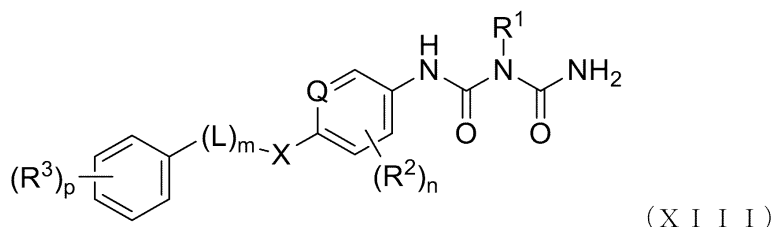
【0237】

式XIの化合物は、式IIIの化合物をトリホスゲンまたはホスゲンと反応させることにより得ることができる。

40

【0238】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の化合物の調製方法が提供され、この方法は、式IIIIの化合物を



(式中、 R^1 、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は、上記で定義された通りである)、エタノールなどの適切な溶媒、および任意でナトリウムエトキシドなどの適切な塩基の存在下で、炭酸ジエチルなどの本明細書で定義された式 X の化合物と反応させる工程を含む。

10

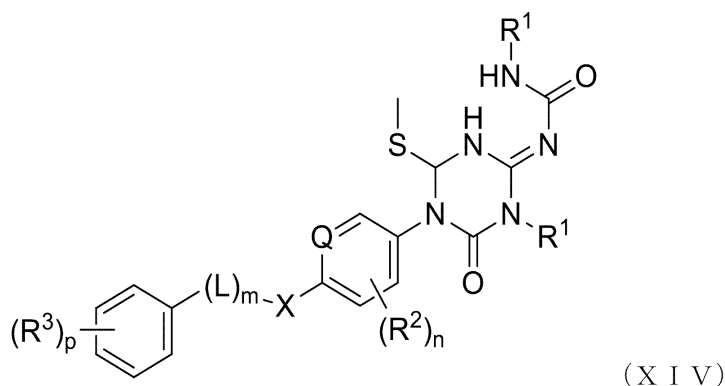
【0239】

式XIIIの化合物は、式IIの化合物を、適切な溶媒、および任意に適切な塩基の存在下で、ホスゲンまたはトリホスゲンと反応させ、続いて反応混合物にアンモニアを添加することにより得ることができる。

【0240】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の化合物の調製方法が提供され、この方法は、式XIVの化合物を

20



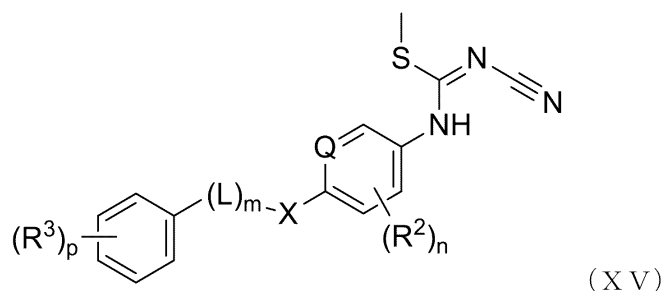
30

(式中、 R^1 、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は、上記で定義された通りであり、特に R^1 は本明細書で定義されたアリールまたはヘテロアリール基を表す(より具体的には R^1 はフェニルを表す))、水性酸(HCl(例えば、2MのHCl)など)、および任意で有機共溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)の存在下、および適切な温度(例えば、室温～還流温度)で反応させる工程を含む。

【0241】

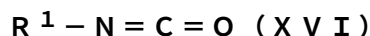
式XIVの化合物は、式XVの化合物を

40



(式中、 R^2 、 n 、 X 、 Q 、 L 、 m 、 R^3 および p は上記で定義した通りである)、過剰な(例えば、2当量の)式(XVI)の化合物と

50



(式中、 R^1 は、上記で定義された通りであり、特に R^1 は、本明細書で定義されたアリールまたはヘテロアリール基を表す(より具体的には、 R^1 はフェニルを表す))、適切な温度(例えば、室温)で、適切な塩基(例えばトリエチルアミン)および適切な溶媒(例えばアセトニトリル)の存在下で、反応させることにより得ることができる。

【0242】

式XIVの化合物は、本明細書で定義された式IIIの化合物を、適切な溶媒(例えば、エタノール)の存在下、適切な温度(例えば、還流温度)で、適切な期間(5日超(例えば、10日超)などの長期間、ジメチルシアノカルボンイミドジチオアートと反応させることにより得ることができる。

【0243】

式IV、V、VI、VII、VIII、X、XI、およびXVIの化合物は、市販されているか、文献中にて知られているか、または本明細書に記載の方法と同様により得られるか、または適切な試薬および反応条件を使用して、利用可能な出発材料から、標準的な技法に従って慣用的な合成法により得られてもよい。この点において、当業者は、特に、B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991による「Comprehensive Organic Synthesis」を参照してもよい。使用され得るさらなる参考文献には、「Heterocyclic Chemistry」J. A. Joule, K. Mills, およびG. F. Smith, 3rd edition, Chapman & Hall出版、「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」A. R. Katritzky, C. W. Rees, およびE. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996、ならびに「Science of Synthesis」, Volumes 9-17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.を含む。

【0244】

本明細書で定義された置換基およびその上の置換基は、当業者に周知の方法による本発明の化合物の調製のための上記のプロセスの後または最中に1回以上修飾され得ることを当業者は理解するであろう。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、脱水素、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化およびニトロ化が含まれる。前駆体基は、反応順序の任意の時点で、このような異なる基または式Iにて定義される基に変化させることができる。当業者はまた、A. R. Katritzky, O. Meth-CohnおよびC. W. Reesによる「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」, Pergamon Press, 1995および/またはR. C. Larock, Wiley-VCHによる「Comprehensive Organic Transformations」, 1999を参照してもよい。

【0245】

本発明の化合物は、それらの反応混合物から単離されてもよく、必要であれば、当業者に周知の慣用的技法を用いて精製されてもよい。したがって、本明細書に記載の本発明の化合物の調製プロセスは、最終工程として、本発明の化合物の単離および任意の精製を含んでもよい。

【0246】

上記および下記の方法において、中間体化合物の官能基を保護基で保護する必要があることもよいことは、当業者に理解されるであろう。官能基の保護および脱保護は、上記のスキームにおける反応の前または後に行われてもよい。

【0247】

保護基は、当業者に周知の技法および下記の技法に従って、適用および除去されてもよい。例えば、本明細書に記載の保護された化合物/中間体は、標準的な脱保護技法を用いて、非保護の化合物へと化学的に変換されてもよい。関与する化学の型は、保護基の必要

10

20

30

40

50

性および型、ならびに合成を達成するための順序に影響するであろう。保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、3rd edition、T. W. Greene & P. G. M. Wutz、Wiley-Interscience (1999) に十分に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0248】

本明細書で特定の値（量など）に関して使用する場合、「約」という用語（または「およそ」などの同様の用語）は、そのような値が定義された値の最大10%（特に、最大5%、例えば、最大1%）だけ変動する可能性があることを示すものとして理解される。各場合において、そのような用語は「±10%」などの表記で（または関連する値に基づいて計算された特定の量の分散を示すことによって）置き換えることができると考えられる。また、各場合において、そのような用語は削除されてもよいと考えられる。

10

【0249】

本発明の化合物は、上述の症状において使用するためであるかに関わらず、先行技術において知られている化合物よりも、より有効であり、より毒性が低く、より長く作用し、より効能があり、より副作用が少なく、より容易に吸収され、かつ／またはより優れた薬物動態プロファイル（例えば、より高い経口バイオアベイラビリティおよび／もしくはより低いクリアランス）を有し、かつ／または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的特性を有し得るという利点を有してもよい。特に、本発明の化合物は、それらがより有効であり、かつ／またはインビボで有利な特性を示すという利点を有してもよい。

20

【図面の簡単な説明】

【0250】

【図1】生物学的実施例で説明されている受動的回避タスクの結果を示している。グラフは、明るい領域内の保持潜時の増加によって示されるように、スコポラミンで治療されたマウスに実施例5の化合物を投与すると認知機能が改善されることを示している。

【実施例】

【0251】

本発明は、本発明の範囲を限定することを意図しない以下の実施例を参照することによりさらに説明される。

【0252】

30

実験の手順

本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質および中間体は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当該技術分野で既知の方法により調製することができる。

【0253】

実験は一般的に、特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を使用された場合、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）の下で行われた。

【0254】

質量分析データは、エレクトロスプレーイオン化を使用した液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）から報告される。NMRデータの化学シフトは、使用した重水素化溶媒からの残留ピークを参照して、百万分率（ppm、 δ ）で表される。

40

【0255】

一般的な手順を参照する合成では、反応条件（反応の長さや温度など）が異なる場合がある。一般に、反応の後に薄層クロマトグラフィーまたはLC-MSを行い、必要に応じて後処理を行った。精製は実験間で異なる場合がある。一般的に、溶媒と、溶離液／勾配に使用される溶媒の比率は、適切な R_f および／または保持時間を提供するために選択された。

【0256】

一般的な方法：

すべての溶媒は分析グレードのものであり、市販の無水溶媒を日常的に反応に使用した

50

。使用した出発物質は、商業的供給源から入手可能であるか、または文献の手順に従って調製した。室温は、20～25℃を指す。溶媒混合物の組成は、体積百分率または体積比として示されている。

【0257】

MW加熱は、標準のMWリアクターで実行され、2450MHzで連続照射された。反応混合物の加熱にMWを使用できることが理解される。

【0258】

薄層クロマトグラフィー (TLC) をMerck TLCプレート (シリカゲル60F₂₅₄) で行い、スポットをUV可視化した。TLCは一般的に反応の進行を監視するために使用され、使用された溶媒は、例えば、酢酸エチルまたはアセトニトリルまたは1～10%のMeOHを含むDCM、0～95%のヘキサンを含む酢酸エチルであった。直線相フラッシュカラムクロマトグラフィー (「フラッシュクロマトグラフィー」/「カラムクロマトグラフィー」) は、Merckシリカゲル60 (0.040～0.063mm) または塩基性酸化アルミニウムまたは中性酸化アルミニウムで手動で、または指示された溶媒系を用いるRediSep (商標) 順相フラッシュカラム (「Combiflash」) を用いるISCO Combiflash (登録商標) Companion (商標) システムを使用して自動的に行った。

【0259】

NMRスペクトルは、適切な構成のプローブを取り付けた400MHzのNMR分光計 (Bruker 400MHz Avance-III) で記録した。特に明記しない限り、スペクトルは周囲温度で記録された。化学フィールドは、TMSからのダウンフィールドとアップフィールドのppmで表示される (0.00ppm)。¹H-NMRでは、以下の参照信号を使用した: TMS@0.00、またはDMSO-d₆ δ 2.49、CDC₃Cl δ 7.25の残留溶媒信号 (他に指示がない限り)。共鳴多重度は、s、d、t、q、m、dd、tt、dt、br、およびappで示され、およびシングレット、ダブルット、トリプレット、カルテット、ダブルットのダブルット、トリプレットのダブルット、マルチプレット、ブロードおよびアパレントのそれぞれに対応する。場合によっては、診断信号のみが報告される。

【0260】

逆相 (RP) カラムで高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を行った。勾配は、例えば移動相A (5mMの酢酸アンモニウム+0.1%のギ酸水溶液) およびB (0.1%のギ酸アセトニトリル溶液)、またはA (0.1%のNH₃水溶液) およびB (0.1%のNH₃アセトニトリル溶液)、またはA (10mMの酢酸アンモニウム水溶液) およびB (アセトニトリル) を使用して適用された。

【0261】

使用した逆相カラムは、例えば、BEH C18 (50×2.1mm)、1.7μm; X-Bridge C18 (50×4.6mm) 3.5μm; X-Bridge/YMC C18 (150×4.6mm)、5μm; BEH C18 (50×2.1mm)、1.7μm; X-Bridge C8 (250×19mm)、5μmであった。使用した流量は、例えば、0.55ml/分または1.00ml/分でした。

【0262】

質量分析 (MS) 分析は、エレクトロスプレーイオン化 (ESI+/-) を使用して、正および/または負のイオンモードで実行された。

【0263】

分取HPLCクロマトグラフィーは、PDA検出器を備えたWaters e2695分離モジュールで実行された。カラム; X-BRIDGE C18、150×4.6mm、5μmまたはX-Bridge C18 (250×19mm) 5μmまたはGEMINI C18 (250×21.2mm) 5μm。

【0264】

例えば、移動相A (0.1%のNH₃水溶液) およびB (0.1% NH₃アセトニトリ

10

20

30

40

50

ル溶液)、A(水中0.1%のTFA)およびB(アセトニトリル)、A(5mMの重炭酸アンモニウム+0.05%のアンモニア水溶液)およびB(アセトニトリル)、A(5mMの重炭酸アンモニウム)およびB(アセトニトリル)をLC分離のために流速1ml/分で使用して勾配をかけた。

【0265】

高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)は、直相カラムで行った。線形勾配または均一濃度の流れは、例えば相A(ヘキサン)とB(XX)を使用して適用された。

【0266】

化合物は、Collaborative DrugDiscovery Inc. Burlingame CA、USAのCDD情報コンテンツ、またはiChemLabs LLC、USAのChemDoodle 8.1.0、またはAdvanced Chemistry Development(ACD/labs)Ontario、CanadaのACD/ChemSketch 2012(14.01)を使用して命名されている。化合物の名前と同じ化合物の構造式が一致しない場合、化合物の分子構造を決定するのは構造式である。

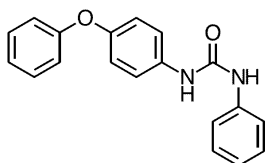
【0267】

命名法と、図で描写されている任意の化合物の構造との間に不一致がある場合、(提供され得る実験上の詳細のいずれかと相反しない限り、および/または文脈から明らかでない限り)後者が優先される。

【0268】

中間体1

1-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素。



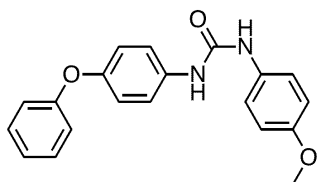
フェニルイソシアナート(0.115g、0.00097mol)を、N₂(g)下で、ピリジン中の4-フェノキシアニリン(市販品、0.150g、0.00081mol)の溶液に加えた。反応混合物を90℃に1時間加熱した。反応混合物を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50%酢酸エチルを使用してシリカゲル(100~200メッシュ)で精製して、0.200g(収率81%)の表題化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.93-7.04(m, 5H) 7.09(m, 1H) 7.28(m, 2H) 7.37(m, 2H) 7.47(m, 4H) 8.67(m, 2H); MS(ES+) m/z 305[M+H]⁺

【0269】

中間体2

1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)尿素

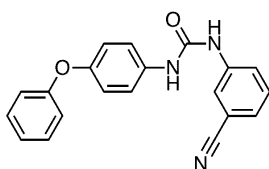


フェニル(4-フェノキシフェニル)カルバメート(市販品、0.300g、0.00091mol)のTHF(3.0ml)溶液に、TEA(0.273g、0.0019m

ol) および 4-メトキシアニリン (0.145 g、0.0011 mol) を、N₂ (g) 下、0℃で、加えた。反応混合物を 70℃で 16 時間加熱した。反応混合物を氷水 (30 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中 45% 酢酸エチルおよび固定相として用いることにより 60~120 シリカによってカラムクロマトグラフィーで精製して、0.214 g (77% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.72 (s、3H) 6.91–6.83 (m、2H) 7.02–6.91 (m、4H) 7.09 (app t t、1H) 7.42–7.30 (m、4H) 7.50–7.43 (m、2H) 8.45 (s、1H) 8.59 (s、1H) ; MS (ES+) m/z 335 [M+H]⁺ [0270]

中間体 3

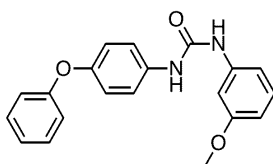
1-(3-シアノフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル) 尿素



0℃、N₂ (g) 下で、TEA (0.273 g、0.0019 mol) を、フェニル (4-フェノキシフェニル) カルバメート (市販品、0.30 g、0.00098 mol) に滴下して加え、続いて THF (3.00 ml) 中の 3-アミノベンズニトリル (0.139 g、0.0011 mol) を滴下して加えた。反応混合物を 70℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を氷水 (20 ml) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (3×20 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムに通し、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中 30% 酢酸エチルおよび固定相として用いることにより 60~120 シリカによってカラムクロマトグラフィーで精製して、0.139 g (46% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.92–7.05 (m、4H) 7.10 (app t t、1H) 7.32–7.46 (m、3H) 7.44–7.54 (m、3H) 7.68 (app d d d、1H) 7.98 (app t、1H) 8.86 (s、1H) 9.01 (s、1H)。 [0271]

中間体 4

1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル) 尿素



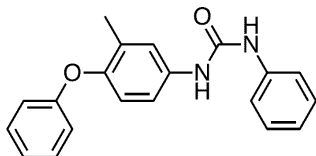
N₂ (g) 下、0℃で、撹拌しながら、m-アニシジン (0.145 g、0.00170 mol) および TEA (0.273 g、0.00196 mol) を、THF (3.0 ml) 中のフェニル (4-フェノキシフェニル) カルバメート (市販品、0.300 g、0.00098 mol) の溶液に加えた。反応混合物を 70℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を氷水 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中 55% 酢酸エチルおよび固定相として用いることにより 60~120 シリカによってカラムクロマトグラフィーで

精製して、0.200 g (66%収率)の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.73 (s, 3H) 6.55 (m, 1H) 6.81–7.03 (m, 5H) 7.09 (app t t, 1H) 7.13–7.22 (m, 2H) 7.32–7.42 (m, 2H) 7.42–7.51 (m, 2H) 8.66 (app s, 2H); MS (ES+) m/z 335 [M+H] $^+$

【0272】

中間体5

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素



10

フェニルイソシアネート (6.53 g, 0.0548 mol) を、3-メチル-4-フェノキシアニリン (市販品、8.40 g, 0.0390 mol) と TEA (11.76 ml, 0.084 mol) の DCM 溶液に 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。生成した固体を濾別し、*n*-ペンタン (20 ml) で洗浄して、8.4 g (収率 67%) の表題化合物を得た。この材料をさらに精製することなく次の工程で使用した。

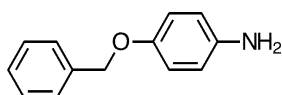
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.12 (s, 3H) 6.81–6.91 (m, 3H) 6.88–7.08 (m, 3H) 7.24–7.38 (m, 4H) 7.40–7.50 (m, 3H) 8.64 (app d, 2H); MS (ES+) m/z 319 [M+H] $^+$

20

【0273】

中間体6

4-(ベンジルオキシ)アニリン



30

マグネティックスターラーと窒素バルーンを予め装着した 30 ml のシールチューブ中、0℃ で、カリウム *tert*-ブトキシド (0.76 mg, 0.0068 mol) を、DMF (5.0 ml) 中の 4-アミノフェノール (0.50 g, 0.0045 mol) の溶液に少しずつ加えた。1 時間攪拌した後、臭化ベンジル (0.860 g, 0.005 mol) を少しずつ加えた。反応混合物を、25℃ で放置し、次いで、120℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を水 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120 メッシュ) で精製して、0.400 g (収率 44%) の純粋な表題生成物を得た。

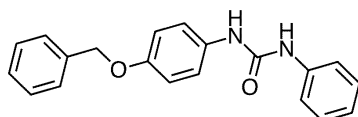
40

MS (ES+) m/z 200 [M+H] $^+$

【0274】

中間体7

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニル尿素



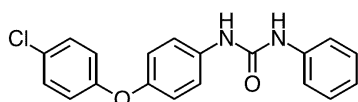
50

フェニルイソシアナート (0.286 g、0.0024 mol) を、4-(ベンジルオキシ)アニリン (中間体6、0.400 g、0.0020) および TEA (0.404 ml、0.0040 mol) の DCM (4.00 ml) 溶液に 0℃ で加えた。得られた反応混合物を 25℃ にし、25℃ で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて、0.450 g (収率 71%) の表題化合物を得た。この材料をさらに精製することなく次の工程で利用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.06 (s、2H) 6.95 (app dd、3H) 7.22–7.33 (m、3H) 7.34 (app dd、3H) 7.41 (app dt、5H) 8.58 (s、1H)、8.47 (s、1H) ; MS (ES+) m/z 319 [M+H]⁺

【0275】

中間体 8

1-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-3-フェニル尿素

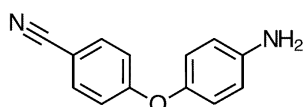


フェニルイソシアナート (0.140 g、0.00110 mol) を、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン (市販、0.200 g、0.00091 mol) と TEA (0.255 ml、0.00180 mol) の DCM (4.00 ml) 中の溶液に攪拌しながら 0℃ で加えた。得られた反応混合物を 25℃ に到達させ、16 時間攪拌した。形成された固体を濾別し、n-ペンタン (3×15 ml) で洗浄して、0.310 g の表題化合物を得た。この固体をさらに精製することなく次の工程で利用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.99 (m、5H) 7.28 (m、3H)、7.36–7.54 (m、5H)、8.66 (s、1H) 8.71 (s、1H) ; MS (ES+) m/z 339 [M+H]⁺

【0276】

中間体 9

4-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリル



カリウムtert-ブトキシド (1.02 g、0.0091 mol) を、4-アミノフェノール (0.500 g、0.0015 mol) の DMF (5.00 ml) 溶液に、0℃、N₂ (g) 下で少しずつ加えた。1 時間後、4-ブロモベンゾニトリル (0.830 g、0.0045 mol) を少しずつ加え、反応混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中 100% 酢酸エチルおよび 60~120 シリカを用いることによりカラムクロマトグラフィーで精製して、0.350 g (36% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.12 (s、2H) 6.57–6.65 (m、2H) 6.79–6.86 (m、2H) 6.94–7.00 (m、2H) 7.73–7.80 (m、2H)。

【0277】

中間体 10

1-[4-(4-シアノフェノキシ)フェニル]-3-フェニル尿素

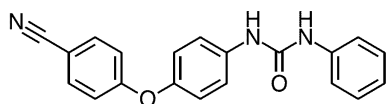
10

20

30

40

50

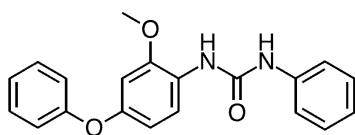


フェニルイソシアネートを、4-(4-アミノフェノキシ)ベンゾニトリル(中間体9、0.150g、0.00071mol)とTEA(0.100ml、0.00071mol)のDCM(5.00ml)溶液に0℃で加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水(25ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の40%酢酸エチルおよび固定相として60~120シリカを使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、0.250gの表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS(ES+) m/z 330 [M+H]⁺

【0278】

中間体11

1-(2-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素

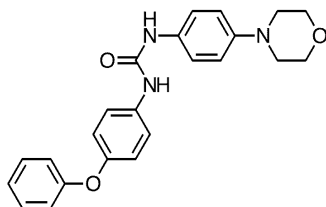


2-メトキシ-4-フェノキシアニリン(市販品、0.250g、0.0011mol)をDCM(2.5ml)中のTEA(0.234ml、0.0023mol)に加え、混合物を0℃に冷却した。混合物にフェニルイソシアネート(0.179g、0.0015mol)を加え、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。生成された固体材料を濾別し、n-ペンタン(5ml)で洗浄して、0.300g(77%の収率)の標題化合物を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.86(s, 3H) 6.56(app dd, 1H) 6.81(app d, 1H) 6.92-7.02(m, 3H) 7.09(app tt, 1H) 7.23-7.33(m, 2H) 7.32-7.42(m, 2H) 7.41-7.49(m, 2H) 8.08(app d, 1H) 8.19(s, 1H) 9.26(s, 1H); MS(ES+) m/z 335 [M+H]⁺

【0279】

中間体12

1-(4-モルホリノフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)尿素



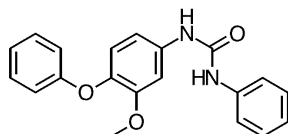
4-(4-イソシアナトフェニル)モルホリン(市販、0.500g、0.0024mol)を、DCM(5.0ml)中の4-フェノキシアニリン(市販品、0.340g、0.0018mol)とTEA(0.380g、0.0037mol)の溶液へ0℃で加えた。反応混合物を放置して25℃とし、16時間攪拌した。反応混合物を氷水(50ml)でクエンチし、生成物をDCM(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物

を得た。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の１．５％メタノールを使用してシリカゲル（１００～２００メッシュ）で精製して、０．０８０ｇ（１１％収率）の表題化合物を得た。MS（ES⁺） m/z 390 [M+H]⁺

【0280】

中間体１３

１－（３－メトキシ－４－フェノキシフェニル）－３－フェニル尿素



10

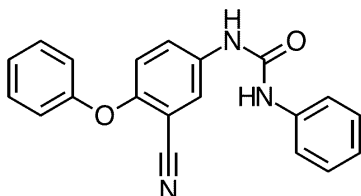
磁気スターラーを予め装着した５０ｍｌのＲＢＦ中、フェニルイソシアネート（０．２９７ｇ、０．００２４ｍｏｌ）を、３－メトキシ－４－フェノキシアニリン（市販、０．４５０ｇ、０．００２０ｍｏｌ）とＴＥＡ（０．４０６ｍｌ、０．００４０ｍｏｌ）のＤＣＭ（４．５０ｍｌ）中の溶液へ０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃に到達させ、２時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて、０．５００ｇの粗生成物を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d₆） δ ppm ３．７２（s、３H）６．７６－６．８５（m、２H）６．９１－７．０６（m、４H）７．２９（app ddt、４H）７．４６（app ddd、３H）８．６９（s、１H）８．７７（s、１H）。

20

【0281】

中間体１４

１－（３－シアノ－４－フェノキシフェニル）－３－フェニル尿素



30

フェニルイソシアネート（０．３７３ｇ、０．００１７ｍｏｌ）を、５－アミノ－２－フェノキシベンズニトリル（市販、０．６００ｇ、０．００１５ｍｏｌ）とＴＥＡ（０．５２１ｍｌ、０．００２３ｍｏｌ）のＤＣＭ（６．００ｍｌ）溶液に０℃で加えた。反応混合物を２５℃で１６時間攪拌した。生成された固体を濾過して、固体を得た。得られた固体をｎ－ペンタン（１０ｍｌ）中で１５分間攪拌し、ｎ－ペンタンを濾別して、固体の表題化合物０．３３０ｇ（収率３５％）を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d₆） δ ppm ７．００（app tt、１H）７．１２－７．０１（m、２H）７．１０（app t、１H）７．１７－７．２６（m、１H）７．２５－７．３４（m、２H）７．３９－７．５０（m、４H）７．６６（app dd、１H）８．０１（app d、１H）、８．８０（s、１H）８．９６（s、１H）；MS（ES⁺） m/z 330 [M+H]⁺

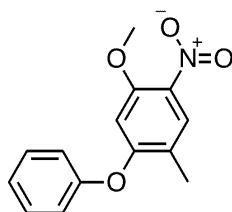
40

【0282】

中間体１５

１－メトキシ－４－メチル－２－ニトロ－５－フェノキシベンゼン

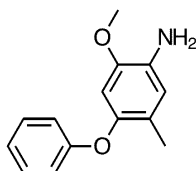
50



シールチューブフラスコ中の取り込んだフェノール（0.200 g、0.0021 mol）のDMF（2.0 ml）溶液に、NaH（0.056 g、0.0023 mol）をN₂（g）下、0℃で少しずつ加えた。反応混合物を1時間攪拌した。1-フルオロ-5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（0.432 g、0.0023 mol）を少しずつ加え、反応混合物を120℃で5時間攪拌した。反応混合物を氷水（15 ml）でクエンチし、ジエチルエーテル（3×20 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中20%酢酸エチルおよび60～120シリカを用いることによりコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製して、0.550 gの表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.18（s、3H） 2.74（s、3H） 6.63–6.76（m、1H） 6.95（app dt、2H） 6.98–7.11（m、3H） 8.47（s、1H）。
【0283】

中間体16

2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシアニリン



1-メトキシ-4-メチル-2-ニトロ-5-フェノキシベンゼン（中間体15、0.540 g、0.00208 mol）とSnCl₂・2H₂O（1.870 g、0.0833 mol）をエタノール（5.40 ml）に溶解し、0℃に冷却した。35%のHCl（0.540 ml）を加え、反応混合物を50℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50 ml）で希釈し、30%アンモニア水溶液で塩基性化して、pH 7～8を維持した。沈殿物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル（3×5 ml）で洗浄した。濾液をH₂O（3×40 ml）およびブライン（40 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.450 gの表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 1.91（s、3H） 3.71（s、3H） 4.59（s、2H） 6.52（app d、2H） 6.72–6.81（m、2H） 6.92–7.01（m、1H） 7.23–7.33（m、2H）。
【0284】

中間体17

1-（2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル尿素

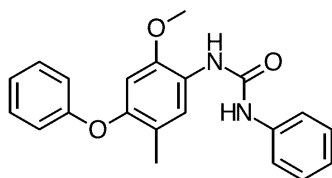
10

20

30

40

50

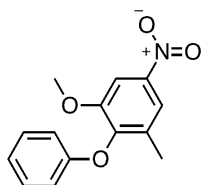


2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシアニリン（中間体16、0.440 g、0.00191 mol）とTEA（0.400 mL、0.00287 mol）を0℃に冷却したDCM（4.50 mL）中に溶解した。フェニルイソシアネート（0.251 g、0.00211 mol）を加え、得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。生成された固体を濾別し、濾過して固体を得た。得られた固体をn-ペンタン（15 mL）とともに15分間攪拌し、n-ペンタンを濾別して、0.285 g（収率43%）の固体の表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.04（s、3H）3.81（s、3H）6.72（s、1H）6.80–6.88（m、2H）7.00（app dt、2H）7.24–7.38（m、4H）7.42–7.50（m、2H）8.07（s、1H）8.19（s、1H）9.28（s、1H）。

【0285】

中間体18

1-メトキシ-3-メチル-5-ニトロ-2-フェノキシベンゼン

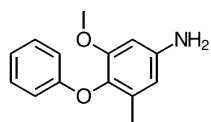


N₂（g）下で、2-メトキシ-6-メチル-4-ニトロフェノール（0.230 g、0.0012 mol）およびフェニル硼酸（0.336 g、0.0027 mol）を、25℃で4 Åモレキュラーシーブ（11.5 g）を含むDCM（11.9 mL）に溶解した。反応混合物を0℃に冷却し、TEA（0.881 mL、0.0062）を加え、続いて酢酸カルシウム（0.228 g、0.0012 mol）を加えた。反応混合物を0℃で6時間攪拌し、次に25℃にして16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、DCM（2 x 40 mL）で洗浄した。濾液を水（2 x 15 mL）で洗浄し、続いてブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の10%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60～120メッシュ）で精製して、0.340 gの表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.21（s、3H）3.81（s、3H）6.76–6.83（m、2H）6.97–7.09（m、1H）7.32–7.26（m、2H）7.82（d、1H）7.93（dd、1H）。

【0286】

中間体19

3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシアニリン



0℃、N₂（g）下で、HCl（35%）（0.34 mL）を、1-メトキシ-3-メ

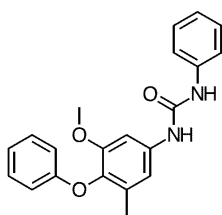
チル-5-ニトロ-2-フェノキシベンゼン（中間体18、0.340 g、0.0013 mol）および $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （1.18 g、0.0052 mol）のエタノール中溶液に攪拌しながら滴下した。反応混合物を25℃にし、次に50℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（50 ml）で希釈し、アンモニア溶液を使用してpH 7~8まで塩基性化した。生成物を酢酸エチル（2×30 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.290 g（収率97%）の表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 1.91（s, 3H） 3.59（s, 3H） 6.05（d, 1H） 6.20（d, 1H） 6.66–6.81（m, 2H） 6.91（m, 1H） 7.18–7.30（m, 2H）；MS（ES+） m/z 230 [M+H]⁺

10

【0287】

中間体20

1-（3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル尿素



20

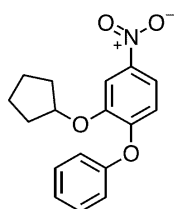
磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した10 mlのシールチューブ中、フェニルイソシアネート（0.190 ml、0.00099 mol）を、3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシアニリン（中間体19、0.190 g、0.00082 mol）およびTEA（0.232 ml、0.0016 mol）のDCM（2.0 ml）溶液に0℃で滴下した。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の50%酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュで精製して、0.100 g（収率34%）の表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 2.04（s, 3H） 3.67（s, 3H） 6.69–6.78（m, 2H） 6.86–7.02（m, 3H） 7.22–7.33（m, 5H） 7.42–7.50（m, 2H） 8.71（app d, 2H）；MS（ES+） m/z 349 [M+H]⁺

30

【0288】

中間体21

2-（シクロペンチルオキシ）-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン



40

磁気スターラーと窒素バルーンを事前に装着した30 mlのシールチューブ中で、DMF（9.00 ml）に溶解したフェノール（0.325 g、0.0034 mol）を0℃に冷却した。NaH（0.113 g、0.0047 mol）を少しずつ加え、1時間攪拌した。1-ブロモ-2-（シクロペンチルオキシ）-4-ニトロベンゼン（市販品、0.900 g、0.0031 mol）を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水（50 ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×40 ml）で抽出

50

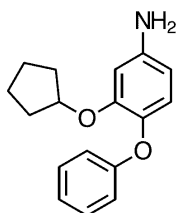
した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、移動相としてヘキサン中20%酢酸エチルおよび60~120シリカを用いることによりカラムクロマトグラフィーで精製して、0.550 g（59%収率）の表題生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.59–1.75（m, 4H） 1.79–2.05（m, 4H） 4.80–4.90（m, 1H） 6.93–7.09（m, 3H） 7.10–7.21（m, 1H） 7.31–7.42（m, 2H） 7.81–7.91（m, 2H）。

【0289】

中間体22

3-（シクロペンチルオキシ）-4-フェノキシアニリン

10



2-（シクロペンチルオキシ）-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン（中間体21、0.500 g、0.0016 mol）SnCl₂・2H₂O（1.50 g、0.0066 mol）をエタノール（5.0 ml）に溶解し、0℃に冷却した。HCl（35%、0.50 ml）を加え、反応混合物を50℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（20 ml）で希釈し、30%アンモニア水溶液で塩基性化して、pH 7~8を維持した。得られた固体を濾過して廃棄した。濾液をH₂O（3×15 ml）およびブライン（20 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.480 gの表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

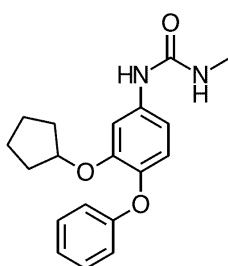
20

【0290】

中間体23

1-〔3-（シクロペンチルオキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル尿素

30



3-（シクロペンチルオキシ）-4-フェノキシアニリン（中間体22、0.240 g、0.00089 mol）とTEA（0.135 ml、0.00130 mol）をDCM（2.50 ml）に溶解し、0℃にした。N-メチルホルミルクロリド（0.099 g、0.00100 mol）を加え、得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水（10 ml）でクエンチし、生成物を酢酸エチル（3×30 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてDCM中1% MeOHおよび固定相として60~120シリカを使用するCombiフラッシュクロマトグラフィーで精製して、0.180 g（62%収率）の表題化合物を得た。MS（ES+） m/z 327 [M+H]⁺

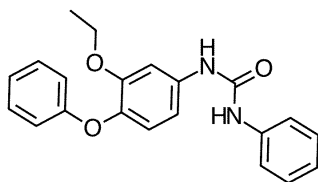
40

【0291】

中間体24

50

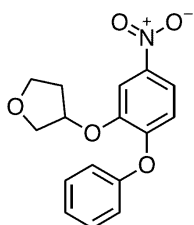
1 - (3-エトキシ-4-フェノキシフェニル) - 3-フェニル尿素



磁気スターラーと窒素バルーンが予め装着された30mlのシールチューブ中、フェニルイソシアネート(0.226ml、0.0019mol)を、DCM(4.0ml)中の3-エトキシ-4-フェノキシアニリン(0.400g、0.0017mol)とTEA(0.489ml、0.0034mol)に0℃で少しずつ加えた。反応混合物をゆっくりと25℃に到達させ、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の30%酢酸エチルを使用してシリカゲル(60~120メッシュ)で精製して、0.230g(収率38%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16(t, 3H) 3.94-4.04(m, 2H) 6.79-6.86(m, 1H) 6.87-7.01(m, 1H) 7.11-7.20(m, 1H) 7.24-7.34(m, 4H) 7.39-7.50(m, 6H) 8.62-8.69(m, 1H) 8.72(s, 1H); MS(E⁺) m/z 349 [M+H]⁺ [0292]

中間体25

3-(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ)テトラヒドロフラン



磁気スターラーと窒素バルーンが事前に装着された30mlのシールチューブフラスコ中、NaH(0.109g、0.0045mol)を、フェノール(0.391g、0.0041mol)のDMF(12ml)溶液に0℃で少しずつ加え、1時間攪拌した。3-(2-ブromo-5-ニトロフェノキシ)テトラヒドロフラン(市販品、1.200g、0.0041mol)を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水(50ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、60-120シリカ上の移動相としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、0.900g(収率76%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.91(m, 1H) 2.19(m, 1H) 3.56-3.66(m, 1H) 3.68-3.79(m, 2H) 3.85-3.95(m, 1H) 5.25(m, 1H) 7.01-7.12(m, 3H) 7.16-7.23(m, 1H) 7.38-7.48(m, 2H) 7.85-7.94(m, 2H)。

[0293]

中間体26

4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリン

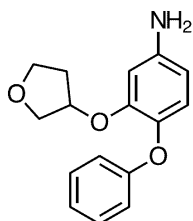
10

20

30

40

50

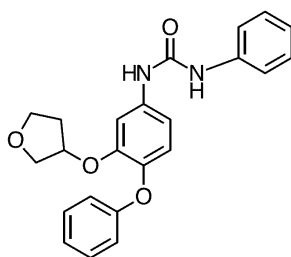


磁気スターラーを予め装着した50mLのRBF中で、水中35% HCl (0.30 mL) を、3-(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ) テトラヒドロフラン (中間体 25、0.90 g、0.0029 mol) および SnCl₂・2H₂O (2.69 g、0.0011 mol) のエタノール (20 mL) 中の溶液へ0℃で加えた。反応混合物を50℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、30%アンモニア水溶液で塩基性化して、pH 7~8を維持した。沈殿物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル (3 x 5 mL) で洗浄した。濾液を水 (3 x 40 mL) で洗浄し、続いてブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.750 g (収率 85%) の表題化合物を得、これを次の工程でさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70-1.82 (m, 1H) 1.94-2.08 (m, 1H) 3.39-3.51 (m, 1H) 3.55-3.83 (m, 2H) 3.80-3.95 (m, 1H) 5.04 (s, 1H) 6.17 (dd, 1H) 6.32 (d, 1H) 6.75 (m, 3H) 6.82-6.98 (m, 1H) 7.11-7.29 (m, 2H)。

【0294】

中間体 27

1-[4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフル-3-イルオキシ)フェニル]-3-フェニル尿素

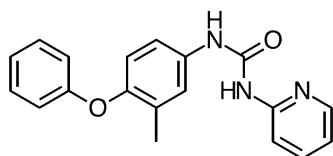


磁気スターラーを予め装着した50mLのRBF中で、フェニルイソシアナート (0.144 g、0.0011 mol) を、4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフル-3-イルオキシ) アニリン (中間体 26) に加えた。

【0295】

中間体 28

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-2-イル尿素



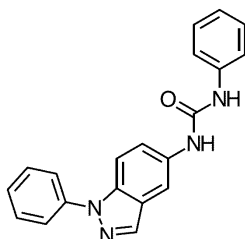
磁気スターラーを予め装着した50mLのRBF中に、3-メチル-4-フェノキシアニリン (市販品、0.500 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を取込み、DCM (5.0 mL) に加えて、0℃に冷却した。混

合物にトリホスゲン（０．４９１ｇ、０．００１６ｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を０℃で４時間撹拌した。２－アミノピリジン（０．２３６ｇ、０．００２５ｍｏｌ）および NaHCO_3 （０．６３ｇ、０．００７５ｍｏｌ）を反応混合物に加えた。得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水（２５ｍｌ）でクエンチし、生成物を DCM （３×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。０．０２％アンモニアを修飾剤として、水：アセトニトリル（０－１００％勾配システム）を移動相として分取 HPLC 精製を使用して粗生成物を精製し、０．４ｇ（５０％収率）の標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （４００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm ２．１３（s，３H） ６．８４－６．９３（m，４H） ６．９９－７．０７（m，３H） ７．３１－７．４８（m，３H） ７．７７（m，１H） ８．２９（m，１H） ９．４７（s，１H） １０．５０（s，１H）； MS (ES+) m/z ３２０ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０２９６】

中間体２９

１－フェニル－３－（１－フェニル－１H－インダゾール－５－イル）尿素

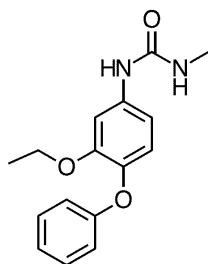


フェニルイソシアネートを、１－フェニル－１H－インダゾール－５－アミン（市販品、０．１８７ｇ、０．０００８ｍｏｌ）および TEA （０．２４０ｍｌ、０．００１７ｍｏｌ）の DCM （１．８０ｍｌ）溶液に０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃に到達させ、１６時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の２％酢酸エチルを使用してシリカゲル（６０～１２０メッシュ）で精製して、０．１５０ｇ（９２％収率）の表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （４００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm ６．９８（m，１H） ７．２５－７．３４（m，２H）、７．３５－７．４６（m，１H） ７．４８（m，３H） ７．５５－７．６５（m，２H） ７．７４－７．８５（m，３H） ８．０７（d，１H） ８．３２（d，１H） ８．６７（s，１H） ８．７９（s，１H）； MS (ES+) m/z ３２９ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０２９７】

中間体３０

１－（３－エトキシ－４－フェノキシフェニル）－３－メチル尿素

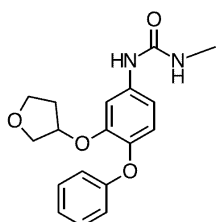


磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着された３０ｍｌのシールチューブ中、メチルアミノホルミルクロリド（０．０９０ｇ、０．０００９５ｍｏｌ）を、３－エトキシ－４－フェノキシアニリン（０．２０ｇ、０．０００８７ｍｏｌ）と TEA （０．２４４ｍｌ

、 0.0017 mol ）のDCM（ 2.0 mL ）中の溶液へ 0°C で少しずつ加えた。反応混合物を 25°C に到達させ、 16 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の 3% メタノールを使用してシリカゲル（ $60\sim 120$ メッシュ）で精製して、 0.093 g （ 37% 収率）の表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 1.13 （m, 3 H ） 2.62 （s, 3 H ） 3.94 （m, 2 H ） $6.76\text{--}7.02$ （m, 4 H ） $7.03\text{--}7.15$ （m, 2 H ） $7.23\text{--}7.32$ （m, 2 H ） 7.36 （s, 1 H ） 8.46 （s, 1 H ）；MS（ES+） m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$
【0298】

中間体 31

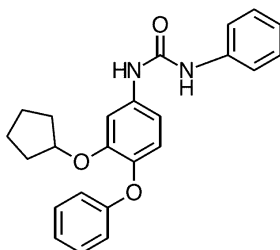
1-メチル-3-[4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]尿素



DCM（ 2.0 mL ）中の4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリン（中間体26、 0.200 g 、 0.0007 mol ）とTEA（ 0.115 mL 、 0.0011 mol ）の溶液に塩化メチルアミノホルミル（ 0.075 g 、 0.0008 mol ）を 0°C で加えた。反応混合物を 25°C に到達させ、 16 時間攪拌した。反応混合物を水（ 25 mL ）でクエンチし、酢酸エチル（ $3\times 30\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 30 mL ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 90% 酢酸エチルを使用してシリカゲル（ $60\sim 120$ メッシュ）で精製して、 0.120 g （ 66% 収率）の表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 1.78 （m, 1 H ） 2.05 （m, 1 H ） 2.63 （s, 3 H ） 3.48 （m, 1 H ） 3.56 （m, 1 H ） 3.64 （m, 1 H ） 3.79 （m, 1 H ） 4.87 （m, 1 H ） 6.80 （m, 2 H ） 6.90 （m, 2 H ） $6.92\text{--}7.02$ （m, 2 H ） $7.23\text{--}7.32$ （m, 2 H ） 7.35 （s, 1 H ） 8.56 （s, 1 H ）。
【0299】

中間体 32

1-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル尿素



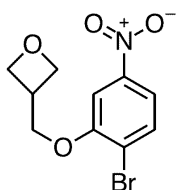
フェニルイソシアネート（ 0.126 g 、 0.0010 mol ）を、3-(シクロペンチルオキシ)-4-フェノキシアニリン（中間体22、 0.240 g 、 0.0008 mol ）とTEA（ 0.135 mL 、 0.0013 mol ）のDCM（ 2.50 mL ）溶液に 0°C で加えた。得られた反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水（ 25 mL ）でクエンチし、生成物を酢酸エチル（ $3\times 30\text{ mL}$ ）で抽出した

。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてDCM中5% MeOHを使用し、固定相として60～120シリカを使用することにより、コンビフラッシュクロマトグラフィーで精製して、標題化合物0.125 g（収率58%）を得た。

【0300】

中間体33

3-[(2-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)メチル]オキセタン



10

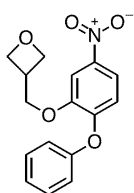
磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBフラスコ中で、DEAD（1.298 g、0.0064 mol）を、2-ブロモ-5-ニトロフェノール（0.700 g、0.0032 mol）、オキセタン-3-イルメタノール（0.310 g、0.0035 mol）およびトリフェニルホスフィン（1.685 g、0.0062 mol）のTHF（7.0 ml）溶液へ0℃で滴下して加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の15%酢酸エチルを使用することにより、100～200シリカのカラムクロマトグラフィーで精製して、1.3 g（定量的収率）の表題化合物を得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 3.39–3.52（m, 1H） 4.39–4.44（m, 2H） 4.45–4.52（m, 2H） 4.67–4.75（m, 2H） 7.72–7.80（m, 1H） 7.89–7.95（m, 2H）。

20

【0301】

中間体34

3-[(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ)メチル]オキセタン



30

磁気スターラーと窒素バルーンが予め装着された30 mlのシールチューブフラスコ中で、NaH（0.030 g、0.0012 mol）を、フェノール（0.119 g、0.0012 mol）のDMF（2.80 ml）溶液に0℃で少しずつ加えた。1時間攪拌した後、3-[(2-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)メチル]オキセタン（中間体33、0.280 g、0.0009 mol）を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水（50 ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×40 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中15%酢酸エチルおよび固定相として60～120シリカによってカラムクロマトグラフィーで精製して、0.160 g（62%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 3.29（m, 1H） 4.25（m, 2H） 4.36（m, 2H） 4.60–4.41（m, 2H） 6.99–7.07（m, 2H） 7.09–7.24（m, 2H） 7.36–7.46（m, 2H） 7.87–7.96（m, 1H） 7.99（d, 1H）。

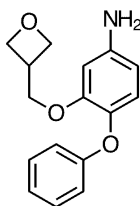
40

50

【0302】

中間体35

3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシアニリン



10

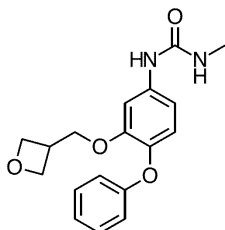
25℃で、メタノール(1.60ml)中の3-[(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ)メチル]オキセタン(中間体34、0.160g、0.0005mol)の溶液に10%のPd/C(0.042g)を加えた。得られた反応混合物を水素バルーン下で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトベッドを通して濾過し、MeOH(3×10ml)で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、0.100g(収率66%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.14(m, 1H) 3.98-4.11(m, 4H) 4.35-4.46(m, 2H) 5.06(s, 2H) 6.18(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H) 6.38(d, J=2.5Hz, 1H) 6.71-6.81(m, 3H) 6.93(m, 1H) 7.19-7.28(m, 2H); MS(ES+) m/z 272 [M+H]⁺

20

【0303】

中間体36

1-メチル-3-[3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]尿素



30

3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシアニリン(中間体35、0.041g、0.00037mol)とTEA(0.103ml、0.0007mol)のDCM(1.0ml)中溶液へ、塩化メチルアミノホルミル(0.041g、0.00043mol)を0℃で加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。移動相としてDCM(勾配)中0~5%のMeOHを使用し、固定相として60~120シリカを使用することにより、粗生成物をクロマトグラフィーで精製して、0.120gの表題化合物を定量的収率で生成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.65(d, 1H) 3.19-3.03(m, 2H) 4.15-4.04(m, 3H) 4.43(m, 2H) 5.75(m, 2H) 6.04(s, 1H) 6.78(m, 2H) 7.02-6.86(m, 3H) 7.27(m, 2H) 7.41(s, 1H) 8.62(s, 1H); MS(ES+) m/z 329 [M+H]⁺

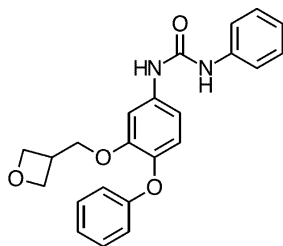
40

【0304】

中間体37

1-{3-[(3-オキセタニル)メトキシ]-4-フェノキシフェニル}-3-フェニル尿素

50

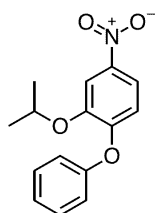


0℃で攪拌しながら、DCM（6.4ml）中の3-（オキセタン-3-イルメトキシ）-4-フェノキシアニリン（中間体35、0.640g、0.0023mol）およびTEA（0.662ml、0.0047mol）の溶液に、フェニルイソシアネート（0.283ml、0.0025mol）を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中70%酢酸エチルを使用し、固定相として60～120シリカを使用することによりカラムクロマトグラフィーで精製して、0.840gの表題化合物を定量的収率で生成した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 3.17（m，1H） 4.11（m，4H） 4.44（m，2H） 6.78-6.85（m，2H） 6.87-7.08（m，4H） 7.29-7.39（m，4H） 7.41-7.50（m，3H） 8.68（s，1H） 8.75（s，1H）；MS（ES+） m/z 391 [M+H]⁺

【0305】

中間体38

4-ニトロ-1-フェノキシ-2-（プロパン-2-イルオキシ）ベンゼン



NaH（0.153g、0.0063mol）をフェノール（0.119g、0.0012mol）の溶液に少量ずつ加え、DMF（8.30ml）中でN₂（g）下で攪拌し、0℃に冷却した。1時間攪拌した後、1-プロモ-2-イソプロポキシ-4-ニトロベンゼン（市販品、0.830g、0.0031mol）を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水（50ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×40ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60～120メッシュ）で精製して、0.638g（収率79%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.23（d，6H） 4.79（m，1H） 6.98-7.13（m，2H） 7.12-7.25（m，1H） 7.28-7.38（m，1H） 7.37-7.47（m，2H） 7.81-7.94（m，2H）。

【0306】

中間体39

4-フェノキシ-3-（プロパン-2-イルオキシ）アニリン

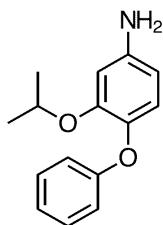
10

20

30

40

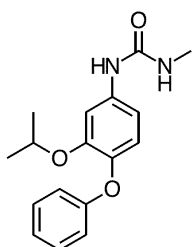
50



35%のHCl(0.6ml)を、4-ニトロ-1-フェノキシ-2-(プロパン-2-イルオキシ)ベンゼン(中間体38、0.638g、0.0024mol)とSnCl₂・2H₂O(2.490g、0.0098mol)のエタノール(6ml)中溶液へ0℃で加えた。反応混合物をゆっくりと25℃に到達させ、次に50℃で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、30%アンモニア水で塩基性化して、pH7~8を維持した。沈殿物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル(2x10ml)で洗浄した。濾液を水(3x40ml)で洗浄し、続いてブライン(40ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物0.510g(収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25(m, 6H) 4.40(m, 1H) 4.95(s, 2H) 6.00-6.19(m, 1H) 6.35(d, 1H) 6.69-6.81(m, 1H) 6.82-6.99(m, 1H) 6.99-7.19(m, 2H) 7.19-7.28(m, 2H); MS(ES+) m/z 244 [M+H]⁺ [0307]

中間体40

1-メチル-3-[4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]尿素



0℃で攪拌しながら、DCM(2ml)中の4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)アニリン(中間体39、0.200g、0.0007mol)およびTEA(0.205ml、0.0014mol)の溶液に、塩化メチルアミノホルミル(0.074ml、0.0008mol)を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の2%メタノールを使用してシリカゲル(60~120メッシュ)で精製して、0.103g(41%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13-1.32(m, 6H) 4.35-4.55(m, 1H) 2.61(s, 3H) 6.75-7.02(m, 4H) 7.02-7.15(m, 2H) 7.27(m, 2H) 7.37(s, 1H) 8.53(s, 1H); MS(ES+) m/z 301 [M+H]⁺ [0308]

中間体41

1-[4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-3-フェニル尿素

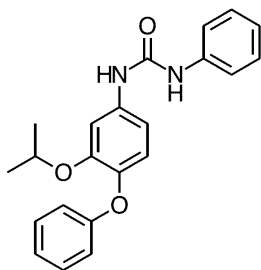
10

20

30

40

50

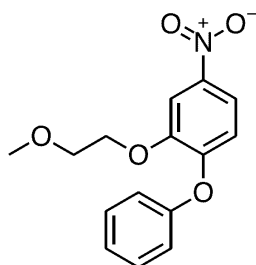


0℃で攪拌しながら、DCM（3ml）中の4-フェノキシ-3-（プロパン-2-イルオキシ）アニリン（中間体39、0.300g、0.0010mol）およびTEA（0.307ml、0.0021mol）の溶液に、フェニルイソシアネート（0.143ml、0.0012mol）を加えた。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の2%メタノールを使用してシリカゲル（60～120メッシュ）で精製して、0.103g（53%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.20–1.37（m，6H） 4.51（m，1H） 6.76–6.92（m，1H） 6.89–7.05（m，3H） 7.11–7.19（m，1H） 7.24–7.33（m，4H） 7.40–7.50（m，4H）、8.60–8.73（brs，2H）；MS（ES+） m/z 363 [M+H]⁺

【0309】

中間体42

2-（2-メトキシエトキシ）-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン



磁気スターラーと窒素バルーンが予め装着された30mlのシールチューブ中で、NaH（0.109g、0.0045mol）を、フェノール（0.224g、0.0022mol）の0℃に冷却したDMF（6.3ml）溶液に少しずつ加えた。1時間後、1-ブロモ-2-（2-メトキシエトキシ）-4-ニトロベンゼン（市販品、0.630g、0.0022mol）を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水（50ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×40ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の10%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60～120メッシュ）で精製して、0.450g（68%収率）の表題化合物を得た。

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 3.35（s，3H） 3.70–3.77（m，2H） 4.32–4.39（m，2H） 7.76（m，3H） 7.85–7.94（m，5H）。

【0310】

中間体43

3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシアニリン

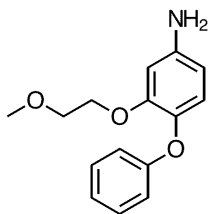
10

20

30

40

50

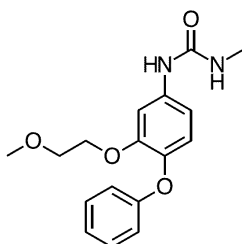


35%のHCl（水溶液）（0.30ml）および水（0.1ml）を、2-（2-メトキシエトキシ）-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン（中間体42、0.450g、0.0015mol）およびSnCl₂・2H₂O（1.400g、0.0062mol）のエタノール中溶液に加えた。反応混合物を25℃に到達させ、次いで50℃で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50ml）で希釈し、30%アンモニア水で塩基性化して、pH7～8を維持した。沈殿物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル（2×10ml）で洗浄した。濾液を、水（3×40ml）およびブライン（40ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.310g（77%収率）の表題化合物を得、これをさらなる精製をすることなく次の工程で直接使用した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 3.13（s，3H） 3.41-3.48（m，2H） 3.86-3.97（m，2H） 5.04（s，2H） 6.16（m，1H） 6.36（d，1H） 6.70-6.81（m，3H） 6.83-6.98（m，1H） 7.20-7.29（m，2H）；MS（ES+） m/z 260 [M+H]⁺

【0311】

中間体44

1-〔3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル尿素



3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシアニリン（中間体43、0.180g、0.0005mol）およびTEA（0.130ml、0.0010mol）のDCM（1.30ml）溶液に、メチルアミノホルミルクロリド（0.056g、0.0006mol）を0℃に加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60～120メッシュ）上で精製して、標題化合物0.063g（収率28%）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 2.62-2.66（m，3H） 3.15（s，3H） 3.44-3.50（m，2H） 3.95-4.05（m，2H） 6.01（m，1H） 6.77-6.84（m，2H） 6.86-6.94（m，2H） 6.95-7.01（m，1H） 7.23-7.31（m，2H） 7.36（s，1H） 8.52（s，1H）；MS（ES+） m/z 317 [M+H]⁺

【0312】

中間体45

1-〔3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-フェニル尿素

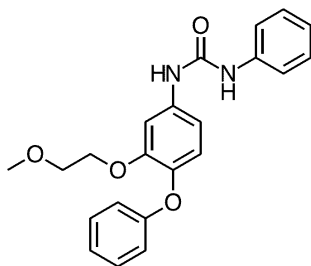
10

20

30

40

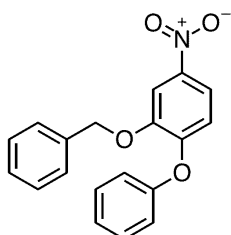
50



フェニルイソシアネート (0.090 g、0.0007 mol) を、0℃で攪拌下、DCM (2.0 ml) 中の 3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.180 g、0.0006 mol) および TEA (0.140 mL、0.0010 mol) の溶液へ加えた。反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (25 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 50% 酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120 メッシュ) で精製して、0.135 g (収率 51%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.13 (s, 3H) 3.43–3.52 (m, 2H) 4.00–4.09 (m, 2H) 6.79–6.87 (m, 2H) 6.90–7.03 (m, 4H) 7.20–7.35 (m, 4H) 7.39–7.50 (m, 3H) 8.67 (s, 1H)、8.72 (s, 1H); MS (ES+) m/z 379 [M+H]⁺ [0313]

中間体 46

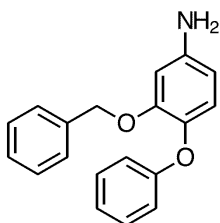
2-(ベンジルオキシ)-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン



磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した 30 ml のシールチューブ中で、NaH (0.046 g、1.95 mmol) を、0℃に冷却した DMF (6.0 ml) 中のフェノール (0.183 g、1.95 mmol) の溶液に少しずつ加えた。1 時間後、ベンジル 2-ブプロモ-5-ニトロフェニルエーテル (市販品、0.600 g、1.95 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を 120℃で 16 時間加熱した。反応混合物を氷水 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120 メッシュ) で精製して、0.386 g (収率 82%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.29 (s, 2H) 7.03–7.14 (m, 3H) 7.22 (m, 1H) 7.27–7.40 (m, 5H) 7.39–7.48 (m, 2H) 7.90 (m, 1H) 8.05 (m, 1H); MS (ES+) m/z 322 [M+H]⁺ [0314]

中間体 47

3-(ベンジルオキシ)-4-フェノキシアニリン

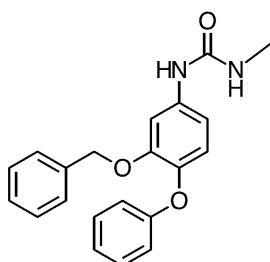


0℃で攪拌しながら、35%のHCl（水溶液）（0.35ml）を、2-（ベンジルオキシ）-4-ニトロ-1-フェノキシベンゼン（中間体46、0.386g、1.2012mmol）およびSnCl₂・2H₂O（0.854g、3.788mmol）のエタノール中溶液に加えた。反応混合物を50℃で5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50ml）で希釈し、30%アンモニア水で塩基性化して、pH7~8を維持した。混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル（3×5ml）で洗浄した。濾液を水（3×40ml）およびブライン（40ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、定量的収率で0.330gの表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 5.06（s, 2H） 5.15（s, 2H） 6.18（m, 1H） 6.43（m, 1H） 6.56-6.70（m, 1H） 6.72-6.88（m, 2H） 6.85-7.00（m, 1H） 7.08-7.21（m, 2H） 7.21-7.31（m, 3H） 7.31-7.51（m, 2H）；MS（ES+） m/z 292 [M+H]⁺

【0315】

中間体48

1- [3-（ベンジルオキシ）-4-フェノキシフェニル]-3-メチル尿素



メチルアミノホルミルクロリド（0.036g、0.386mmol）を、0℃で攪拌下、3-（ベンジルオキシ）-4-フェノキシアニリン（中間体47、0.125g、0.429mmol）およびTEA（0.060ml、0.429mmol）のDCM（2.0ml）中溶液に加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（20ml）でクエンチし、DCM（3×30ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液として100%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60~120メッシュ）で精製して、0.100g（67%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 3.97（s, 3H） 5.05（s, 2H） 6.17（m, 1H） 6.42（m, 1H） 6.73-6.84（m, 3H） 6.91-7.00（m, 1H） 7.08-7.17（m, 2H） 7.19-7.32（m, 5H） 7.62（s, 1H） 8.56（s, 1H）；MS（ES+） m/z 349 [M+H]⁺

【0316】

中間体49

1-メチル-3-（1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル）尿素

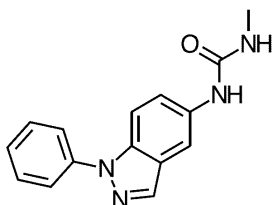
10

20

30

40

50

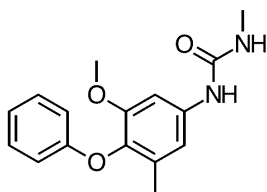


メチルアミノホルミルクロリド (0.100 g、0.0010 mol) を、0℃で、DCM (1.80 ml) 中の1-フェニル-1H-インダゾール-5-アミン (市販品、0.187 g、0.0008 mol) およびTEA (0.240 ml、0.0017 mol) の攪拌溶液へ加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50%酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120メッシュ) で精製して、0.085 g (35%収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.66 (s, 3H) 6.00 (m, 1H) 7.32–7.41 (m, 2H) 7.53–7.61 (m, 2H) 7.73–7.78 (m, 3H) 8.00 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.61 (s, 1H)。

【0317】

中間体50

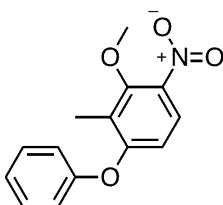
1-(3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-メチル尿素



磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した10 ml シールチューブフラスコ中で、メチルアミノホルミルクロリド (0.048 ml、0.0052 mol) を、3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシアニリン (中間体19、0.100 g、0.00043 mol) およびTEA (0.122 ml、0.00087 mol) のDCM (1.0 ml) 溶液に0℃で少しずつ加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の10%メタノールを使用してシリカゲルで精製して、0.080 g (収率66%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00 (s, 3H) 3.18 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 6.05 (s, 1H) 6.68–6.75 (m, 1H) 6.82 (m, 2H) 6.94 (m, 2H) 7.18–7.30 (m, 2H) 8.57 (s, 1H); MS (ES+) m/z 287 [M+H]⁺ 【0318】

中間体51

2-メトキシ-3-メチル-1-ニトロ-4-フェノキシベンゼン



10

20

30

40

50

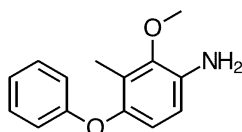
磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した30mLのシールチューブ中で、NaH (0.273g、0.0113mol)を、0℃に冷却したDMF (14.0mL)中のフェノール (0.588g、0.0062mol)の溶液に少しずつ加えた。1時間後、1-ブロモ-3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (市販品、1.40g、0.0056mol)を少しずつ加え、反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水 (50mL)でクエンチし、酢酸エチル (3×40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の5%酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120メッシュ)で精製して、0.815g (55%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 7.20-7.07 (m, 2H) 7.34-7.21 (m, 1H) 7.52-7.42 (m, 2H) 7.81 (m, 1H) 7.93 (d, 1H)。

10

【0319】

中間体52

2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシアニリン



20

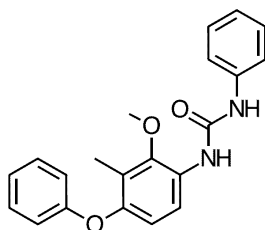
0℃で攪拌しながら、35% HCl (水溶液) (0.80mL)を、2-メトキシ-3-メチル-1-ニトロ-4-フェノキシベンゼン (中間体51、0.815g、0.0031mol)およびSnCl₂·2H₂O (2.83g、0.0120mol)のエタノール (10.0mL)中溶液に加えた。得られた反応混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50mL)で希釈し、30%アンモニア水で塩基性化して、pH 7~8を維持した。混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチル (2×5mL)で洗浄した。濾液を水 (3×40mL)で洗浄し、続いてブライン (40mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.715gの表題化合物を得た。MS (ES+) m/z 230 [M+H]⁺

30

【0320】

中間体53

1-(2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素



40

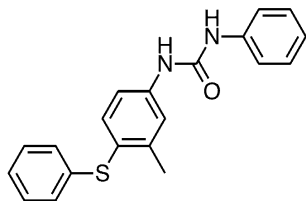
フェニルイソシアネート (0.446g、0.0037mol)を、0℃で攪拌下、DCM (7.10mL)中の2-3-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシアニリン (中間体52、0.715g、0.0031mol)およびTEA (0.875mL、0.0062mol)の溶液へ加えた。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (25mL)でクエンチし、酢酸エチル (3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、0.394g (36%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.09 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 6.73

50

(d, 1H) 6.86 (m, 2H) 6.97 (m, 1H) 7.05 (m, 1H) 7.25–7.38 (m, 4H) 7.47 (m, 2H) 8.04 (d, 1H) 8.33 (s, 1H) 9.30 (s, 1H); MS (ES+) m/z 349 [M+H]⁺
【0321】

中間体 5 4

1- [3-メチル-4-(フェニルスルファニル)フェニル]-3-フェニル尿素



10

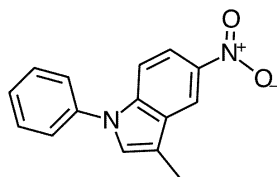
0℃で攪拌下、フェニルイソシアネート (1.05 g、0.0088 mol) を、DCM (17.4 ml) 中の3-メチル-4-(フェニルスルファニル)アニリン (市販品、1.74 g、0.0080 mol) およびTEA (2.27 ml、0.0161 mol) の溶液に加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (25 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中15%酢酸エチルおよび固定相として用いることにより100~200シリカによってカラムクロマトグラフィーで精製して、1.10 g (40%収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s, 3H) 6.93–7.08 (m, 3H) 7.12–7.21 (m, 1H) 7.26–7.36 (m, 4H) 7.38 (m, 2H) 7.41–7.53 (m, 3H) 8.74 (s, 1H) 8.83 (s, 1H); MS (ES+) m/z 335 [M+H]⁺

20

【0322】

中間体 5 5

3-メチル-5-ニトロ-1-フェニル-1H-インドール



30

0℃で、3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール (市販品、0.500 g、0.0028 mol) の1,4-ジオキサン (5.0 ml) 溶液に、乾燥炭酸セシウム (2.770 g、0.0085 mol) を加えた後、ヨードベンゼン (0.753 g、0.0036 mol) を加えた。アルゴンガスで10分間脱気した後、X-phos (0.270 g、0.00056 mol) およびPd(OAc)₂ (0.063 g、0.00028 mol) をアルゴン雰囲気下に加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で110℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水 (30 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の2%酢酸エチルを使用してシリカゲル (60~120メッシュ) で精製して、0.430 g (56%収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (s, 3H) 7.40–7.50 (m, 2H) 7.58–7.80 (4H) 8.02–8.11 (m, 2H) 8.60 (d, 1H); MS (ES+) m/z

40

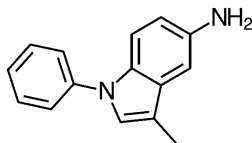
50

253 [M+H]⁺

【0323】

中間体56

3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-アミン

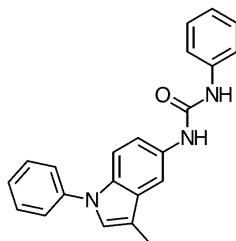


0℃で、3-メチル-5-ニトロ-1-フェニル-1H-インドール（中間体55、0.430g、0.0017mol）のエタノール（4.30ml）溶液に、SnCl₂・2H₂O（1.538g、0.0068mol）を加え、その後、35%のHCl（0.430ml）を加えた。反応混合物を50℃で5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（40ml）で希釈し、30%アンモニア水溶液で塩基性化した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル（3×25ml）で洗浄した。合わせた有機層を水（3×20ml）およびブライン（20ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを使用して塩基性アルミナ酸化物上で精製して、0.200g（55%収率）の表題化合物を得た。MS（ES⁺）
m/z 223 [M+H]⁺

【0324】

中間体57

1-（3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル）-3-フェニル尿素



窒素雰囲気下、0℃で、3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-アミン（中間体56、0.200g、0.0009mol）のDCM（3.00ml）溶液に、炭酸水素ナトリウム（0.23g、0.0027mol）を加え、続いてトリホスゲン（0.176g、0.00059mol）を加えた。0℃で4時間攪拌した後、アニリン（0.092g、0.00099mol）および重炭酸ナトリウム（0.23g、0.0027mol）を窒素雰囲気下で0℃に加えた。得られた反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を水（25ml）でクエンチし、ジクロロメタン（3×30ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、0.310g（定量的収率）の表題化合物を得て、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 2.29（s，3H） 6.91-7.01（m，1H） 7.11-7.16（m，1H）、7.23-7.37（m，3H）、7.42-7.51（m，4H） 7.53-7.58（m，3H） 7.68-7.81（m，2H） 8.61（s，1H） 8.69（s，1H）；MS（ES⁺） m/z 342 [M+H]⁺

【0325】

中間体58

1-ベンジル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール

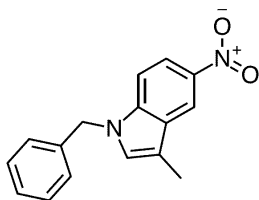
10

20

30

40

50

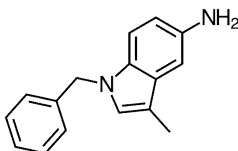


3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール（市販品、1.00g、0.0056mol）のDMF（10.0ml）溶液に、カリウムtert-ブトキシド（0.764g、0.0068mol）を0℃で加えた。0℃で20分間攪拌した後、臭化ベンジル（0.970g、0.0056mol）を滴下して加え、反応混合物をゆっくりと25℃に到達させ、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を氷水（50ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×40ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の10%酢酸エチルを使用してシリカゲル（60〜120メッシュ）上でフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して、0.935g（62%収率）の表題化合物を得た。¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ ppm 2.33（s、3H）。5.46（s、2H）、7.35-7.20（m、5H）、7.53（s、1H）、7.65（d、1H）、8.00（dd、1H）、8.50（d、1H）。MS（ES+） m/z 267 [M+H]⁺

【0326】

中間体59

1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-アミン



0℃で、1-ベンジル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インドール（中間体58、0.0081mol）のエタノール（9.30ml）溶液に、SnCl₂・2H₂O（3.151g、0.0326mol）を加え、続いて、35% HCl（0.930ml）を加えた。反応混合物を50℃で5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50ml）で希釈し、30%アンモニア水溶液で塩基性化した。沈殿物を濾別し、酢酸エチル（3×5ml）で洗浄した。合わせた有機層を水（3×40ml）で洗浄し、続いてブライン（40ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50%酢酸エチルを使用する塩基性アルミナ酸化物を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、0.630g（収率71%）の表題化合物を得た。¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ ppm 2.11（s、3H）4.45（s、2H）5.71（s、2H）6.44（d、1H）6.59（s、1H）7.07-6.99（m、2H）7.10-7.13（m、2H）7.18-7.28（m、3H）；MS（ES+） m/z 237 [M+H]⁺

【0327】

中間体60

1-（1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル）-3-フェニル尿素

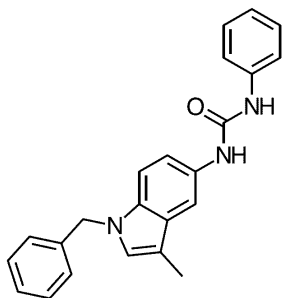
10

20

30

40

50



10

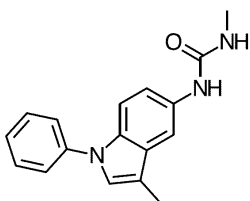
1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-アミン（中間体59、0.300 g、0.0012 mol）のDCM（3.00 ml）溶液にTEA（0.356 ml、0.0025 mol）を加え、続いてフェニルイソシアネート（0.166 g、0.0013 mol）を加え、窒素雰囲気下で0℃とした。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。得られた固体を濾別し、保持した。得られた固体をn-ペンタン（10 ml）中で15分間攪拌した。固体を濾過し、n-ペンタン（5 ml）で洗浄して、固体の標題化合物0.425 g（収率94%）を得た。化合物は、をさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.25（s、3H） 5.31（s、2H） 6.91–6.99（m、1H） 7.02（dd、1H） 7.16–7.19（m、2H） 7.20–7.32（m、7H） 7.45（app d、2H） 7.67（d、1H） 8.43（s、1H） 8.56（s、1H）；MS（ES+） m/z 356 [M+H]⁺

20

【0328】

中間体61

1-メチル-3-（3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル）尿素



30

0℃、窒素雰囲気下で、3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-アミン（中間体56、0.150 g、0.00067 mol）のDCM（1.50 ml）溶液に重炭酸ナトリウム（0.172 g、0.0020 mol）を加え、続いてトリホスゲン（0.132 g、0.00044 mol）を加えた。0℃で4時間攪拌した後、EtOH中の33%メチルアミン溶液（0.069 ml、0.00074 mol）および重炭酸ナトリウム（0.172 g、0.0020 mol）を加えた。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を水（15 ml）でクエンチし、ジクロロメタン（3×20 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（15 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、0.070 g（収率37%）の表題化合物を得て、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS（ES+） m/z 280 [M+H]⁺

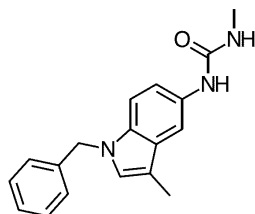
40

【0329】

中間体62

1-（1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル）-3-メチル尿素

50



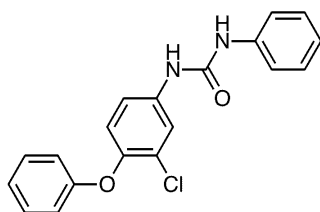
1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-アミン（中間体59、0.480 g、0.0020 mol）の0℃に冷却したDCM（4.80 mL）中の溶液に、N₂（g）下で、攪拌しながら、TEA（0.410 mL、0.0040 mol）を加え、続いて塩化N-メチルホルミル（0.187 g、0.0020 mol）を加えた。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。

固体沈殿物を濾別し、n-ペンタン（10 mL）で洗浄して、0.230 g（38%）の標題化合物を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。MS（ES+） m/z 294 [M+H]⁺

【0330】

中間体63

1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素



DCM（12 mL）中の3-クロロ-4-フェノキシアニリン（市販品、1.2 g、0.0054 mol）とTEA（1.53 mL、0.0109 mol）の溶液を0℃で攪拌した。フェニルイソシアネート（0.781 g、0.0065 mol）を加え、得られた反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を氷水（30 mL）でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3×40 mL）で抽出し、そして合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを使用するシリカゲル（100～200メッシュ）でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.19 g（64%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 6.86–6.97（m, 2H） 6.99（t, J=7.6 Hz, 1H） 7.04–7.16（m, 2H） 7.24–7.41（m, 5H） 7.42–7.50（m, 2H） 7.86（d, J=2.6 Hz, 1H） 8.76（s, 1H） 8.90（s, 1H）；MS（ES+） m/z 339 [M+H]⁺

【0331】

中間体64

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)尿素

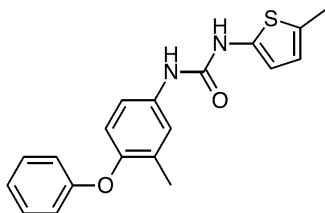
10

20

30

40

50

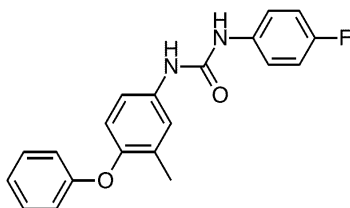


DCM (7.5 ml) 中の 5-メチル-2-チオフェンアミン (0.670 g、0.0045 mol)、NaHCO₃ (0.984 g、0.0112 mol) の溶液を 0℃ で攪拌した。反応混合物にトリホスゲン (0.722 g、0.0024 mol) を加え、得られた反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に、3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.750 g、0.0037 mol) および NaHCO₃ (0.984 g、0.0112 mol) を加え、混合物を 25℃ に到達させ、16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (30 ml) で希釈し、生成物を酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 50% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.07 g (収率 84%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.11 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、6.33 (d, J=3.6 Hz, 1H)、6.48 (d, J=3.5, 1.4 Hz, 1H)、6.93–6.81 (m, 3H)、7.04 (t, J=7.3 Hz, 1H)、7.31 (m, 3H)、7.41 (d, J=2.6 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、9.43 (s, 1H); MS (ES+) m/z 339 [M+H]⁺

【0332】

中間体 65

1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素

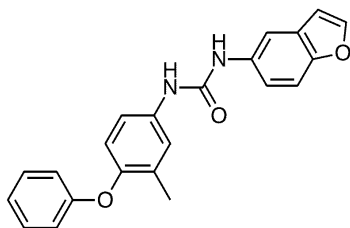


DCM (3.75 ml) 中の 3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.375 g、0.0018 mol)、NaHCO₃ (0.474 g、0.0056 mol) の混合物を攪拌し、0℃ に冷却した。トリホスゲン (0.368 g、0.0012 mol) を加え、得られた反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。4-フルオロアニリン (0.209 g、0.0018 mol) および NaHCO₃ (0.474 g、0.0056 mol) を反応混合物に加え、25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (20 ml) でクエンチし、生成物を EtOAc (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 40% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.110 g (収率 17%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.11 (s, 3H)、6.81–6.93 (m, 3H)、6.99–7.13 (m, 1H)、7.14 (d, J=8.9 Hz, 2H)、7.25–7.38 (m, 4H)、7.39–7.52 (m, 2H)、8.63 (s, 1H)、8.69 (s, 1H); MS (ES+) m/z 337 [M+H]⁺

【0333】

中間体66

1-(ベンゾフラン-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



10

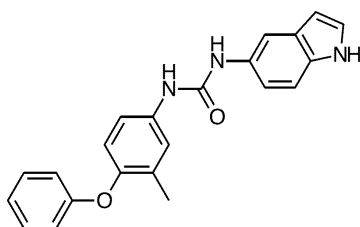
ベンゾフラン-5-アミン (10 mg、0.08 mmol) とトリホスゲン (7.5 mg、0.02 mmol) を 2 mL の DCM に溶解し、溶液を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (21 μ l、0.15 mmol) を加え、溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。DCM (0.25 mL) 中の 3-メチル-4-フェノキシアニリン (16.5 mg、0.08 mmol) およびトリメチルアミン (21 μ l、0.15 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温に到達させ、反応物を一晩攪拌させた。反応を 0.5 mL の H₂O でクエンチした。NH₄Cl (飽和水溶液) および DCM を加え、水相を DCM (x3) でさらに抽出した。合わせた有機相に存在する固体を濾別した。溶液を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.026 g (収率 96%) の表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次の工程でを使用した。MS (ESI+) m/z 359 (M+H) +

20

【0334】

中間体67

1-(1H-インドール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



30

1H-インドール-5-アミン (50 mg、0.38 mmol) およびトリホスゲン (37 mg、0.12 mmol) を 5 mL の DCM 中に分散させ、溶液を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (105 μ l、0.76 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。次に、3-メチル-4-フェノキシアニリン (83 mg、0.42 mmol) およびトリメチルアミン (105 μ l、0.76 mmol) の 0.5 mL の DCM 中の溶液を加えた。反応混合物を室温に到達させ、4 時間攪拌した。反応を 0.5 mL の H₂O でクエンチした。NH₄Cl (飽和水溶液) および DCM を加え、水相を DCM (x3) でさらに抽出した。合わせた有機相を減圧で濃縮し、35℃ で真空下で一晩乾燥させた。生成物を DCM/MeOH 溶媒混合物に溶解し、シリカ上で濃縮した。それを、DCM 中の MeOH の勾配 (0~4.5%) で溶離するカラムクロマトグラフィー (Isolera、Biotage シリカカラム 25 g) により精製して、69 mg (収率 51%) の標題化合物を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.68 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.43 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.37-7.25 (m, 5H)、7.07 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H)、7.03 (t, J=7.4 Hz, 1H)、6.88 (d, J=8.7 Hz, 1H)、6.86-6.81 (m, 2H)、6.38-6.32 (m, 1H)、2.11 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 358 (M+H) +

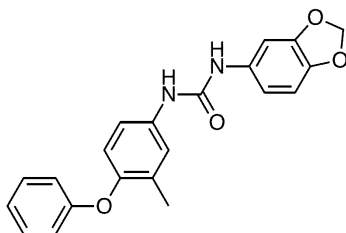
40

50

【0335】

中間体68

1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



10

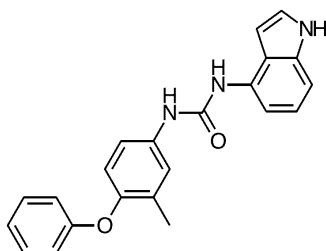
1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン (83 mg、0.61 mmol) およびトリホスゲン (54 mg、0.18 mmol) を10 mlのDCMに分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン (0.15 ml、1.1 mmol) を加え、混合物を0℃で1.5時間攪拌した。DCM 1 ml中の3-メチル-4-フェノキシアニリン (110 mg、0.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml、1.1 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温に到達させ、2時間攪拌した。反応をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl (飽和水溶液) およびDCMを加え、相を分離した。有機相を減圧下で濃縮し、真空下、40℃で3時間さらに乾燥させて、215 mgの粗製の表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 363 (M+H) +

20

【0336】

中間体69

1-(1H-インドール-4-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



30

1H-インドール-4-アミン (50 mg、0.38 mmol) およびトリホスゲン (37 mg、0.12 mmol) を5 mlのDCM中に分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン (105 μl、0.76 mmol) を加え、混合物を0℃で1.5時間攪拌した。3-メチル-4-フェノキシアニリン (83 mg、0.42 mmol) およびトリエチルアミン (105 μl、0.76 mmol) の0.5 mlのDCM中の溶液を加えた。反応混合物を室温に到達させ、2時間攪拌した。反応をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl (飽和水溶液) およびDCMを加え、相を分離した。有機相を減圧下で濃縮した。固体をペンタンで洗浄し、35℃で真空乾燥して、粗製の表題化合物118 mgを得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 358 (M+H) +

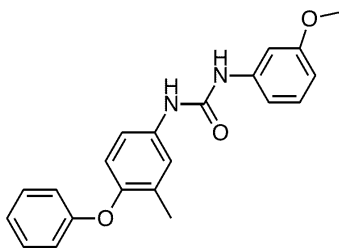
40

【0337】

中間体70

1-(3-メトキシフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素

50

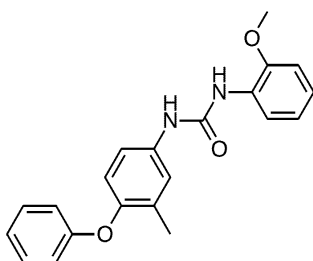


3-メトキシアニリン (90 μ l、0.80 mmol) およびトリホスゲン (79 mg、0.26 mmol) を10 mlのDCMに分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン (223 μ l、1.61 mmol) を加え、混合物を0℃で攪拌した。反応混合物を合計1.5時間攪拌した後、1 mlのDCM中の3-メチル-4-フェノキシアニリン (176 mg、0.88 mmol) およびトリエチルアミン (223 μ l、1.61 mmol) の溶液を加えた。溶液を室温に到達させ、反応混合物を室温で一晩放置した。反応をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl (水性) およびDCMを加え、相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥させた。その後、溶液を半分に分け、減圧下で濃縮し、30℃で一晩真空乾燥し、DCM中のMeOHの勾配 (0-5%) で溶離するカラムクロマトグラフィー (Grace 40 gカラム、Biotage Isolera) でさらに精製して、115 mg (収率36%) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 349 (M+H) +

【0338】

中間体71

1-(2-メトキシフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



2-メトキシアニリン (99 μ l、0.88 mmol) およびトリホスゲン (87 mg、0.29 mmol) を10 mlのDCMに分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン (243 μ l、1.75 mmol) を加え、混合物を0℃で攪拌した。反応混合物を合計1.5時間攪拌した後、1 mlのDCM中の3-メチル-4-フェノキシアニリン (192 mg、0.96 mmol) およびトリエチルアミン (243 μ l、1.75 mmol) の溶液を加えた。溶液を室温に到達させ、室温で一晩攪拌した。反応をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl (水性) およびDCMを加え、相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥させた。その後、溶液を2つのバイアルに等しく分け、減圧下で濃縮した。材料の半分を取り出し、減圧下で濃縮し、真空下30℃で一晩乾燥させ、DCM中のMeOHの勾配 (0-5%) で溶離するカラムクロマトグラフィー (Grace 40 gカラム、Biotage Isolera) でさらに精製して、119 mg (35%の収率) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 349 (M+H) +

【0339】

中間体72

1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素

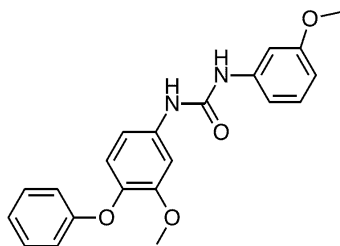
10

20

30

40

50

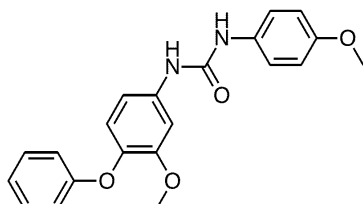


3-メトキシアニリン（108mg、0.88mmol）およびトリホスゲン（87mg、0.29mmol）を10mlのDCMに分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン（243μl、1.75mmol）を加え、混合物を0℃で1.5時間攪拌した。3-メトキシ-4-フェノキシアニリン（207mg、0.96mmol）およびトリエチルアミン（243μl、1.75mmol）をDCM（1ml）に溶解し、混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl（水性）およびDCMを加え、相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮し、生成物をDCM中のMeOHの勾配（0～5%）で溶離するカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、80gシリカカラム）で精製して、225mg（収率70%）の表題化合物を得た。MS（ESI+） m/z 365（M+H）+

【0340】

中間体73

1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素



4-メトキシアニリン（108mg、0.88mmol）およびトリホスゲン（87mg、0.29mmol）を10mlのDCMに分散させ、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン（243μl、1.75mmol）を加え、混合物を0℃で1.5時間攪拌した。3-メトキシ-4-フェノキシアニリン（207mg、0.96mmol）およびトリエチルアミン（243μl、1.75mmol）をDCM（1ml）に溶解し、混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチした。NH₄Cl（飽和水溶液）およびDCMを加え、相を分離した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCM/MeOHに溶解し、シリカ上で蒸発させた。生成物/シリカミックスをシリカカラムに適用し、生成物をDCM中のMeOHの勾配（0～5%）で溶離するカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、80gシリカカラム）で精製して、288mg（収率90%）の表題化合物を得た。MS（ESI+） m/z 365（M+H）+

【0341】

中間体74

1-(4-ベンジル-3-メチルフェニル)-3-フェニル尿素

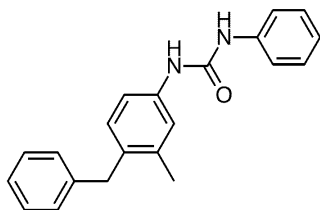
10

20

30

40

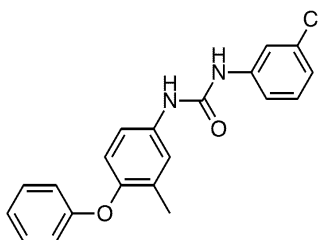
50



DCM (7.0 ml) 中の 4-ベンジル-3-メチルアニリン (0.70 g、0.0035 mol) および TEA (0.99 ml) を 0℃ で攪拌した。混合物に、フェニルイソシアネート (0.63 g、0.0053 mol) を加え、得られた反応混合物を 25℃ に到達させ、16 時間攪拌した。反応を氷水 (20 ml) の混合物でクエンチした。生成物を DCM (3 x 30 ml) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.6 g (53% の収率) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 317 (M+H) + [0342]

中間体 75

1-(3-クロロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



DCM (5.0 ml) 中の 3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.50 g、0.0025 mol) NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を攪拌し、0℃ に冷却した。トリホスゲン (0.29 g、0.0010 mol) を混合物に加え、4 時間攪拌した。3-クロロアニリンおよび NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、生成物を EtOAc (3 x 40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.470 g (53% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.77-7.68 (m, 1H)、7.44 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.38-7.23 (m, 5H)、7.08-6.98 (m, 2H)、6.88 (dd, J=20.6, 8.3 Hz, 3H)、2.12 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 353 (M+H) + [0343]

中間体 76

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]尿素

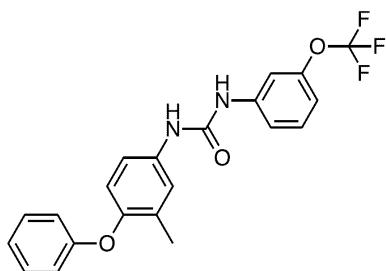
10

20

30

40

50

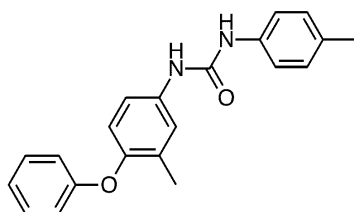


3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.5 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を DCM (5.0 ml) に加え、0℃で攪拌した。トリホスゲン (0.29 g、0.0010 mol) を加え、得られた反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。3-(トリフルオロメトキシ)アニリン (0.44 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (25 ml) でクエンチし、生成物を EtOAc (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 ml) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用するコンピフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.450 g (収率 44%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.00 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.47–7.36 (m, 2H)、7.39–7.26 (m, 4H)、7.04 (t, J=7.3 Hz, 1H)、6.92 (dd, J=16.7, 8.5 Hz, 2H)、6.85 (d, J=8.0 Hz, 2H)、2.13 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 403 (M+H) +

【0344】

中間体 77

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メチルフェニル)尿素

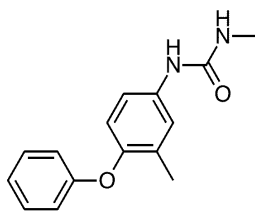


3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.50 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を DCM (5.0 ml) に加え、混合物を 0℃に冷却した。トリホスゲン (0.49 g、0.0016 mol) を加え、得られた反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。p-トルイジン (0.26 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を加え、得られた反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応混合物を水 (20 ml) でクエンチし、生成物を EtOAc (3×30 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンピフラッシュクロマトグラフィーで精製して、0.240 (28%の収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61–8.47 (m, 2H)、7.37–7.25 (m, 6H)、7.12–6.99 (m, 4H)、6.93–6.81 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.11 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H) +

【0345】

中間体 78

1-メチル-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素



10

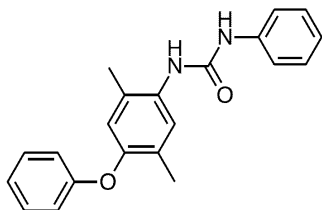
3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.5 g、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を DCM (5.0 ml) に加え、0℃で攪拌した。トリホスゲン (0.49 g、0.0016 mol) を加え、反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。メチルアミン (エタノール中 33%、0.25 ml、0.0025 mol) および NaHCO₃ (0.63 g、0.0075 mol) を加え、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 ml) でクエンチし、DCM (3×35 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.350 g (54% の収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H)、7.33-7.24 (m, 4H)、7.03 (t, J=7.3 Hz, 1H)、6.84 (t, J=8.1 Hz, 3H)、5.99 (q, J=4.6 Hz, 1H)、2.65 (d, J=4.6 Hz, 3H)、2.08 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 257 (M+H) +

20

【0346】

中間体 79

1-(2,5-ジメチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素



30

DCM (14.0 ml) 中の 2,5-ジメチル-4-フェノキシアニリン (市販品、1.40 g、0.0065 mol) および TEA (1.84 ml、0.0131 mol) の溶液を攪拌し、0℃に冷却した。フェニルイソシアネート (0.93 g、0.0078 mol) を加え、反応混合物を 25℃に到達させ、16 時間攪拌した。得られた固体沈殿物を濾別し、n-ペンタン (20 ml) で洗浄して、表題化合物 1.3 g (収率 59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.40-7.52 (m, 2H)、7.22-7.38 (m, 4H)、7.04 (t, J=7.4 Hz, 1H)、6.97 (t, J=7.3 Hz, 1H)、6.89-6.79 (m, 3H)、2.19 (s, 3H)、2.09 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H) +

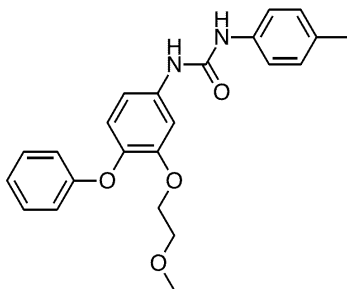
40

【0347】

中間体 80

1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(4-メチルフェニル)尿素

50



10

DCM (3.0 ml) 中の 3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.30 g、0.0011 mol) および NaHCO₃ (0.29 g、0.0035 mol) の溶液を攪拌し、0℃に冷却した。トリホスゲン (0.22 g、0.0007 mol) を加え、反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。4-メチルアニリン (0.16 g、0.0015 mol) および NaHCO₃ (0.29 g、0.0035 mol) を加え、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、DCM (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.210 g (46% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.38–7.24 (m, 4H)、7.09–7.12 (m, 2H)、6.97 (m, 3H)、6.82–6.89 (m, 2H)、4.04 (t, J=4.6 Hz, 2H)、3.49 (t, J=4.6 Hz, 2H)、3.16 (s, 3H)、2.25 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 393 (M+H)⁺

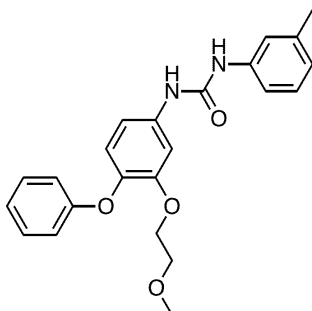
20

【0348】

中間体 81

1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(3-メチルフェニル)尿素

30



40

DCM (5.0 ml) 中の 3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.50 g、0.0019 mol) および NaHCO₃ (0.48 g、0.0057 mol) の溶液を攪拌し、0℃に冷却した。トリホスゲン (0.37 g、0.0012 mol) を加え、反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。3-メチルアニリン (0.20 g、0.0019 mol) および NaHCO₃ (0.48 g、0.0057 mol) を加え、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水 (40 ml) でクエンチし、生成物を EtOAc (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン中の 40% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.30 g (39%) の表題化合物を得た。¹

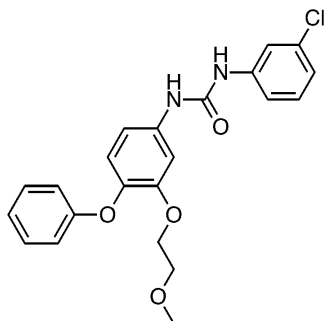
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.36–7.22 (m, 4H)、7.26–7.13 (m, 1H)、7.06–6.92 (m, 3H)、6.89–6.77 (m, 3H)、4.06 (t, $J=4.4$ Hz, 2H)、3.51 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)、3.17 (s, 3H)、2.29 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 393 (M+H) +

【0349】

中間体 82

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (3-クロロフェニル) 尿素

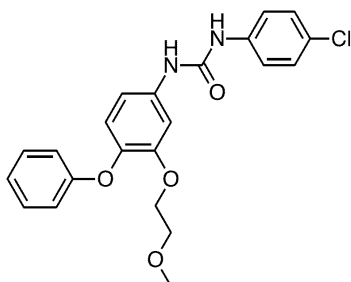


DCM (3.0 ml) 中の3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.30 g、0.0011 mol) および NaHCO_3 (0.29 g、0.0034 mol) の溶液を攪拌し、0℃に冷却した。トリホスゲン (0.22 g、0.0007 mol) を加え、反応混合物を0℃で4時間攪拌した。3-クロロアニリン (0.11 g、0.0008 mol) および NaHCO_3 (0.29 g、0.0034 mol) を加え、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水 (100 ml) でクエンチし、次いで、EtOAc (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.120 g (25%収率) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.36–7.23 (m, 4H)、7.06–6.92 (m, 4H)、6.81–6.90 (m, 2H)、4.05 (t, $J=4.6$ Hz, 2H)、3.50 (t, $J=4.6$ Hz, 2H)、3.16 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 413 (M+H) +

【0350】

中間体 83

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-クロロフェニル) 尿素



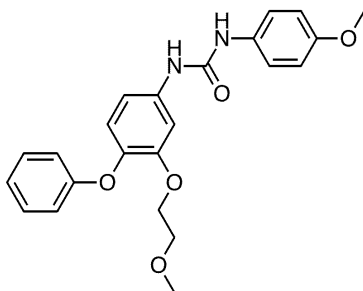
DCM (3.0 ml) 中の3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシアニリン (

中間体 43、0.30 g、0.0011 mol) および NaHCO_3 (0.29 g、0.0034 mol) を攪拌下で 0℃ に冷却した。トリホスゲン (0.22 g、0.0007 mol) を加え、得られた反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。4-クロロアニリン (0.19 g、0.0015 mol) および NaHCO_3 (0.29 g、0.0034 mol) を加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、DCM (3×45 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 22% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.230 g (48% 収率) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、7.54–7.47 (m, 2H)、7.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.39–7.26 (m, 4H)、7.06–6.93 (m, 3H)、6.80–6.90 (m, 2H)、4.05 (t, $J=4.7$ Hz, 2H)、3.51 (t, $J=4.7$ Hz, 2H)、3.17 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 413 (M+H) + [0351]

10

中間体 84

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-メトキシフェニル) 尿素



20

3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.50 g、0.0019 mol) および NaHCO_3 (0.48 g、0.0057 mol) を DCM (5.0 ml) に加え、混合物を攪拌して 0℃ に冷却した。トリホスゲン (0.37 g、0.0012 mol) を加え、反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。4-メトキシアニリン (0.30 g、0.0025 mol) および NaHCO_3 (0.48 g、0.0057 mol) を加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、DCM (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.250 g (31% 収率) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.44–7.25 (m, 6H)、7.05–6.81 (m, 8H)、4.05 (t, $J=4.6$ Hz, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.50 (t, $J=4.7$ Hz, 2H)、3.17 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 409 (M+H) + [0352]

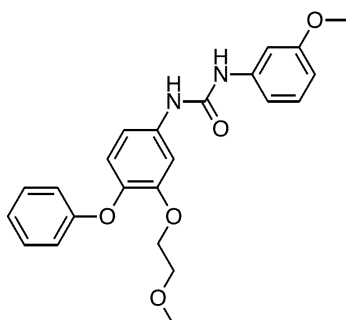
30

40

中間体 85

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (3-メトキシフェニル) 尿素

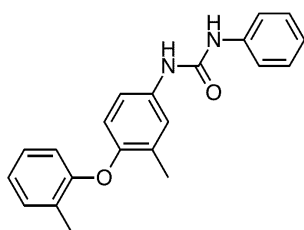
50



DCM (5.0 ml) 中の 3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.50 g、0.0019 mol) および NaHCO_3 (0.48 g、0.0057 mol) を攪拌し、0℃に冷却した。トリホスゲン (0.37 g、0.0012 mol) を加え、反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。3-メトキシアニリン (0.23 g、0.0019 mol) および NaHCO_3 (0.48 g、0.0057 mol) を加え、反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (100 ml) でクエンチし、EtOAc (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 40% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.35 g (44% 収率) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、7.40 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、7.35–7.28 (m, 2H)、7.21–7.15 (m, 2H)、7.06–6.92 (m, 4H)、6.85–6.80 (m, 2H)、6.57 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H)、4.06 (t, $J=4.7$ Hz, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.51 (t, $J=4.6$ Hz, 2H)、3.17 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 409 (M+H)⁺ [0353]

中間体 86

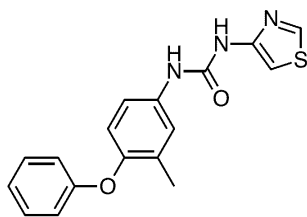
1-[3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-3-フェニル尿素



3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)アニリン (市販品、0.25 g、0.0011 mol) を攪拌しながら DCM (2.5 ml) に溶解した。TEA (0.32 ml、0.0023 mol) を 0℃で加え、続いてフェニルイソシアネート (0.15 g、0.0012 mol) を加えた。反応混合物を 25℃に到達させ、16 時間攪拌した。得られた固体沈殿物を濾別し、*n*-ペンタン (15 ml) で洗浄して、0.25 g (64%) の表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次の工程で利用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69–8.57 (m, 2H)、7.50–7.39 (m, 3H)、7.28 (m, 4H)、7.13 (t, $J=3.2$ Hz, 1H)、7.04–6.93 (m, 2H)、6.75 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、2.27 (s, 3H)、2.16 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H)⁺ [0354]

中間体 87

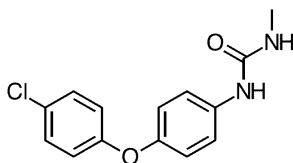
1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) -3- (1, 3-チアゾール-4-イル) 尿素



トルエン (5.0 ml) 中の 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.50 g、0.0038 mol) の溶液を攪拌し、0℃に冷却し、TEA (1.63 ml、0.0116 mol) を滴下した。得られた混合物にジフェニルホスホリルアジド (DPPA、1.17 g、0.0042 mol) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。トルエン中の3-メチル-4-フェノキシアニリン (0.50 g、0.0025 mol) を滴下し、得られた反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (40 ml) でクエンチし、EtOAc (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の30%酢酸エチルを溶離液として使用するコンピフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.400 g (49%収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.47 (s, 1H)、8.95 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.43 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.38-7.27 (m, 4H)、7.04 (t, J=7.4 Hz, 1H)、6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.89-6.79 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 326 (M+H) + [0355]

中間体 88

1- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] -3-メチル尿素



磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したマイクロ波バイアル中で、0℃で、4- (4-クロロフェノキシ) アニリン (0.300 g、0.0045 mol) およびN-メチルホルミルクロリド (0.125 g、0.0045 mol) のDCM (3.0 ml) 中の溶液にトリエチルアミン (0.383 g、0.0027 mol) を滴下して加えた。反応混合物を25℃に到達させ、16時間攪拌した。反応混合物を氷水 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の10%メタノールを使用してシリカゲル (60~120メッシュ) で精製して、0.130 g (34%収率) の表題化合物を得た。[0356]

中間体 89

1- (3-クロロ-4-フェノキシフェニル) -3-メチル尿素

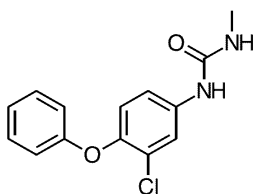
10

20

30

40

50

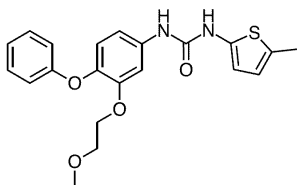


DCM (3.4 ml) に溶解した 3-クロロ-4-フェノキシアニリン (市販、0.340 g、0.0015 mol) を攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (0.435 ml、0.0030 mol)、続いて、N-メチルホルミルクロリド (0.144 g、0.0015 mol) を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物を 25℃に到達させ、16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、混合物を水 (20 ml) で希釈した。水層を EtOAc (3×25 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、ヘキサン中の 50% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製して、0.150 g (収率 35%) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 277 (M+H) +

【0357】

中間体 90

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (5-メチルチオフェン-2-イル) 尿素

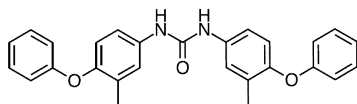


磁気スターラーが予め装着されたマイクロ波バイアル中に、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (0.30 g、0.0021 mol) およびトルエン (10 ml) を加えた。この溶液を 0℃に冷却し、トリエチルアミン (0.59 ml、0.0042 mol) を滴下して加えた。得られた混合物にジフェニルホスホリルアジド (DPPA、0.63 g、0.0023 mol) を滴下して加え、0℃で 1 時間攪拌した。3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシアニリン (中間体 43、0.32 g、0.0012 mol) をトルエン (8 ml) に滴下して加えた。得られた反応混合物を 110℃で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水 (40 ml) でクエンチした。生成物を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.32 g の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.41 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.29 (t, J=7.6 Hz, 2H)、7.02-6.95 (m, 3H)、6.83 (d, J=7.6, 2H)、6.48 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.35 (d, J=3.6 Hz, 1H)、4.04 (t, J=4.4 Hz, 2H)、3.49 (t, J=4.8 Hz, 2H)、3.15 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)。MS (ESI+) m/z 399 (M+H) +

【0358】

中間体 91

1, 3-ビス (3-メチル-4-フェノキシフェニル) 尿素

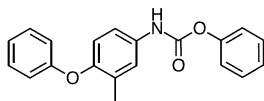


磁気スターラーを予め装着した R B F 中に、3-メチル-4-フェノキシアニリン（市販品、0.3 g、0.0015 mol）、NaHCO₃（0.75 g、0.009 mol）および DCM（6 ml）を加えた。混合物を 0℃ に冷却し、トリホスゲン（0.589 g、0.0019 mol）を加え、反応混合物を 4 時間攪拌した。3-メチル-4-フェノキシアニリン（市販品、0.3 g、0.0015 mol）および NaHCO₃（0.75 g、0.009 mol）を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を水（30 ml）でクエンチし、生成物を EtOAc（3 × 40 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.30 g（46% 収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 8.68（s, 2H）、7.44（d, J = 2.0 Hz, 2H）、7.38–7.26（m, 6H）、7.04（t, J = 7.2 Hz, 2H）、6.93–6.81（m, 6H）、2.12（s, 6H）。MS（ES+） m/z 425 [M+H]⁺

【0359】

中間体 92

フェニル（3-メチル-4-フェノキシフェニル）カルバメート

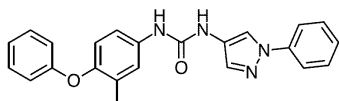


磁気スターラーを予め装着した R B F 中に、DCM（10 ml）中の 3-メチル-4-フェノキシアニリン（市販品、1.00 g、0.005 mol）を加え、混合物を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン（1.41 ml、0.010 mol）を加え、次にクロロギ酸フェニル（0.67 ml、0.0055 mol）を滴下して加えた。反応混合物を室温に到達させ、25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水（50 ml）でクエンチし、生成物を DCM（3 × 50 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.0 g（62% 収率）の表題化合物を得た。MS（ES+） m/z 320 [M+H]⁺

【0360】

中間体 93

1-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-（1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）尿素



磁気スターラーを予め装着した R B F 中に、DMF（7 ml）中のフェニル（3-メチル-4-フェノキシフェニル）カルバメート（中間体 92、1.0 g、0.0031 mol）を加え、混合物を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン（0.88 ml、0.0063

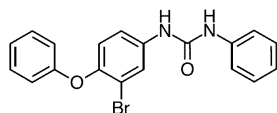
mol) を滴下して加え、続いてDMF (3 mL) 中の1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルアミン (0.335 g、0.0031 mol) を滴下して加えた。得られた反応混合物を室温に到達させ、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温で放冷し、n-ヘキサンを加えた。固体生成物が沈殿し、プフナー漏斗で濾過して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の30%酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.23 g (19%収率) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 385 [M+H]⁺

【0361】

中間体94

1-(3-ブロモ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素

10



磁気スターラーを予め装着したRBF中に、3-ブロモ-4-フェノキシアニリン (市販品、1.00 g、0.0038 mol) およびDCM (10 mL) を加えた。トリエチルアミン (1.06 mL、0.0076 mol) を0℃で加え、続いてフェニルイソシアネート (0.45 g、0.0038 mol) を加えた。反応混合物を25℃に到達させ、2時間攪拌した。得られた固体沈殿物を濾別し、n-ペンタン (15 mL) で洗浄して、0.90 (収率62%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (s、1H)、8.78 (s、1H)、8.02 (d、J=2.4 Hz、1H)、7.48 (app d、2H)、7.39-7.28 (m、5H)、7.11-7.07 (m、2H)、7.00 (t、J=7.2 Hz、1H)、6.90 (app d、2H)。MS (ESI+) m/z 383 (M+H)⁺

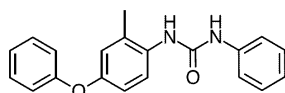
20

【0362】

中間体95

1-(2-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素

30



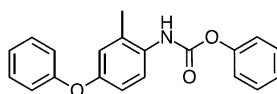
磁気スターラーを予め装着したRBF中に、DCM (3.5 mL) 中の2-メチル-4-フェノキシアニリン (市販品、0.35 g、0.0017 mol) およびトリエチルアミン (0.49 mL、0.0035 mol) を加え、混合物を0℃に冷却した。フェニルイソシアネート (0.20 g、0.0017 mol) を加え、反応混合物を25℃に到達させ、3時間攪拌した。固体生成物を濾別し、n-ペンタンで洗浄し、真空下で乾燥させて、0.370 g (収率66%) の表題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 319 (M+H)⁺

【0363】

中間体96

フェニル (2-メチル-4-フェノキシフェニル) カルバメート

40



磁気スターラーを予め装着したRBF中で、DCM (9.0 mL) 中の2-メチル-4-フェノキシアニリン (市販品、0.90 g、0.0045 mol) を入れ、混合物を0℃に冷却した。トリエチルアミン (1.90 mL、0.0135 mol) を加え、続いてクロロギ酸フェニル (1.65 mL、0.0135 mol) を滴下して加えた。反応混合

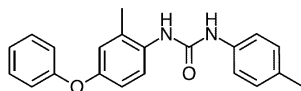
50

物を 25℃ に到達させ、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 ml) でクエンチし、生成物を DCM (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、2.0 g の粗製の表題化合物を得て、これを次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 320 (M + H) +

【0364】

中間体 97

1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) 尿素



10

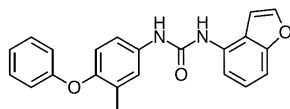
磁気スターラーを予め装着した RBF 中に、フェニル (2 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) カルバメート (中間体 96、1.00 g、0.0031 mol) の DMF (7 ml) 溶液を入れ、混合物を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (0.88 ml、0.0063 mol) を滴下して加え、続いて DMF (8 ml) 中の 4 - メチル - アニリン (0.335 g、0.0031 mol) を加えた。反応混合物を室温に到達させ、100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、n - ヘキサンを加えた。固体生成物が沈殿し、プフナー漏斗で濾過して、0.50 g の粗製の表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 320 (M + H) +

20

【0365】

中間体 98

1 - (1 - ベンゾフラン - 4 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 尿素



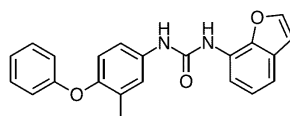
磁気スターラーを予め装着した RBF 中に、フェニル (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) カルバメート (中間体 92、0.50 g、0.00156 mol) の DMF (3 ml) 溶液を加え、混合物を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (0.44 ml、0.00313 mol) を滴下して加え、続いて DMF (2 ml) 中の 4 - アミノ - ベンゾフラン (0.208 g、0.00156 mol) を滴下して加えた。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温で放冷し、n - ヘキサンを加えて 5 時間攪拌した。得られた固体を濾過により収集して、0.25 g の粗製表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 359 (M + H) +

30

【0366】

中間体 99

1 - (1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 尿素



40

磁気スターラーを予め装着した RBF 中に、フェニル (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) カルバメート (中間体 92、1.0 g、0.00313 mol) の DMF (7 ml) 溶液を入れ、混合物を 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (0.88 ml、0.0063 mol) を加え、続いて DMF (3 ml) 中の 7 - アミノ - ベンゾフラン (0.417 g、0.00313 mol) を滴下して加えた。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、n - ヘキサンを加えた。5 時間攪拌した後、得られた固

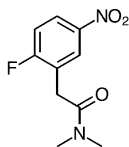
50

体を濾過により収集して、0.60 gの粗製の表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺

【0367】

中間体100

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド



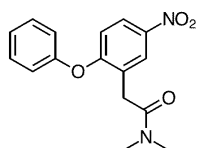
10

DMF (30 ml) 中の2-フルオロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (市販品、3.0 g、15 mmol)、ジメチルアミン (THF中10%、10.1 g、22.6 mmol) およびHATU (11.45 g、30.1 mmol) を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加え、混合物を0℃に冷却した。30分後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.20 ml) を滴下して加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (150 ml) でクエンチした。生成物を酢酸エチル (3×100 ml) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、DCM中2%のメタノールを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3.6 gの標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27–8.20 (m, 2H)、7.48 (t, J=9.0 Hz, 1H)、3.92 (s, 2H)、3.10 (s, 3H)、2.87 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 227 [M+H]⁺ 【0368】

20

中間体101

N,N-ジメチル-2-(5-ニトロ-2-フェノキシフェニル)アセトアミド



30

フェノール (1.79 g、19.0 mmol) およびNMP (20 ml) を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加え、K₂CO₃ (6.60 g、47.7 mmol) を室温で加えた。1時間攪拌した後、NMP (16 ml) 中の2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド (中間体90、3.6 g、15.9 mmol) を混合物に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (150 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の30%の酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3.6 g (収率75%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J=2.4 Hz, 1H)、8.12 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H)、7.49 (t, J=7.6 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.4 Hz, 1H)、7.14 (d, J=7.6 Hz, 2H)、6.83 (d, J=9.2 Hz, 1H)、3.92 (s, 2H)、3.07 (s, 3H)、2.85 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 301 [M+H]⁺

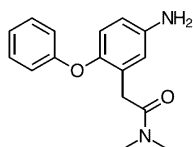
40

【0369】

中間体102

2-(5-アミノ-2-フェノキシフェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド

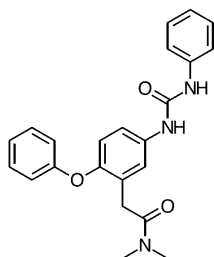
50



メタノール（70 ml）中のN，N-ジメチル-2-（5-ニトロ-2-フェノキシフェニル）アセトアミド（中間体101、3.50 g、11.6 mmol）を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加えた。N₂雰囲気下で、攪拌溶液に10%のPd/C（50%湿潤、0.35 g）を加えた。H₂（気体）下で、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、メタノールで洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、3.2 gの表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 7.34–7.24（m，2H）、6.99（t，J=7.2 Hz，1H）、6.82（d，J=7.6 Hz，2H）、6.67（d，J=8.0 Hz，1H）、6.50–6.46（m，2H）、5.01（s，2H）、3.40（s，2H）、2.87（s，3H）、2.75（s，3H）；MS（ES+） m/z 271 [M+H]⁺ [0370]

中間体103

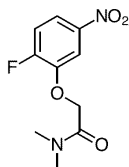
1-（ジメチルアミノ）-2-〔2-フェノキシ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル〕-1-エタノン



DCM（10 ml）中の2-（5-アミノ-2-フェノキシフェニル）-N，N-ジメチルアセトアミド（中間体102、1.00 g、3.6 mmol）およびトリエチルアミン（0.50 ml、3.6 mmol）を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加え、混合物を0℃に冷却した。フェニルイソシアネート（0.44 g、3.6 mmol）を加え、反応混合物を25℃に到達させ、3時間攪拌した。反応混合物を水（50 ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×50 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、0.80 g（収率55%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.69（s，1H）、8.61（s，1H）、7.45（d，J=8.0 Hz，2H）、7.41–7.26（m，6H）、7.06（t，J=7.0 Hz，1H）、6.96（t，J=7.2 Hz，1H）、6.90（d，J=7.6 Hz，2H）、6.85（d，J=9.2 Hz，1H）、3.59（s，2H）、2.93（s，3H）、2.77（s，3H）；MS（ES+） m/z 388 [M+H]⁺ [0371]

中間体104

2-（2-フルオロ-5-ニトロフェノキシ）-N，N-ジメチルアセトアミド

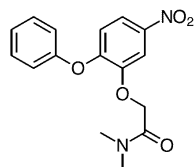


アセトニトリル（30 ml）中の2-フルオロ-5-ニトロフェノール（市販品、5.00 g、31.8 mmol）を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加えた。K₂CO₃（13.19 g、95.4 mmol）を室温に加えた。15分後、アセトニトリル（20 ml）中の2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド（3.87 g、31.8 mmol）を混合物に加え、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、ベッドをアセトニトリルで洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、6.10 g（収率79%）の表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS（ES+） m/z 243 [M+H]⁺

【0372】

中間体105

N,N-ジメチル-2-(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ)アセトアミド

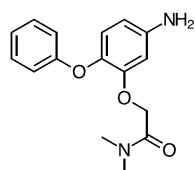


NMP（41 ml）中のフェノール（2.84 g、30.2 mmol）およびK₂CO₃（13.91 g、100 mmol）を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加え、室温で攪拌した。1時間後、NMP（20 ml）中の2-(2-フルオロ-5-ニトロフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド（中間体104、6.10 g、25.1 mmol）を加え、反応混合物を85℃で16時間加熱した。反応混合物を水（150 ml）でクエンチし、酢酸エチル（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 ml）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、7.20 g（収率90%）の表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS（ES+） m/z 317 [M+H]⁺

【0373】

中間体106

2-(5-アミノ-2-フェノキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド



メタノール（72 ml）中のN,N-ジメチル-2-(5-ニトロ-2-フェノキシフェノキシ)アセトアミド（中間体105、7.20 g、22.7 mmol）を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したRBFに加えた。N₂雰囲気下で、10%のPd/C（50%湿潤、0.72 g）を攪拌混合物へ加えた。H₂（気体）下で、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、ベッドをメタノールで洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、3.0 g（46%の収率）の表題化合物を得た。MS（ES+） m/z 287 [M+H]⁺

【0374】

中間体107

1-(ジメチルアミノ)-2-[2-フェノキシ-5-(3-フェニルウレイド)フェノキシ]-1-エタノン

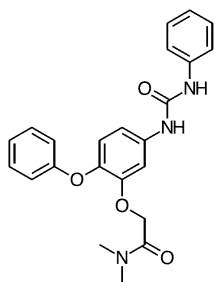
10

20

30

40

50

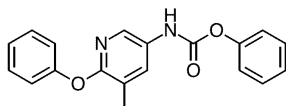


DCM (15 ml) 中の 2-(5-アミノ-2-フェノキシフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド (中間体 106、1.50 g、5.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.73 ml、5.2 mmol) を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した RBF に加え、0℃で攪拌した。フェニルイソシアネート (0.62 g、5.2 mmol) を加え、反応混合物を 25℃に到達させ、3 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 ml) でクエンチし、生成物を DCM (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中の 80% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.720 g (33% 収率) の表題化合物を得た。MS (ES+) m/z 406 [M+H]⁺

【0375】

中間体 108

3-メチル-2-フェノキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン

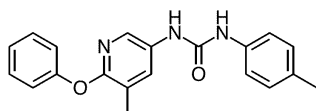


磁気スターラーを予め装着した RBF 中で、DCM 中の 5-メチル-6-フェノキシ-3-ピリジルアミン (市販品、0.5 g、0.0025 mol) を入れ、混合物を 0℃に冷却した。TEA (0.35 ml、0.0025 mol) を加え、続いてクロロギ酸フェニル (0.39 ml、0.0025 mol) を滴下して加えた。反応混合物を 25℃に到達させ、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 ml) でクエンチし、両方の層を分離した。水層を DCM (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の 15% 酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.5 g (62% 収率) の表題化合物を得た。MS (ES+) m/z 321 [M-H]⁺。

【0376】

中間体 109

3-(5-メチル-6-フェノキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)尿素



磁気スターラーを予め装着した RBF 中に、DMF (2 ml) 中の 3-メチル-2-フェノキシ-5-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン (中間体 108、0.5 g、0.0015 mol) を入れ、混合物を 0℃に冷却した。反応混合物に TEA (0.21 ml、0.0031 mol) を加え、続いて DMF (3 ml) 中の 4-メチルアニリン (

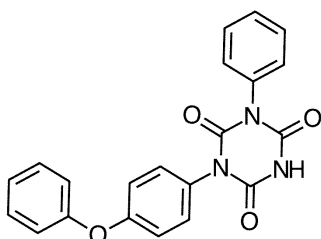
0.16 g、0.0015 mol) を滴下して加えた。反応混合物を室温に到達させ、次に100℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を水(50 ml)でクエンチし、生成物をDCM(3×30 ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(25 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、0.30 g(収率57%)の表題化合物を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.66(s, 2H)、7.99(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.40–7.33(m, 4H)、7.15(t, J=7.2 Hz, 1H)、7.10(app d, 2H)、7.05(app d, 2H)、2.28(s, 3H)、2.25(s, 3H)。MS(ES+) m/z 334 [M-H]⁺。

【0377】

10

実施例 1

1-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



20

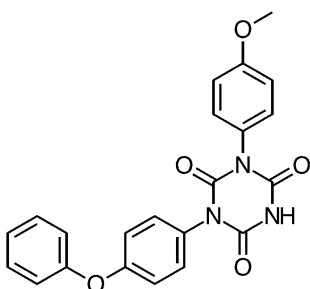
マイクロ波チューブ中で、1-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素(中間体1、0.110 g、0.00082 mol)およびエトキシカルボニルイソシアネート(0.042 g、0.00036 mol)をブロモベンゼン(1.10 ml)の中に入れ、マイクロ波反応器で150℃で1時間加熱した。反応混合物を水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(3×40 ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中0~100%の酢酸エチルを使用し、固定相として60~120シリカを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物を、5 mMの酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水:アセトニトリル(0~100%の勾配システム)を移動相として使用して、分取HPLC精製を使用してさらに精製して、0.033 g(収率24%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.07–7.12(m, 4H) 7.19(br. t, 1H) 7.31(m, 2H) 7.34–7.42(m, 4H) 7.47–7.56(m, 3H) 8.24(s, 1H); MS(ES-) m/z 372 [M-H]⁻。

30

【0378】

実施例 2

1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



40

エトキシカルボニルイソシアネート(0.103 g、0.00089 mol)を、0℃

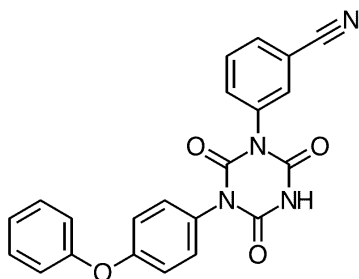
50

で、1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)尿素(中間体2、0.200g、0.00059mol)のトルエン(2.0ml)中の攪拌溶液に加えた。反応混合物を密封チューブ中、110℃で16.0時間攪拌した。反応混合物を氷水(30ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1%のアンモニアを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル(0~100%の勾配システム)を移動相として使用する分取HPLCで精製して、0.018g(収率9%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.79(s, 3H) 6.98-7.12(m, 6H) 7.17-7.23(m, 1H) 7.26-7.31(m, 2H) 7.34-7.39(m, 2H) 7.42-7.48(m, 2H) 11.92(s, 1H); MS(ES+) m/z 404 [M+H]⁺

【0379】

実施例3

3-[2,4,6-トリオキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-1-イル]ベンズニトリル



エトキシカルボニルイソシアナート(0.083g、0.00072mol)を(中間体3、0.160g、0.00048mol)のトルエン(1.60ml)溶液に0℃で加えた。反応混合物を密封チューブ中、110℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水(50ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてのヘキサン中の70%酢酸エチルおよび固定相としての60~120シリカによってカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、5mMの酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル(0~100%勾配システム)を移動相として使用する分取HPLCでさらに精製して、0.020g(収率10%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.04-7.12(m, 4H) 7.18-7.24(m, 1H) 7.33-7.38(m, 2H) 7.42-7.48(m, 2H) 7.60-7.80(m, 2H) 7.89-8.01(m, 2H) 12.18(s, 1H); MS(ES-) m/z 397 [M-H]⁻

【0380】

実施例4

1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

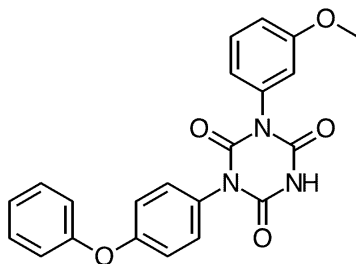
10

20

30

40

50

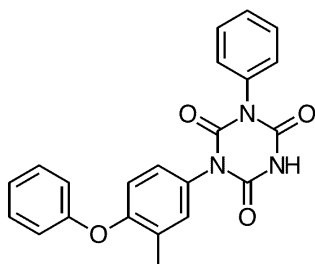


トルエン（１．５ｍｌ）中の１－（３－メトキシフェニル）－３－（４－フェノキシフェニル）尿素（中間体４、０．１５０ｇ、０．０００２９ｍｏｌ）の溶液に、０℃でエトキシカルボニルイソシアネート（０．０７７ｇ、０．０００４４ｍｏｌ）を加えた。反応混合物を密封チューブ中、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相を酢酸エチルおよび固定相を６０～１２０シリカとするカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物を、５ｍＭの酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル（０－１００％勾配システム）を移動相として使用する分取ＨＰＬＣ精製を用いてさらに精製して、０．０１２ｇ（収率６．７％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm ３．７７（ｓ，３Ｈ） ６．９３－７．０３（ｍ，３Ｈ） ７．０４－７．１２（ｍ，４Ｈ） ７．１７－７．２４（ｍ，１Ｈ） ７．３４－７．４８（ｍ，５Ｈ） １１．９９（ｓ，１Ｈ）；MS（ES⁺） m/z ４０４ [M+H]⁺

【０３８１】

実施例５

１－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－３－フェニル－１，３，５－トリアジナ－２，４，６－トリオン

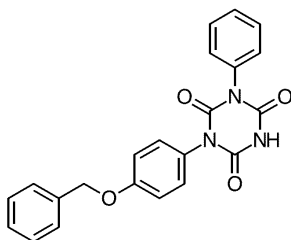


エトキシカルボニルイソシアネート（０．１０８ｇ、０．０００９４ｍｏｌ）を１－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－３－フェニル尿素（中間体５、０．２００ｇ、０．０００６２ｍｏｌ）のトルエン（２．０ｍｌ）溶液に０℃で加えた。得られた反応混合物をマイクロ波バイアル中で１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の３０％酢酸エチルおよび固定相として６０～１２０シリカを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、修飾剤として５ｍＭの酢酸アンモニウムを使用し、移動相として水：アセトニトリル（０～１００％勾配システム）を使用する分取ＨＰＬＣ精製を使用してさらに精製して、０．０５０ｇ（２０％収率）の標題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm ２．２０（ｓ，３Ｈ） ６．８８－７．０１（ｍ，３Ｈ） ７．１１－７．２４（ｍ，２Ｈ） ７．３０－７．５３（ｍ，８Ｈ） １２．０２（ｓ，１Ｈ）；MS（ES⁺） m/z ３８８ [M+H]⁺

【0382】

実施例6

1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



10

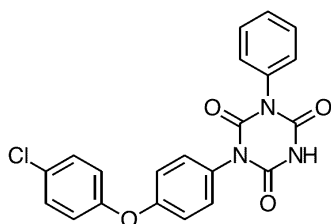
磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、0℃で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.181g、0.0015mol)を1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -3-フェニル尿素(中間体7、0.250g、0.0007)のトルエン(2.5ml)中の溶液に添加した。反応混合物を25℃にし、次に110℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水(50ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の30%酢酸エチルを使用してシリカゲル(60~120メッシュ)で精製して、0.030g(収率10%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.14(s, 2H) 7.04-7.12(m, 2H) 7.26-7.52(m, 12H) 11.97(s, 1H); MS(ES-) m/z 386 [M-H]⁻

20

【0383】

実施例7

1- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



30

磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、0℃で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.135g、0.00110mol)を、1- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] -3-フェニル尿素(中間体8、0.265g、0.00078)のトルエン(2.60ml)中の溶液へ加えた。反応混合物を放置して25℃とし、110℃で16時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃(50ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを使用してシリカゲル(60~120メッシュ)で精製して、0.010g(3%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.07(m, 4H) 7.35-7.52(m, 9H) 12.02(s, 1H); MS(ES-) m/z 406 [M-H]⁻

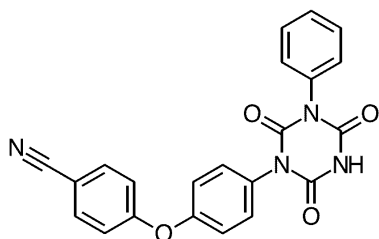
40

【0384】

実施例8

50

4- [4- (2, 4, 6-トリオキソ-3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-1-イル) フェノキシ] ベンゾニトリル



10

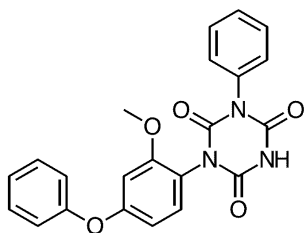
磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、0℃で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.130g、0.0011mol)を、1- [4- (4-シアノフェノキシ) フェニル] -3-フェニル尿素(中間体10、0.250g、0.00076mol)のトルエン(3.00ml)中の溶液に添加した。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相をヘキサン中の0~30%の酢酸エチル、および固定相を60~120シリカとするコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られた物質を、水中0.1%アンモニアおよび移動相としてアセトニトリルを使用する分取HPLC精製(0-100%勾配システム)によりさらに精製して、0.007g(2%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.14-7.27(m, 4H) 7.36-7.40(m, 2H) 7.42-7.52(m, 5H) 7.87-7.93(m, 2H) 12.06(s, 1H); MS(ES-) m/z 397[M-H]⁻

20

【0385】

実施例9

1- (2-メトキシ-4-フェノキシフェニル) -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



30

乾式トルエン(3.00ml)中の1- (2-メトキシ-4-フェノキシフェニル) -3-フェニル尿素(中間体11、0.300g、0.00089mol)を、磁気スターラーを予め装着したシールチューブに加え、0℃に冷却した。イソシアヌ酸エトキシカルボニル(0.100g、0.00089mol)を加え、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水(20ml)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中35%酢酸エチルおよび60~120シリカを用いることによりカラムクロマトグラフィーで精製して、0.015g(4%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.76(s, 3H) 6.50-6.58(m, 1H) 6.85-6.89(m, 1H) 7.08-7.15(m, 2H) 7.18-7.24(m, 1H) 7.29-7.34(m, 1H) 7.35-7.40(m, 2H) 7.41-7.52(5H) 12.09(s, 1H); MS(ES-) m/z

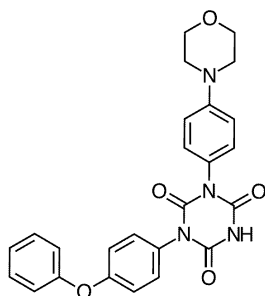
40

50

402 [M-H]⁻
[0386]

実施例10

1-(4-(モルホリン-4-イル)フェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

磁気スターラーが装着された30mlのシールチューブ中、エトキシカルボニルイソシアナート(0.038g、0.00033mol)を乾燥トルエン(1.30ml)中の1-(4-モルホリノフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)尿素(中間体12、0.130g、0.00033mol)の溶液に0℃で加えた。反応混合物を25℃にし、次に110℃で16時間加熱した。反応混合物を氷水(50ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の80%酢酸エチルを使用してシリカゲル(100~200メッシュ)で精製して、0.010g(6.5%収率)の表題化合物を得た。

20

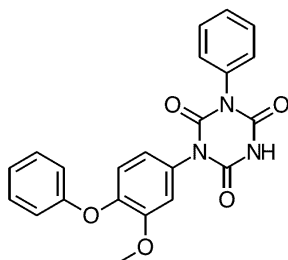
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.13-3.18(m, 4H) 3.72-3.78(m, 4H) 6.97-7.02(m, 2H) 7.03-7.13(m, 4H) 7.17-7.24(m, 3H) 7.34-7.40(m, 2H) 7.41-7.49(m, 2H) 11.92(s, 1H); MS(ES+) m/z 459 [M+H]⁺

[0387]

30

実施例11

1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



40

磁気スターラーが予め装着された30mlのシールチューブ中、エトキシカルボニルイソシアナート(0.103g、0.0008mol)を、1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素(中間体13、0.200g、0.0005mol)のトルエン(2.00ml)中溶液に0℃で加えた。反応混合物を攪拌し、25℃に到達させ、次いで110℃で16時間加熱した。反応混合物を水(50ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の60%酢酸エチルを使用してシリカゲル(60~120メッ

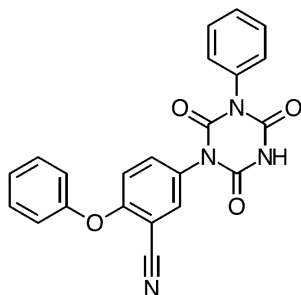
50

シュ)で精製した。化合物をジクロロメタン／ヘキサンで再結晶化して、0.045 g (収率18%)の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.72 (s, 3H) 6.86–6.92 (m, 2H) 6.97–7.03 (m, 1H) 7.05–7.12 (m, 2H) 7.24–7.27 (m, 1H) 7.32–7.41 (m, 4H) 7.42–7.53 (m, 3H) 12.06 (s, 1H); MS (ES-) m/z 402 [M-H]⁻

【0388】

実施例12

2-フェノキシ-5-(2,4,6-トリオキソ-3-フェニル-1,3,5-トリアジン-1-イル)ベンゾニトリル

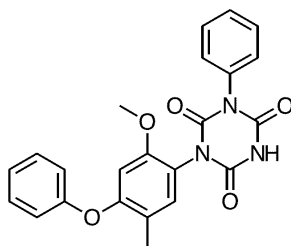


磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中、エトキシカルボニルイソシアナート(0.140g、0.00110mol)を、乾燥トルエン(2.5ml)中の1-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素(中間体14、0.250g、0.00075mol)に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC精製において、水中0.1%のTFAおよび移動相としてアセトニトリル(0~100%勾配システム)を使用することにより精製して、0.034g(収率11%)の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.00 (d, 1H) 7.23–7.29 (m, 2H) 7.31–7.39 (m, 3H) 7.40–7.78 (m, 5H) 7.69 (dd, 1H) 7.95 (d, 1H) 12.16 (s, 1H); MS (ES-) m/z 397 [M-H]⁻

【0389】

実施例13

1-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン



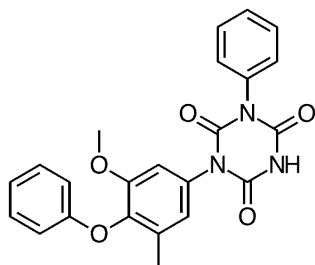
1-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素(中間体17、0.260g、0.00074mol)をシールチューブ内の乾燥トルエン(2.60ml)に溶解し、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアナート(0.094g、0.00082mol)を加え、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。移動相として酢酸エチルを使用し、固定相として60-120シリカを使用することにより、粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフ

ィーで精製した。得られた生成物を、10 mMの重炭酸アンモニウムを修飾剤として、水：アセトニトリル（0～100%勾配システム）を移動相として使用することにより分取HPLC精製でさらに精製して、0.042 g（収率13%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 2.10（s, 3H） 3.67（s, 3H） 6.72（s, 1H） 6.91–6.97（m, 2H） 7.07–7.14（m, 1H） 7.28（s, 1H） 7.33–7.51（m, 7H） 12.06（s, 1H）；MS（ES+） m/z 418 [M+H]⁺

【0390】

実施例14

1-（3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

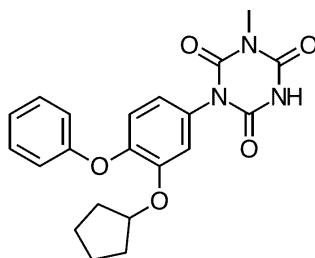


磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した10 mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート（0.033 g、0.00030 mol）を、1-（3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル尿素（中間体20、0.090 g、0.00025 mol）の乾燥トルエン（0.9 ml）中の溶液に25℃で滴下した。反応混合物を110℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相として水：アセトニトリル（0～100%勾配システム）中の5 mMの酢酸アンモニウムを用いた分取HPLCにより精製して、0.008 g（8%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 2.10（s, 3H） 3.67（s, 3H） 6.72–6.77（m, 2H） 6.93–6.96（m, 1H） 6.97–7.03（m, 1H） 7.08–7.12（m, 1H） 7.26–7.33（m, 2H） 7.36–7.53（m, 5H） 12.04（s, 1H）；MS（ES-） m/z 416 [M-H]⁻

【0391】

実施例15

1-〔3-（シクロペンチルオキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



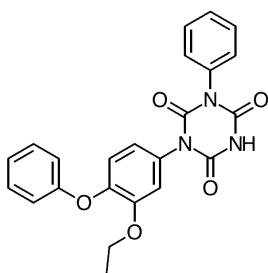
磁気スターラーを予め装着した30 mlシールチューブ中で、1-〔3-（シクロペンチルオキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル尿素（中間体23、0.180 g、0.0005516 mol）を、トルエン（1.80 ml）に溶解し、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.069 g、0.0006067 mol）を加え、反応混合物を110℃で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を

得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の0～100%酢酸エチル勾配および固定相として60～120シリカを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を、水：アセトニトリル（0～100%勾配システム）中の3mMの酢酸アンモニウムを移動相として使用する分取HPLC精製によりさらに精製して、0.049g（収率22%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.30–1.48（m，4H） 1.49–1.60（m，2H） 1.67–1.80（m，2H） 3.16（s，3H） 4.69（m，1H） 6.84–6.93（m，3H） 7.02–7.08（m，1H） 7.10–7.18（m，2H） 7.30–7.37（m，2H） 11.84（s，1H）；MS（ES-） m/z 394 [M-H]⁻
【0392】

10

実施例 16

1-（3-エトキシ-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル-1，3，5-トリアジナン-2，4，6-トリオン



20

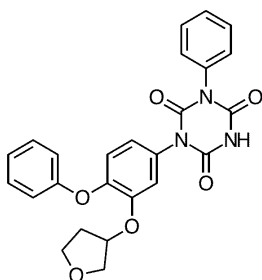
磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した30mLのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート（0.083mL、0.00072mol）を、1-（3-エトキシ-4-フェノキシフェニル）-3-フェニル尿素（中間体24、0.230g、0.00066mol）の乾燥トルエン（20.mL）中の溶液に0℃で滴下した。反応混合物を25℃に到達させ、次いで120℃で12時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。0.1%アンモニアを修飾剤として、水：アセトニトリル（勾配システムとして0～100%）を移動相として分取HPLC精製を使用して粗生成物を精製し、0.0145g（5%収率）の標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.18（t，3H） 3.99（q，2H） 6.88–6.93（m，2H） 6.94–6.99（m，1H） 7.04–7.11（m，2H） 7.20–7.24（m，1H） 7.31–7.39（m，4H） 7.4.0–7.52（m，3H） 12.05（s，1H）；MS（ES-） m/z 416 [M-H]⁻
【0393】

30

実施例 17

1-〔3-（オキサラン-3-イルオキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-フェニル-1，3，5-トリアジナン-2，4，6-トリオン

40



磁気スターラーを予め装着した30mLのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイ

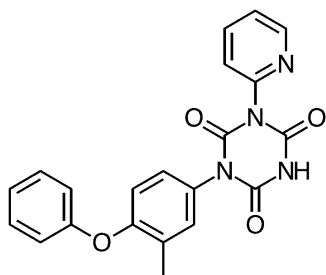
50

ソシアネート (0.130 g、0.0011 mol) を、1-[4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフル-3-イルオキシ)フェニル]-3-フェニル尿素 (中間体 27、0.400 g、0.0010 mol) のトルエン (4 ml) 中の溶液へ 0℃ で加えた。反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。移動相として酢酸エチルを使用し、固定相として 60-120 シリカを使用することにより、粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。粗生成物を、0.1 % のアンモニアを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル (0~100 % の勾配システム) を移動相として使用する使用する分取 HPLC 精製でさらに精製して、0.028 g (収率 7 %) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.85 (m, 1H) 2.02-2.15 (m, 1H) 3.49-3.70 (m, 3H) 3.79-3.85 (m, 1H) 4.88-4.95 (m, 1H) 6.88-6.94 (m, 2H) 6.99-7.04 (m, 1H) 7.05-7.14 (m, 2H) 7.22-7.25 (m, 1H) 7.31-7.53 (m, 7H) 12.06 (s, 1H); MS (ES-) m/z 458 [M-H]⁻ [0394]

10

実施例 18

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



20

磁気スターラーを予め装着した 30 ml のシールチューブ中で、1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-2-イル尿素 (中間体 28、0.250 g、0.0007 mol) をブロモベンゼン (2.5 ml) に 0℃ で溶解した。混合物にエトキシカルボニルイソシアネート (0.099 g、0.0008 mol) を加えた。得られた反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の 0~100 % 酢酸エチルおよび固定相として 60~120 シリカを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、5 mM の酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル (0~100 % の勾配システム) を移動相として使用して、分取 HPLC 精製を使用してさらに精製して、0.036 g (収率 12 %) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 (s, 3H) 6.91 (d, 1H) 6.95-7.00 (m, 2H) 7.14 (t, 1H) 7.23 (dd, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.37-7.43 (m, 2H) 7.49-7.57 (m, 2H) 8.01 (dt, 1H) 8.57-8.62 (m, 1H) 12.12 (s, 1H); MS (ES-) m/z 387 [M-H]⁻ [0395]

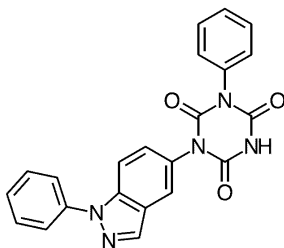
30

40

実施例 19

1-フェニル-3-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

50

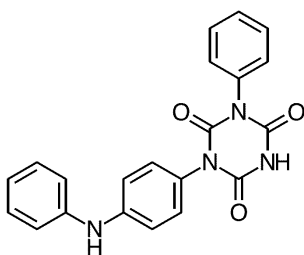


磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.053g、0.0004mol)を、1-フェニル-3-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)尿素(中間体29、0.140g、0.0004mol)のトルエン(1.4ml)中の溶液へ0℃で加えた。反応混合物を25℃に到達させ、次いで110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。0.01%アンモニアを修飾剤として、水：アセトニトリル(0～100%の勾配システム)を移動相として分取HPLC精製を使用して粗生成物を精製し、0.007g(4%収率)の標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38–7.53(m, 7H) 7.59–7.66(m, 2H) 7.78–7.83(m, 2H) 7.90–7.95(m, 2H) 8.47–8.49(m, 1H) 12.05(s, 1H); MS(ES-) m/z 396 [M-H]⁻

【0396】

実施例20

1-フェニル-3-[4-(フェニルアミノ)フェニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.125g、0.0010mol)を、1-フェニル-3-[4-(フェニルアミノ)フェニル]尿素(市販品、0.300g、0.0009mol)のブロモベンゼン(3.0ml)中の溶液に0℃で加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中で150℃で3時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてヘキサン中の酢酸エチルおよび固定相として60～120シリカを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、3mMのアンモニアを修飾剤として、水：アセトニトリル(0～100%勾配システム)を移動相として使用することにより分取HPLC精製でさらに精製して、0.008g(収率3%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.83–6.92(m, 1H) 7.05–7.57(m, 13H) 8.34(s, 1H) 11.94(s, 1H); MS(ES+) m/z 373 [M+H]⁺

【0397】

実施例21

1-(3-エトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

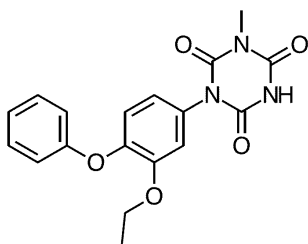
10

20

30

40

50

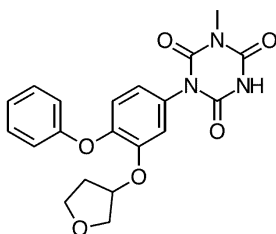


磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.083ml、0.00035mol)を、(中間体30、0.093g、0.00032mol)の乾燥トルエン(2.3ml)中の溶液に0℃で滴下して加えた。反応混合物を25℃に到達させ、次いで120℃で12時間加熱した。減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1%のアンモニアを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル(0～100%の勾配システム)を移動相として使用する分取HPLC精製で精製して、0.026g(収率22%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18(t, 3H) 3.16(s, 3H) 3.97(q, 2H) 6.88–6.95(m, 3H) 7.03–7.12(m, 2H) 7.16–7.20(m, 1H) 7.32–7.40(m, 2H) 11.83(s, 1H); MS(ES-) m/z 354 [M-H]⁻

【0398】

実施例22

1-メチル-3-[[3-(オキサラン-3-イルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

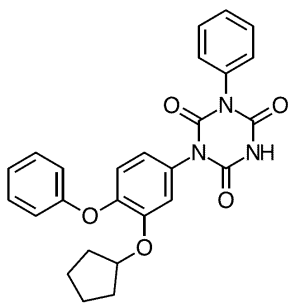


磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.042g、0.0003mol)を、1-メチル-3-[[4-フェノキシ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]尿素(中間体31、0.110g、0.0003mol)のトルエン(1.10ml)中の溶液に0℃で加えた。得られた反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、酢酸エチルを溶離液として使用してシリカゲル(60–120メッシュ)上で精製し、移動相として0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリルを使用する分取HPLC精製(0～100%勾配システム)により再度精製して、0.039g(29%収率)の標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76–1.84(m, 1H) 2.02–2.14(m, 1H) 3.16(s, 3H) 3.49–3.70(m, 3H) 3.78–3.85(m, 1H) 4.85–4.91(m, 1H) 6.88–6.98(m, 3H) 7.05–7.14(m, 2H) 7.19(d, 1H) 7.32–7.39(m, 2H) 11.87(s, 1H); MS(ES-) m/z 396 [M-H]⁻

【0399】

実施例23

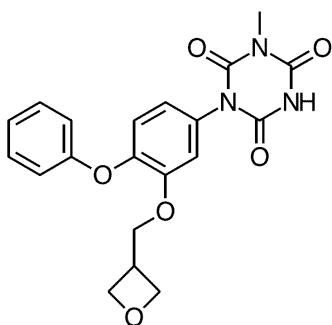
1-[[3-(シクロペンチルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.069g、0.0006mol)を、1-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル尿素(中間体32、0.180g、0.0005mol)のブロモベンゼン(2.0ml)中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の0~100%の酢酸エチル(勾配)を移動相として使用し、60~120シリカを固定相として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製し、移動相として水:アセトニトリル(0~100%の勾配システム)中の3mMの酢酸アンモニウム水溶液を使用する分取HPLC精製を使用してさらに精製して、0.015g(9%収率)の標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.48(m, 4H) 1.50-1.60(m, 2H) 1.69-1.80(m, 2H) 4.71(s, 1H) 6.83-6.88(m, 2H) 6.94-6.98(m, 1H) 7.02-7.07(m, 1H) 7.11-7.15(m, 1H) 7.18-7.21(m, 1H) 7.29-7.52(m, 7H) 12.04(s, 1H); MS(ES-) m/z 456 [M-H]⁻ [0400]

実施例24

1-メチル-3-[3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

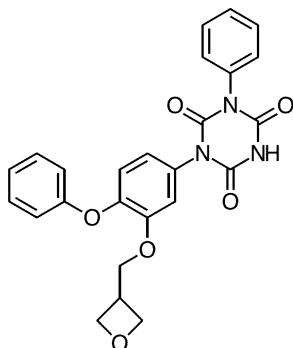


磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.042g、0.0003mol)を、1-メチル-3-[3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]尿素(中間体36、0.110g、0.0003mol)のトルエン(1.10ml)中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としてDCM中0~5%のMeOHおよび固定相として60~120シリカを使用することにより、コンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を、3mMの酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水:アセトニトリル(0~100%の勾配システム)を移動相として使用して、分取HPLC精製でさらに精製して、0.006g(収率4.5%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.13-3.23(m, 1H) 3.16(s, 3H) 4.08-

4.15 (m, 4H) 4.45–4.51 (m, 2H) 6.87–6.92 (m, 2H)
) 6.96 (dd, 1H) 7.05–7.10 (m, 1H) 7.14 (d, 1H)
 7.23 (d, 1H) 7.32–7.39 (m, 2H) 11.87 (s, 1H); MS
 (ES-) m/z 396 [M-H]⁻
 【0401】

実施例 25

1-[3-(オキセタン-3-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

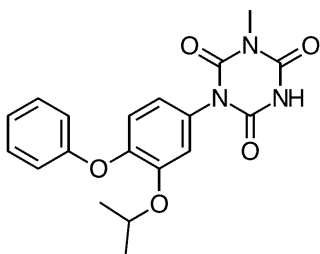
磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.205g、0.0017mol)を、1-{3-[(3-オキセタン-1-イルメトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-フェニル尿素(中間体37、0.580g、0.0014mol)のトルエン(5.8ml)中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、修飾剤として0.1%のギ酸および移動相として水：アセトニトリル(0~100%の勾配システム)を使用する分取HPLC精製を使用して精製し、0.0049gの標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.12–3.25 (m, 1H) 4.09–4.19 (m, 4H) 4.41–4.55 (m, 2H) 6.86–6.92 (m, 2H) 6.99–7.10 (m, 2H) 7.20–7.17 (m, 1H) 7.25–7.52 (m, 8H) 12.08 (s, 1H); MS (ES-) m/z 458 [M-H]⁻
 【0402】

20

30

実施例 26

1-メチル-3-[4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



40

磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.043g、0.37mmol)を、1-メチル-3-[4-フェノキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]尿素(中間体40、0.103g、0.34mmol)のトルエン(1.3ml)中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、修飾剤として0.1%アンモニアおよび水：アセトニトリル(0–100%勾配システム

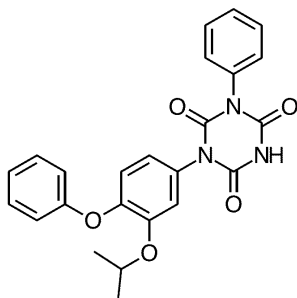
50

）を移動相として使用する分取HPLC精製を使用して精製し、0.035 g（収率27%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.13（d，6H） 3.16（s，3H） 4.40–4.52（m，1H） 6.88–6.93（m，3H） 7.04–7.11（m，2H） 7.16–7.21（d，1H） 7.32–7.38（m，2H） 11.75（s，1H）；MS（ES-） m/z 368 [M-H]⁻

【0403】

実施例27

1-〔4-フェノキシ-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル〕-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

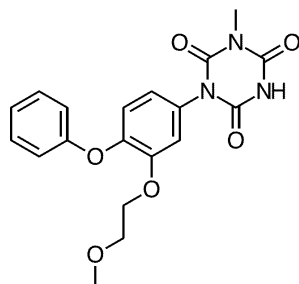


磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート（0.115 g、0.0010mol）を、1-〔4-フェノキシ-3-（プロパン-2-イルオキシ）フェニル〕-3-フェニル尿素（中間体41、0.343 g、0.0009mol）のトルエン（3.4ml）中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、修飾剤として0.1%アンモニアおよび水：アセトニトリル（0–100%勾配システム）を移動相として使用する分取HPLC精製を使用して精製し、0.009 g（収率2%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.13（d，6H） 4.40–4.52（m，1H） 6.86–6.92（m，2H） 6.96（dd，1H） 7.04–7.11（m，2H） 7.23（d，1H） 7.30–7.52（m，7H） 12.01（s，1H）；MS（ES-） m/z 430 [M-H]⁻

【0404】

実施例28

1-〔3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート（0.023 g、0.199mmol）を、1-〔3-（2-メトキシエトキシ）-4-フェノキシフェニル〕-3-メチル尿素（中間体44、0.062 g、0.196mmol）のトルエン（0.60ml）中の溶液へ0℃で加えた。反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、0.1%の酢酸アンモニウムを修

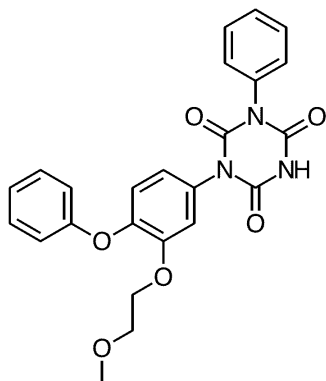
飾剤として、分取HPLC精製の移動相として水：アセトニトリル（0～100%勾配システム）を使用する分取HPLCで粗生成物を精製し、0.027g（36%収率）の標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 3.15（s, 3H） 3.18（s, 3H） 3.52（t, 2H） 4.03（t, 2H） 6.90–6.96（m, 3H） 7.03–7.12（m, 2H） 7.18–7.21（m, 1H） 7.33–7.40（m, 2H） 11.86（s, 1H）；MS（ES-） m/z 384 [M-H]⁻

【0405】

実施例29

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン

10



20

磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート（0.045g、0.0003mol）を、1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3-フェニル尿素（中間体45、0.135g、0.0003mol）のトルエン（1.30ml）中の溶液へ、0℃で攪拌しながら、加えた。反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1%の酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル（0～100%の勾配システム）を移動相として使用する分取HPLC精製を用いて精製して、0.012g（収率7%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 3.18（s, 3H） 3.53（t, 2H） 4.06（t, 2H） 6.90–6.96（m, 2H） 6.97–7.02（m, 1H） 7.04–7.12（m, 2H） 7.25（d, 1H） 7.32–7.53（m, 7H） 12.05（s, 1H）；MS（ES-） m/z 446 [M-H]⁻

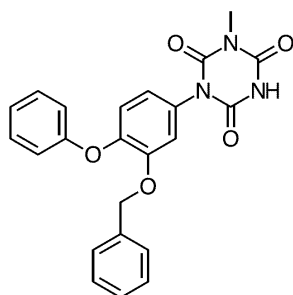
30

【0406】

実施例30

1- [3- (ベンジルオキシ) -4-フェノキシフェニル] -3-メチル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン

40



磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイ

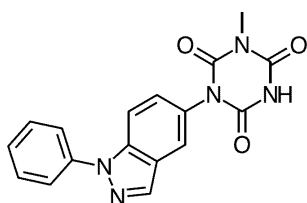
50

ソシアネート (0.072 g、0.63 mmol) を、1-[3-(ベンジルオキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-メチル尿素 (中間体 48、0.200 g、0.574 mmol) のトルエン (2.0 ml) 中の溶液に 0℃ で加えた。反応混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、3 mM の酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル (0～100% の勾配システム) を移動相として使用する分取 HPLC 精製により精製して、0.030 g (収率 12%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.15 (s, 3H) 5.01 (s, 2H) 6.90–6.97 (m, 3H) 7.06–7.20 (m, 4H) 7.25–7.32 (m, 4H) 7.33–7.40 (m, 2H) 11.87 (s, 1H); MS (ES-) m/z 416 [M-H]⁻ [0407]

10

実施例 31

1-メチル-3-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



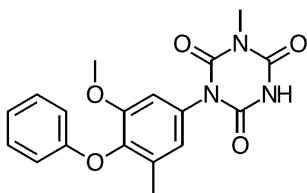
20

磁気スターラーを予め装着した 30 ml のシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート (0.035 g、0.304 mmol) を (中間体 49、0.075 g、0.282 mmol) のトルエン (0.75 ml) 中の溶液に 0℃ で加えた。反応混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、水中 0.1% のアンモニアおよび移動相として 100% アセトニトリルを用いる分取 HPLC 精製を使用して精製して、0.055 g (58% 収率) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 3H) 7.40–7.48 (m, 2H) 7.58–7.66 (m, 2H) 7.78–7.84 (m, 2H) 7.86–7.93 (m, 2H) 8.47 (d, 1H) 11.87 (s, 1H); MS (ES-) m/z 334 [M-H]⁻ [0408]

30

実施例 32

1-(3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



40

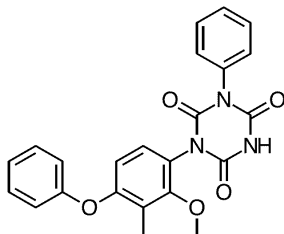
磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した 10 ml のシールチューブフラスコ中で、エチルカルボニルイソシアネート (0.033 g、0.29 mmol) を、1-(3-メトキシ-5-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-メチル尿素 (中間体 50、0.070 g、0.24 mmol) の乾燥トルエン (0.7 ml) 中の溶液に 25℃ で滴下した。反応混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1% の酢酸アンモニウムを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル (勾配システムとして 0～100%) を移動相として使用する分取 HPLC 精製を用いて精製して、0.017 g (収率 19%) の表題化合物を得た。¹H NMR (4

50

00 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.10 (s, 3H) 3.16 (s, 3H)
) 3.65 (s, 3H) 6.73–6.79 (m, 2H) 6.87–6.91 (m,
 1H) 6.98–7.07 (m, 2H) 7.28–7.35 (m, 2H) 11.87
 (s, 1H); MS (ES-) m/z 354 [M-H]⁻
 【0409】

実施例 33

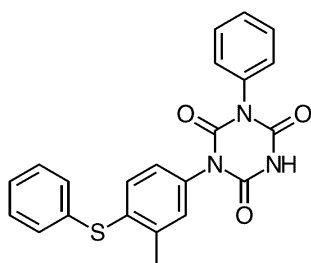
1-(2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エチルカルボニルイソシアネート(0.138g、0.0011mol)を、1-(2-メトキシ-3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素(中間体53、0.380g、0.0010mol)のトルエン(3.80ml)中の溶液に、0℃で攪拌しながら、加えた。反応混合物を110℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、0.1%アンモニアを修飾剤として、水：アセトニトリル(勾配システムとして0～100%)を移動相として使用する分取HPLCで粗生成物を精製し、0.094g(20%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 6.70 (d, 1H) 6.97–7.05 (m, 2H) 7.13–7.19 (m, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.37–7.53 (m, 7H) 12.11 (s, 1H); MS (ES-) m/z 416 [M-H]⁻
 【0410】

実施例 34

1-[3-メチル-4-(フェニルスルファニル)フェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



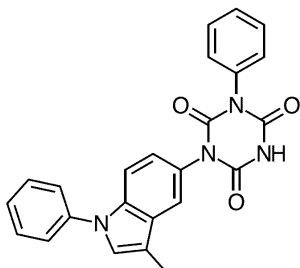
磁気スターラーを予め装着した30mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート(0.150g、0.0014mol)を、1-[3-メチル-4-(フェニルスルファニル)フェニル]-3-フェニル尿素(中間体54、0.400g、0.0011mol)のトルエン(4.00ml)中の攪拌溶液へ0℃に加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。移動相として100%の酢酸エチルを使用し、固定相として60–120シリカを使用することにより、粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、修飾剤として5mMの重炭酸アンモニウムを使用し、移動相として水：アセトニトリル(0～100%勾配システム)を使用する分取HPLC精製によりさらに精製して、0.020g(4%収率)の標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.34 (s, 3H) 7.15–7.25 (m, 2H) 7.30–7.53 (m, 11H) 12.01 (s, 1H); MS (ES-) m/z 402 [M-H] $^-$

【0411】

実施例 35

1-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

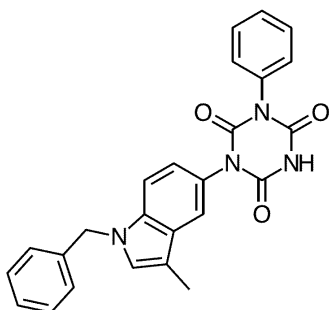
トルエン (3.10 ml) 中の 1-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル尿素 (中間体 57、0.310 g、0.00090 mol) の溶液に、エトキシカルボニルイソシアナート (0.209 g、0.00180 mol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で 110℃で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1%のアンモニアを修飾剤として使用し、水：アセトニトリル (0~100%の勾配システム) を移動相として使用する分取クロマトグラフィーで精製して、0.015 g (4%収率) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (s, 3H) 7.16–7.22 (m, 1H) 7.36–7.52 (m, 6H) 7.53–7.64 (m, 7H) 11.98 (s, 1H); MS (ES-) m/z 409 [M-H] $^-$

20

【0412】

実施例 36

1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



30

40

1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-フェニル尿素 (中間体 60、0.300 g、0.0084 mol) のトルエン (3.00 ml) 溶液に、エトキシカルボニルイソシアネート (0.194 g、0.0016 mol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で 110℃で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、5 mMの炭酸水素アンモニウム + 0.05%のアンモニアを修飾剤として使用し、移動相としてアセトニトリル (勾配システムとして 0~100) を使用する分取クロマトグラフィーで精製し、0.016 g (収率 4%) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3H) 5.38 (s, 2H) 7.04–7.09

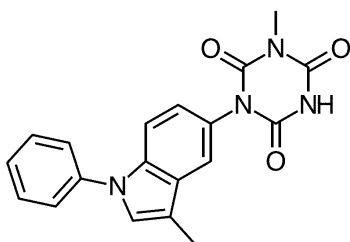
50

(m, 1H) 7.21–7.27 (m, 3H) 7.28–7.36 (m, 3H) 7.37–7.52 (m, 7H) 11.89 (s, 1H); MS (ES-) m/z 423 [M-H]⁻

【0413】

実施例 37

1-メチル-3-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

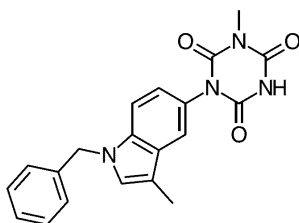
1-メチル-3-(3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)尿素 (中間体61、0.070g、0.00025mol) のトルエン (0.70ml) 中の溶液に、エトキシカルボニルイソシアナート (0.057g、0.00050mol) を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で110℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としての水：アセトニトリル (0～100%の勾配システム) 中の (修飾剤としての5mMの重炭酸アンモニウム+ 0.1%アンモニア) を使用する分取クロマトグラフィーで精製し、0.030g (収率34%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3H) 3.17 (s, 3H) 7.08–7.13 (m, 1H) 7.35–7.44 (m, 1H) 7.52–7.64 (m, 7H) 11.75 (s, 1H); MS (ES+) m/z 349 [M+H]⁺

20

【0414】

実施例 38

1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



30

磁気スターラーを予め装着した10mlのシールチューブ中で、エトキシカルボニルイソシアネート (0.078g、0.00068mol) を、1-(1-ベンジル-3-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-メチル尿素 (中間体62、0.100g、0.00034mol) のトルエン (1ml) 中の溶液へ、N₂ (g) 下、0℃で加えた。反応混合物をN₂ (g) 下で110℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、修飾剤として5mMの重炭酸アンモニウム+ 0.1% mp アンモニアおよび水：アセトニトリル (0～100%の勾配システム) を移動相として使用する分取HPLC精製により精製し、0.067g (収率54%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.25 (s, 3H) 3.15 (s, 3H) 5.38 (s, 2H) 6.95–7.02 (m, 1H) 7.21–7.28 (m, 3H) 7.28–7.38 (m, 3H) 7.41–7.48 (

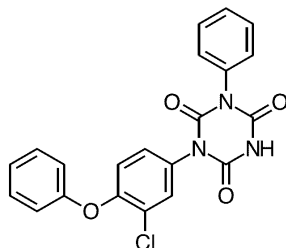
40

50

m, 2 H) 11.75 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 363 [M+H]⁺
【0415】

実施例 39

1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

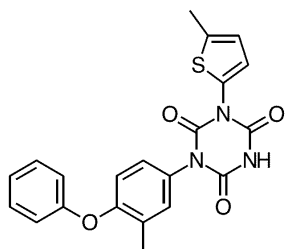
磁気スターラーを予め装着した10mlのマイクロ波チューブ中に、1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素（中間体63、0.150g、0.0004mol）およびブロモベンゼン（1.50ml）を加え、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.101g、0.0008mol）を加え、反応混合物を室温に到達させた。得られた反応混合物をマイクロ波オーブンで150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、移動相としての水：アセトニトリル（0～100%の勾配システム）中の修飾剤としての0.1%のギ酸を使用する分取HPLCで精製し、0.010g（収率5.5%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 6.99-7.05 (m, 2 H) 7.06-7.13 (m, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.30-7.38 (m, 3 H) 7.38-7.51 (m, 5 H) 7.64-7.69 (m, 1 H) 12.10 (s, 1 H); MS (ES-) m/z 406 [M-H]⁻
【0416】

20

実施例 40

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

30



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波チューブ中で、1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)尿素（中間体64、0.200g、0.00059mol）をクロロベンゼン（2.0ml）中に溶解し、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.136g、0.00118mol）を混合物に加え、反応混合物を室温に到達させ、次に電子レンジで130℃で4時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC（55～100%のアセトニトリル：メタノール（1：1）水溶液〔0.1%のギ酸〕）で精製して、0.035g（収率14%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 2.19 (s, 3 H)、3.95 (s, 3 H)、6.66-6.70 (m, 1 H)、6.77-6.81 (m, 1 H) 6.85-6.91 (m, 1 H) 6.92-6.98 (m, 2 H)、7.08-7.16 (m, 2 H)、7.25 (s, 1

40

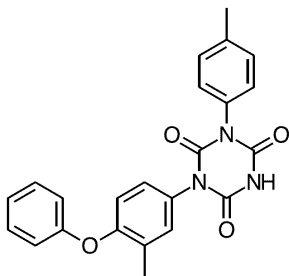
50

H)、7.34-7.41 (m, 2H)、11.96 (s, 1H); MS (ES-) m/z 406 [M-H]⁻

【0417】

実施例 41

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

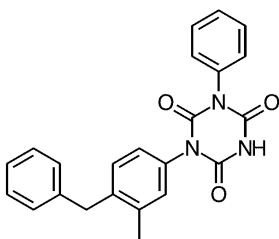
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メチルフェニル)尿素(中間体77、0.23g、0.0006mol)およびブロモベンゼン(2.3ml)を加え、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアナート(0.15g、0.0013mol)を加え、得られた反応混合物を室温に到達させ、次いで、マイクロ波シンセサイザーで150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これを分取HPLC(水中40~100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸])により精製して、0.023g(収率8%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.97 (s, 1H)、7.42-7.35 (m, 2H)、7.32-7.28 (m, 1H)、7.27-7.22 (m, 3H)、7.22-7.08 (m, 3H)、6.98-6.93 (m, 2H)、6.93-6.85 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.19 (s, 3H); MS (ES-) m/z 400 [M-H]⁻

20

【0418】

実施例 42

1-(4-ベンジル-3-メチルフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



30

1-(4-ベンジル-3-メチルフェニル)-3-フェニル尿素(中間体74、0.50g、0.0015mol)およびブロモベンゼン(5ml)を、磁気スターラーを備えたマイクロ波バイアルに加え、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアナート(0.36g、0.0031mol)を添加し、反応混合物を室温に到達させた。得られた反応混合物をマイクロ波オーブンで150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC(水中15~100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸])を使用して精製して、40mg(収率6%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.00 (s, 1H)、7.53-7.29 (m, 7H)、7.26-7.11 (m, 6H)、4.00 (s, 2H)、2.25 (s, 3H); MS (ES-) m/z 384 [M-H]⁻

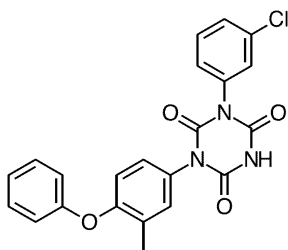
40

【0419】

50

実施例 4 3

1- (3-クロロフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



10

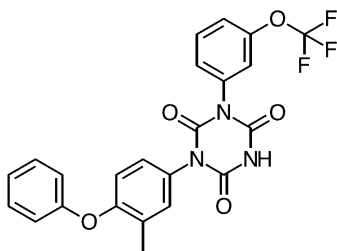
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中で、1- (3-クロロフェニル) - 3- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) 尿素 (中間体 75、0.30 g、0.0008 mol) をブロモベンゼン (3.0 ml) に加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.19 g、0.0017 mol) を加え、得られた反応混合物を室温に到達させ、次にマイクロ波オーブンで 150℃ で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (水中 20~100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸]) により精製して、0.019 g (収率 5%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.12 (s, 1H)、7.57-7.51 (m, 3H)、7.46-7.37 (m, 3H)、7.32 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.24-7.11 (m, 2H)、7.02-6.91 (m, 3H)、2.24 (s, 3H); MS (ES-) m/z 420 [M-H]⁻ [0420]

20

実施例 4 4

1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素 (中間体 76、0.40 g、0.0009 mol) をブロモベンゼン (4.0 ml) に加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.22 g、0.0019 mol) を加え、反応混合物を室温に到達させ、次いで、マイクロ波シンセサイザーで 150℃ で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (水中 25~100% のアセトニトリル [5 mM の重炭酸アンモニウム + 0.1% の NH₃]) で精製して、0.039 g (収率 8%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (s, 1H)、7.69-7.60 (m, 1H)、7.52-7.37 (m, 5H)、7.32 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.24-7.11 (m, 2H)、7.02-6.91 (m, 3H)、2.24 (s, 3H); MS (ES-) m/z 470 [M-H]⁻ [0421]

30



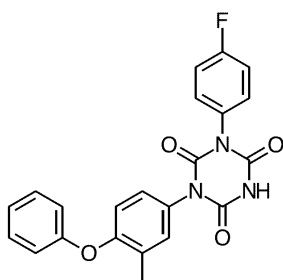
40

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中で、1- (3-メチル-4-フェノキシフェニル) - 3- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素 (中間体 76、0.40 g、0.0009 mol) をブロモベンゼン (4.0 ml) に加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.22 g、0.0019 mol) を加え、反応混合物を室温に到達させ、次いで、マイクロ波シンセサイザーで 150℃ で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (水中 25~100% のアセトニトリル [5 mM の重炭酸アンモニウム + 0.1% の NH₃]) で精製して、0.039 g (収率 8%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (s, 1H)、7.69-7.60 (m, 1H)、7.52-7.37 (m, 5H)、7.32 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.24-7.11 (m, 2H)、7.02-6.91 (m, 3H)、2.24 (s, 3H); MS (ES-) m/z 470 [M-H]⁻ [0421]

実施例 4 5

50

1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



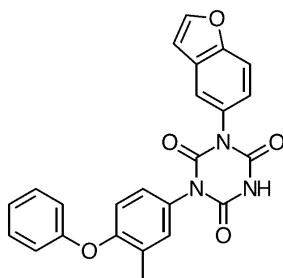
10

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波チューブ中で、ブロモベンゼン（1.00 mL）中の1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素（中間体65、0.100 g、0.0002 mol）を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアナートを加え、反応混合物を室温に到達させ、次に電子レンジで150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC（水中20～100%のアセトニトリル〔0.1%のギ酸〕）により精製して、0.011 g（収率9%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 2.23（s, 3H）、6.90–7.01（m, 3H）、7.11–7.24（m, 2H）、7.28–7.38（m, 3H）、7.38–7.48（m, 4H）、12.07（s, 1H）；MS（ES-） m/z 404 [M-H]⁻ [0422]

20

実施例46

1-(1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



30

水素化ナトリウム（鉱油中60%、7.25 mg、0.18 mmol）を磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。その後ペンタンを除去し、DMF（1 mL）を加え、分散液を0℃に冷却した。1-(ベンゾフラン-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素（中間体66、26 mg、0.07 mmol）をDMF（1.5 mL）に溶解し、反応容器に滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに10分間攪拌した。溶液を再び0℃に冷却し、その後、エトキシカルボニルイソシアナート（11 μL、0.11 mmol）を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに5分間攪拌してから、水およびEtOAcを加えた。溶媒を減圧下で除去した。水相からの粗生成物を、分取RP-HPLC（水中30～90%のアセトニトリル〔0.05%のHCOOH〕）で精製して、8.8 mg（28%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 12.01（br. s, 1H）、8.08（d, J=2.2 Hz, 1H）、7.71–7.64（m, 2H）、7.43–7.36（m, 2H）、7.35–7.28（m, 2H）、7.21（dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H）、7.17–7.10（m, 1H）、7.05–7.02（m, 1H）、7.00–6.93（m, 2H）、6.91（d, J=8.6 Hz, 1H）、2.22（s, 3H）

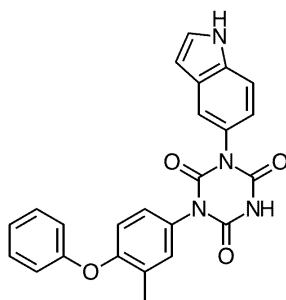
40

50

) ; E S I + m / z 428 (M + H) +
【0423】

実施例 47

1-(1H-インドール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



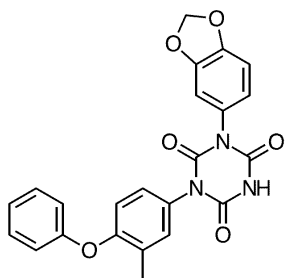
10

1-(1H-インドール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素(中間体67、21mg、0.06mmol)を、マイクロ波バイアル(0.5~2ml)中のトルエン(0.5ml)中に分散させ、エトキシカルボニルイソシアナート(6μl、0.06mmol)を加え、混合物を油浴中110℃で5時間加熱し、その後室温で一晩放置した。粗製物を減圧下で濃縮し、生成物を分取RP-HPLC(水中20~80%のアセトニトリル[0.05%のHCOOH])で精製して、2mg(6%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.91(br.s, 1H)、11.25(s, 1H)、7.51(d, J=1.9Hz, 1H)、7.45-7.36(m, 4H)、7.36-7.32(m, 1H)、7.22(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H)、7.13(t, J=7.4Hz, 1H)、7.04(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H)、6.99-6.94(m, 2H)、6.91(d, J=8.6Hz, 1H)、6.50-6.45(m, 1H)、2.21(s, 3H); MS(E S I +) m / z 427 (M + H) +
【0424】

20

実施例 48

1-(2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



40

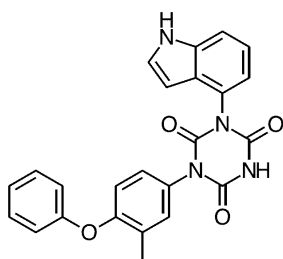
水素化ナトリウム(鉱油中60%、33mg、0.82mmol)を磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。その後ペンタンを除去し、DMF(1ml)を加え、分散液を0℃に冷却した。1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素(中間体68、119mg、0.33mmol)をDMF(2ml)に溶解し、反応容器へ滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに10分間攪拌した。溶液を再び0℃に冷却し、その後、エトキシカルボニルイソシアナート(51μl、0.49mmol)を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに5分間攪拌してから、水およびEtOAcを加えた。相を分離し、減圧下で濃縮した。水相

50

に由来する粗生成物を、分取RP-HPLC（水中20～80%のアセトニトリル〔0.05%のHCOOH〕）で精製して、10mg（7%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 11.97（s, 1H）、7.44–7.36（m, 2H）、7.30（d, J=1.9Hz, 1H）、7.18（dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H）、7.14（t, J=7.4Hz, 1H）、7.01–6.94（m, 4H）、6.91（d, J=8.6Hz, 1H）、6.85（dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H）、6.09（s, 2H）、2.22（s, 3H）。MS（ESI+） m/z 432（M+H）⁺ 【0425】

実施例49

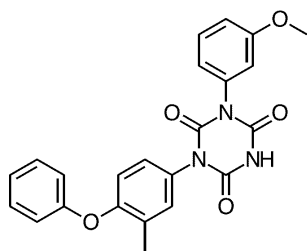
1-（1H-インドール-4-イル）-3-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



1-（1H-インドール-4-イル）-3-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）尿素（中間体69、118mg、0.33mmol）を、マイクロ波バイアル中のトルエン（2.5ml）中に分散させ、エトキシカルボニルイソシアナート（34μl、0.33mmol）を加え、混合物を110℃で5時間加熱し、その後室温で一晩放置した。粗製物を減圧下で濃縮し、生成物を分取RP-HPLC（水中40～80%のアセトニトリル〔0.05%のHCOOH〕）で精製して、5mg（3.5%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 11.96（s, 1H）、11.26（s, 1H）、7.45（d, J=8.1Hz, 1H）、7.42–7.35（m, 4H）、7.26（dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H）、7.17–7.10（m, 2H）、7.01（d, J=7.5Hz, 1H）、6.98–6.93（m, 2H）、6.91（d, J=8.6Hz, 1H）、6.59–6.54（m, 1H）、2.21（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 427（M+H）⁺ 【0426】

実施例50

1-（3-メトキシフェニル）-3-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



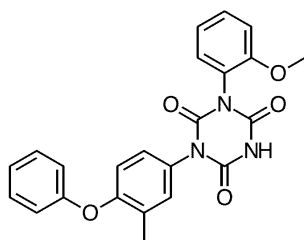
水素化ナトリウム（鉱油中60%、33mg、0.83mmol）をマイクロ波バイアルに量り取り、磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。その後ペンタンを除去し、DMF（2ml）を加え、分散液を0℃に冷却した。1-（3-メトキシフェニル）-3

－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）尿素（中間体 70、115 mg、0.33 mmol）を DMF（2 ml）に溶解し、反応容器に滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに 10 分間攪拌した。溶液を再び 0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアナート（51 μl、0.50 mmol）を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに 5 分間攪拌してから、水および EtOAc を加えた。相を分離し、減圧下で濃縮した。濃縮した水相中の粗生成物を、分取 RP-HPLC（水中 40～80% のアセトニトリル [0.05% の HCOOH]）で精製して、40 mg（29% 収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 12.00（s, 1H）、7.44–7.34（m, 3H）、7.32（d, J = 2.2 Hz, 1H）、7.22–7.17（m, 1H）、7.17–7.10（m, 1H）、7.03–6.94（m, 5H）、6.92（d, J = 8.6 Hz, 1H）、3.77（s, 3H）、2.22（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 418（M+H）+

【0427】

実施例 51

1－（2－メトキシフェニル）－3－（3－メチル－４－フェノキシフェニル）－1, 3, 5－トリアジナン－2, 4, 6－トリオン



水素化ナトリウム（鉱油中 60%、34 mg、0.85 mmol）を磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。その後ペントンを除去し、DMF（2 ml）を加え、分散液を 0℃に冷却した。1－（2－メトキシフェニル）－3－（3－メチル－４－フェノキシフェニル）尿素（中間体 71、119 mg、0.34 mmol）を DMF 溶液（2 ml）に溶解し、反応容器に滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに 10 分間攪拌した。溶液を再び 0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアナート（53 μl、0.51 mmol）を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに 5 分間攪拌してから、水および EtOAc を加えた。相を分離し、減圧により濃縮した。水相に由来する粗生成物を、分取 RP-HPLC（水中 40～80% のアセトニトリル [0.05% の HCOOH]）で精製して、54 mg（37% 収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 12.07（br. s, 1H）、7.46–7.30（m, 5H）、7.20（dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H）、7.18–7.10（m, 2H）、7.03（td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H）、6.99–6.93（m, 2H）、6.91（d, J = 8.6 Hz, 1H）、3.79（s, 3H）、2.22（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 418（M+H）+

【0428】

実施例 52

1－（3－メトキシ－４－フェノキシフェニル）－3－（3－メトキシフェニル）－1, 3, 5－トリアジナン－2, 4, 6－トリオン

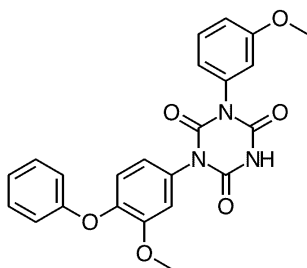
10

20

30

40

50

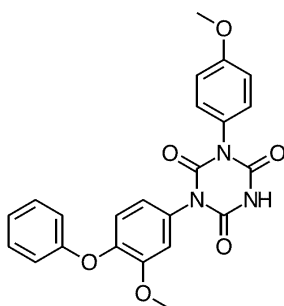


水素化ナトリウム（鉱油中60%、62mg、1.5mmol）を磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。その後ペントンを除去し、容器を0℃に冷却した。1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素（中間体72、225mg、0.617mmol）をDMF（2ml）に溶解し、水素化ナトリウムを含む反応容器に滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに10分間攪拌した。溶液を再び0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアナート（96μl、0.93mmol）を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに5分間攪拌してから、水およびEtOAcを加えた。相を分離し、減圧下で濃縮した。水相からの粗生成物を、分取RP-HPLC（水中30～80%のアセトニトリル〔0.05%のHCOOH〕）で精製して、77mg（28%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 12.02（br. s，1H）、7.42-7.31（m，3H）、7.23（d，J=2.3Hz，1H）、7.10-6.93（m，6H）、6.92-6.86（m，2H）、3.77（s，3H）、3.73（s，3H） MS（ESI+） m/z 434（M+H）+

【0429】

実施例53

1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

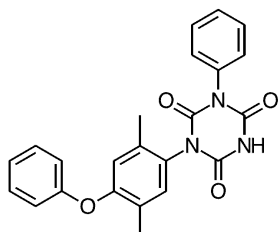


水素化ナトリウム（鉱油中60%、36mg、0.90mmol）を磁気攪拌棒を含むマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密封し、不活性雰囲気下に置き、水素化ナトリウムをペンタンで洗浄した。ペントンを取り除き、バイアルを0℃に冷却した。1-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素（中間体73、131mg、0.359mmol）をDMF溶液（2ml）に溶解し、水素化ナトリウムを含有する反応容器に滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物をさらに10分間攪拌した。溶液を再び0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアナート（56μl、0.54mmol）を加え、氷浴を取り外し、反応混合物をさらに5分間攪拌してから、水およびEtOAcを加えた。相を分離し、減圧下で濃縮した。水相からの粗生成物を、分取RP-HPLC（水中30～80%のアセトニトリル〔0.05%のHCOOH〕）で精製して、11mg（7%収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 11.98（br. s，1H）、7.38-7.32（

m, 2 H)、7.31–7.25 (m, 2 H)、7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、7.10–7.04 (m, 2 H)、7.04–6.99 (m, 2 H)、6.99–6.96 (m, 1 H)、6.92–6.86 (m, 2 H)、3.79 (s, 3 H)、3.73 (s, 3 H); MS (ESI+) m/z 434 (M+H) +
【0430】

実施例 5 4

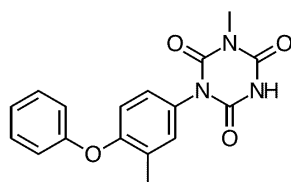
1-(2,5-ジメチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-(2,5-ジメチル-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル尿素（中間体79、0.20g、0.0006mol）およびクロロベンゼン（2.0ml）を加えた。溶液を0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアネート（0.20g、0.0018mol）を加え、反応混合物を室温に到達させ、次にマイクロ波シンセサイザーで130℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を分取HPLC（水中45～100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸]）により精製して、0.093g（38%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 12.07 (s, 1H)、7.54–7.45 (m, 3H)、7.45–7.37 (m, 4H)、7.30 (s, 1H)、7.18–7.10 (m, 1H)、6.99–6.92 (m, 2H)、6.82 (s, 1H)、2.17 (s, 3H)、2.10 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 400 (M-H) -
【0431】

実施例 5 5

1-メチル-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン

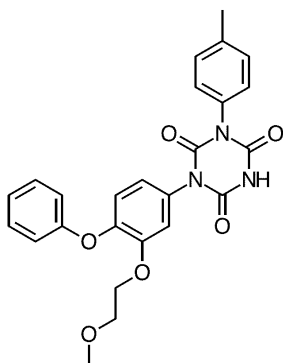


磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-メチル-3-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)尿素（中間体78、0.35g、0.0013mol）およびブロモベンゼン（3.5ml）を加え、溶液を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.31g、0.0027mol）を加え、反応混合物を室温に到達させ、次いで、マイクロ波シンセサイザーで150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC（水中30～100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸]）により精製して、0.070g（収率15%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 11.84 (s, 1H)、7.47–7.37 (m, 2H)、7.30–7.27 (m, 1H)、7.21–7.11 (m, 2H)、7.04–6.96 (m, 2H)、6.95–6.88 (m, 1H)、3.16 (s, 3H)、2.22 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 324 (M-H) -

【0432】

実施例56

1-〔3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(4-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



10

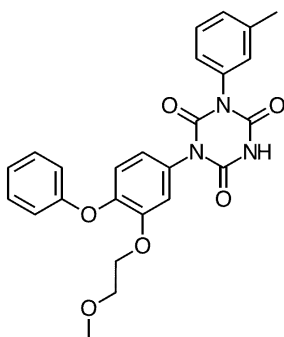
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-〔3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(4-メチルフェニル)尿素(中間体80、0.20g、0.0005mol)およびブロモベンゼン(2.0ml)を加え、溶液を0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアネート(0.17g、0.0015mol)を加え、反応混合物をマイクロ波シンセサイザーで150℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC(水中40~100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸])により精製して、0.032g(収率13%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.02(s, 1H)、δ 7.42-7.33(m, 2H)、7.33-7.19(m, 5H)、7.13-7.03(m, 2H)、7.02-6.90(m, 3H)、4.06(t, J=4.6Hz, 2H)、3.53(t, J=4.5Hz, 2H)、3.19(s, 3H)、2.36(s, 3H); MS(ESI-) m/z 460(M-H) -

20

【0433】

実施例57

1-〔3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(3-メチルフェニル)-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



30

40

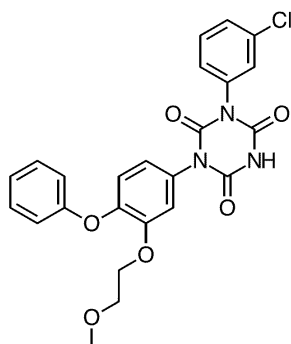
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中で、1-〔3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(3-メチルフェニル)尿素(中間体81、0.29g、0.0007mol)およびブロモベンゼン(2.90ml)を加え、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート(0.25g、0.0022mol)を加え、反応混合物を150℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC(水中30~100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸])により精製して、0.030g(収率8%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04(s, 1H)、7.42-7.33(m, 3H)、

50

7.30–7.22 (m, 2H)、7.21–7.15 (m, 2H)、7.14–7.06 (m, 2H)、7.04–6.97 (m, 1H)、6.97–6.91 (m, 2H)、4.06 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.54 (t, J=4.4 Hz, 2H)、3.19 (s, 3H)、2.36 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 460 (M-H) – [0434]

実施例 58

1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-1,3,5-トリアジナ-2,4,6-トリオン



10

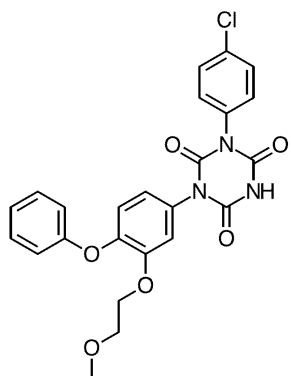
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(3-クロロフェニル)尿素(中間体82、0.12g、0.0002mol)およびブロモベンゼン(1.2ml)を加え、0℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアネート(0.060g、0.0005mol)を加え、反応混合物を150℃に2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を分取HPLC(水中15~100%のアセトニトリル[5mMの重炭酸アンモニウム+0.1%のNH3])で精製して、8.5mg(収率6%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.14(s, 1H)、7.60–7.50(m, 3H)、7.42–7.32(m, 3H)、7.20(d, J=2.3 Hz, 1H)、7.12–7.05(m, 2H)、7.00–6.90(m, 3H)、4.06(t, J=4.6 Hz, 2H)、3.53(t, J=4.5 Hz, 2H)、3.18(s, 3H); MS (ESI-) m/z 480 (M-H) – [0435]

20

30

実施例 59

1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-1,3,5-トリアジナ-2,4,6-トリオン



40

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(4-クロロフェニル)尿素(中間体83、0.22g、0.0005mol)およびブロモベンゼン(2.20ml)を加え、溶液

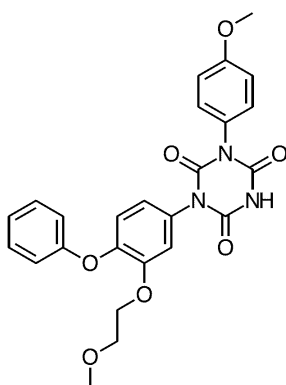
50

を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.18 g、0.00159 mol) を加え、反応混合物をマイクロ波シンセサイザーで 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これを分取 HPLC (水中 40～100% のアセトニトリル：メタノール (1：1) [0.1% のギ酸]) により精製して、10 mg (収率 3.8%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.14 (s, 1H)、7.60–7.54 (m, 2H)、7.46–7.33 (m, 4H)、7.22 (d, J=2.3 Hz, 1H)、7.13–7.05 (m, 2H)、7.00–6.91 (m, 3H)、4.06 (t, J=4.6 Hz, 2H)、3.54 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.19 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 480 (M-H) –
[0436]

10

実施例 60

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



20

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (4-メトキシフェニル) 尿素 (中間体 84、0.24 g、0.0005 mol) およびプロモベンゼン (2.4 ml) を加え、溶液を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.27 g、0.0023 mol) を反応混合物に加え、それをマイクロ波シンセサイザーで 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得、これを分取 HPLC (水中 30～100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸]) により精製して、16 mg (収率 5%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.01 (s, 1H)、7.42–7.32 (m, 2H)、7.32–7.22 (m, 3H)、7.15–6.91 (m, 7H)、4.07 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.54 (t, J=4.6 Hz, 2H)、3.19 (s, 3H); MS (ESI-) m/z 476 (M-H) –
[0437]

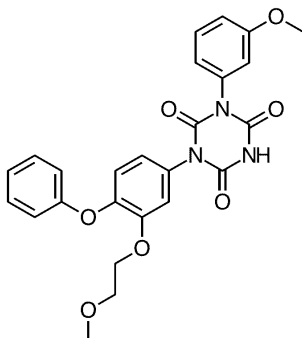
30

実施例 61

1- [3- (2-メトキシエトキシ) -4-フェノキシフェニル] -3- (3-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン

40

50



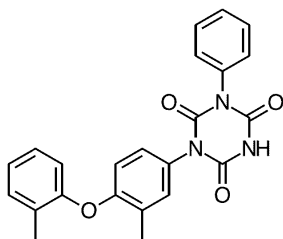
10

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、1-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-フェノキシフェニル]-3-(3-メトキシフェニル)尿素(中間体85、0.25g、0.0006mol)およびプロモベンゼン(2.5mL)を加え、溶液を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート(0.28g、0.0024mol)をゆっくりと加え、反応混合物を150℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取HPLC(水中45~100%のアセトニトリル[0.1%のギ酸])により精製して、0.025g(収率8%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04(s, 1H)、7.45-7.33(m, 3H)、7.25(d, J=2.3Hz, 1H)、7.15-7.01(m, 2H)、7.05-6.91(m, 6H)、4.07(t, J=4.6Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、3.54(t, J=4.6Hz, 2H)、3.19(s, 3H); MS(ESI-) m/z 476(M-H) - [0438]

20

実施例62

1-[3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-3-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン



30

磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、クロロベンゼン(2.30mL)中の1-[3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-3-フェニル尿素(中間体86、0.23g、0.0006mol)を加え、0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート(0.23g、0.0020mol)を加え、反応混合物を130℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を分取HPLC(水中55~100%のアセトニトリル:メタノール(1:1)[0.1%のギ酸])により精製して、9mg(3%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93(s, 1H)、7.52-7.40(m, 3H)、7.40-7.32(m, 3H)、7.31-7.27(m, 1H)、7.25-7.18(m, 1H)、7.17-7.06(m, 2H)、6.82(d, J=7.9Hz, 1H)、6.66(d, J=8.6Hz, 1H)、2.27(s, 3H)、2.21(s, 3H); MS(ESI-) m/z 400(M-H) - [0439]

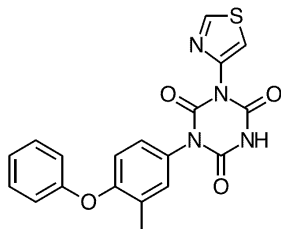
40

実施例63

1-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-3-(1,3-チアゾール-4-イル)

50

－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン

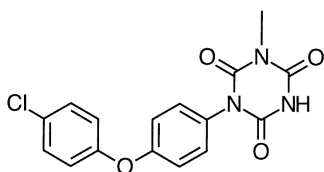


磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブロモベンゼン（３．０ｍｌ）中の１－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－３－（１，３－チアゾール－４－イル）尿素（中間体８７、０．３０ｇ、０．０００９ｍｏｌ）を加え、０℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアナート（０．４２ｇ、０．００３６ｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温に到達させ、次いで、マイクロ波シンセサイザーで１５０℃で３時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、ヘキサン中の４５％酢酸エチルを溶離液として使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製して、１６ｍｇ（収率４％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm １２．１３（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．４５－７．３２（ｍ，３Ｈ）、７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．１４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ）、６．９３－６．８８（ｍ，１Ｈ）、２．２２（ｓ，３Ｈ）；MS（ESI－） m/z ３９３（M－H）－

【０４４０】

実施例６４

１－〔４－（４－クロロフェノキシ）フェニル〕－３－メチル－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中で、エトキシカルボニルイソシアナート（０．０７４ｇ、０．０００６５ｍｏｌ）を、１－〔４－（４－クロロフェノキシ）フェニル〕－３－メチル尿素（中間体８８、０．１２０ｇ、０．０００４３ｍｏｌ）のトルエン（１．２０ｍｌ）中の溶液へ０℃で加えた。反応混合物を１１０℃で１６時間加熱し、氷水（５０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、０．１４０ｇ（収率９３％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm ３．１５（ｓ，３Ｈ） ７．０６－７．１５（ｍ，４Ｈ） ７．３１－７．３７（ｍ，２Ｈ） ７．４６－７．５２（ｍ，２Ｈ） １１．８２（ｓ，１Ｈ）；MS（ES－） m/z ３４４〔M－H〕－

【０４４１】

実施例６５

１－（３－クロロ－４－フェノキシフェニル）－３－メチル－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン

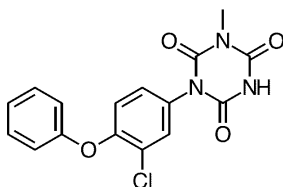
10

20

30

40

50

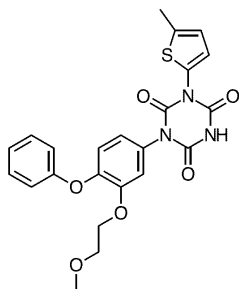


ブロモベンゼン（１．４５ｍｌ）中の１－（３－クロロ－４－フェノキシフェニル）－３－メチル尿素（中間体８９、０．１４５ｇ、０．０００５２ｍｏｌ）を、磁気スターラーを予め装着したマイクロ波チューブに加え、０℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（０．１２０ｇ、０．００１０４ｍｏｌ）を加え、反応混合物を１５０℃で２時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水中３０～１００％のアセトニトリル〔５ｍＭの重炭酸アンモニウムおよび０．１％のアンモニア〕）で精製して、０．０２０ｇ（収率１１％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*６）：δ １１．８６（*s*，１Ｈ）、δ ７．６４（*d*，*J*＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．４５（*t*，*J*＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）、７．３２（*dd*，*J*＝８．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．２１（*t*，*J*＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１１（*d*，*J*＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．０５（*d*，*J*＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）、３．１５（*s*，３Ｈ）。MS（ESI－） *m/z* ３４４．４９（*M*－*H*)－

【０４４２】

実施例６６

１－〔３－（２－メトキシエトキシ）－４－フェノキシフェニル〕－３－（５－メチルチオフェン－２－イル）－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン



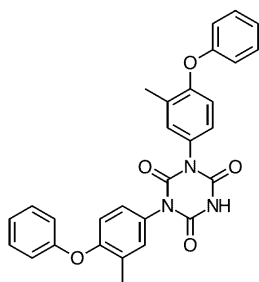
磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、１－〔３－（２－メトキシエトキシ）－４－フェノキシフェニル〕－３－（５－メチルチオフェン－２－イル）尿素（中間体９０、０．３２ｇ、０．０００８ｍｏｌ）およびクロロベンゼン（６．４ｍｌ）を入れた。溶液を０℃に冷却し、エトキシカルボニルイソシアネート（０．３７ｇ、０．００３２ｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に到達させ、その後、Anton Paarのマイクロ波シンセサイザー３００で１３０℃で３時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水中１５～１００％のアセトニトリル〔１０ｍＭの酢酸アンモニウム〕）により精製して、５ｍｇ（１．３％収率）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*６） δ ppm １２．１０（*s*，１Ｈ）、７．４２－７．３３（*m*，２Ｈ）、７．２４（*d*，*J*＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．１２－７．０６（*m*，２Ｈ）、６．９９－６．９３（*m*，３Ｈ）、６．８７（*d*，*J*＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．７４（*m*，１Ｈ）、４．０６（*t*，*J*＝４．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５３（*t*，*J*＝４．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．１９（*s*，３Ｈ）、２．４６（*s*，３Ｈ）。MS（ESI－） *m/z* ４６６〔*M*－*H*〕－

【０４４３】

実施例６７

１，３－ビス（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－１，３，５－トリアジナン－２

， 4 ， 6 - トリオン

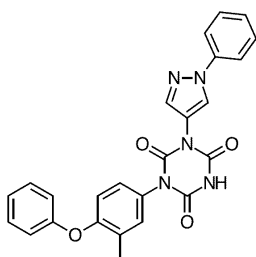


磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブロモベンゼン（3 mL）中の 1，3-ビス（3-メチル-4-フェノキシフェニル）尿素（中間体 91、0.30 g、0.0007 mol）を加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.32 g、0.0028 mol）を加え、得られた反応混合物を室温に到達させ、その後、Anton Paar マイクロ波シンセサイザー 300 で 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取 RP-HPLC（水中 40～100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸]）で精製して、52 mg（収率 14%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ppm 12.05（s，1H）、7.46–7.37（m，4H）、7.33（d，J = 2.5 Hz，2H）、7.21（dd，J = 8.8，2.4 Hz，2H）、7.15（t，J = 7.6 Hz，2H）、7.02–6.90（m，6H）、2.11（s，6H）。MS（ESI-） m/z 492 [M-H]⁻

【0444】

実施例 6 8

1-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-（1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-1，3，5-トリアジナン-2，4，6-トリオン

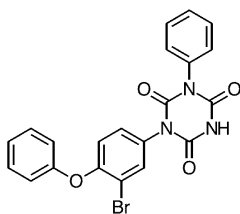


磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブロモベンゼン（3.0 mL）中の 1-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）-3-（1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）尿素（中間体 93、0.23 g、0.0008 mol）を加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.19 g、0.0017 mol）を加え、反応混合物を室温に到達させ、Anton Paar マイクロ波シンセサイザー 300 で 150℃ で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を分取 RP-HPLC（水中 25～100% のアセトニトリル [5 mM の重炭酸アンモニウム + 0.1% の NH₃]）で精製して、52 mg（収率 19%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ppm 12.15（s，1H）、8.67（s，1H）、7.88–7.83（m，3H）、7.62–7.50（m，2H）、7.45–7.33（m，4H）、7.23（d，J = 8.4，1H）、7.15（t，J = 7.2 Hz，1H）、7.03–6.91（m，3H）、2.24（s，3H）。MS（ESI-） m/z 452 [M-H]⁻

【0445】

実施例 6 9

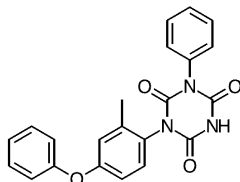
1-(3-ブromo-4-フェノキシフェニル)-3-フェニル-1,3,5-トリアジナ-2,4,6-トリオン



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブromobenzen (5.0 ml) 中の 1-(3-bromo-4-phenoxyphenyl)-3-phenylurea (中間体 94、0.50 g、0.0013 mol) を加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.60 g、0.0052 mol) を 0℃ で加え、得られた反応混合物を室温に到達させ、Anton Paar マイクロ波シンセサイザー 300 で 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取 RP-HPLC (水中 50~100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸]) を使用して精製して、5 mg (収率 0.85%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.11 (s, 1H)、7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.52-7.36 (m, 8H)、7.22 (app t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.13-7.02 (m, 3H)。MS (ESI-) m/z 452 [M-H]⁻ [0446]

実施例 70

1-(2-methyl-4-phenoxyphenyl)-3-phenyl-1,3,5-triazine-2,4,6-trione



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブromobenzen (2.0 ml) 中の 1-(2-methyl-4-phenoxyphenyl)-3-phenylurea (中間体 95、0.20 g、0.0006 mol) を加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.28 g、0.0025 mol) を加え、反応混合物を室温に到達させ、Anton Paar マイクロ波シンセサイザー 300 で 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を分取 RP-HPLC (水中 40~100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸]) により精製して、30 mg (収率 12%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.06 (s, 1H)、7.53-7.31 (m, 8H)、7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.12-7.05 (m, 2H)、6.98-6.83 (m, 2H)、2.15 (s, 3H)。MS (ESI-) m/z 386 [M-H]⁻ [0447]

実施例 71

1-(2-methyl-4-phenoxyphenyl)-3-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-trione

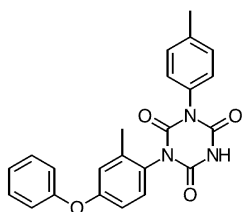
10

20

30

40

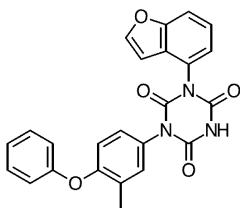
50



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中に、ブロモベンゼン（４．０ｍｌ）中の１－（２－メチル－４－フェノキシフェニル）－３－（４－メチルフェニル）尿素（中間体９７、０．４０ｇ、０．００１２ｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（０．５５ｇ、０．００４８ｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温に到達させ、Anton paarマイクロ波シンセサイザー３００で１５０℃で３時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、これを分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水中３０～１００％のアセトニトリル〔０．１％のギ酸〕）により精製して、１２ｍｇ（収率２％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００Ｍｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm １２．０３（ｓ、１Ｈ）、７．４８－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ａｐｐ ｓ、４Ｈ）、７．２０（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０－７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄｄ、Ｊ＝８．４、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）。MS（ES－） m/z ４００ [M－H][－] [0448]

実施例 72

１－（１－ベンゾフラン－４－イル）－３－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波チューブ中で、ブロモベンゼン（２．５ｍｌ）中の１－（１－ベンゾフラン－４－イル）－３－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）尿素（中間体９８、０．２５ｇ、０．０００６ｍｏｌ）を加え、混合物を０℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（０．３２ｇ、０．００２７ｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温に到達させ、Anton paarマイクロ波シンセサイザー３００で１５０℃で３時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、これを分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水中２０～１００％のアセトニトリル〔０．１％のギ酸〕）により精製して、１６ｍｇ（収率５％）の表題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ₆） δ ppm １２．１０（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２－７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．３１－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．２１－７．１０（ｍ、２Ｈ）、７．００－６．９０（ｍ、３Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）。MS（ES－） m/z ４２６ [M－H][－] [0449]

実施例 73

１－（１－ベンゾフラン－７－イル）－３－（３－メチル－４－フェノキシフェニル）－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン

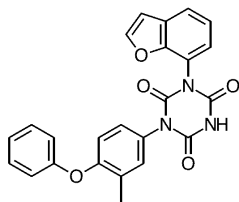
10

20

30

40

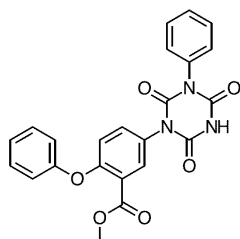
50



磁気スターラーを予め装着したマイクロ波バイアル中で、ブロモベンゼン（5.0 ml）中の、1-（1-ベンゾフラン-7-イル）-3-（3-メチル-4-フェノキシフェニル）尿素（中間体99、0.50 g、0.00139 mol）を加え、混合物を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（0.64 g、0.00558 mol）を0℃で加え、反応混合物を室温に到達させ、Anton Paarマイクロ波シンセサイザー300で150℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、これを分取RP-HPLC（水中40～100%のアセトニトリル〔0.1%のギ酸〕）により精製して、35 mg（収率5%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 12.25（s, 1H）、8.06（d, J=2.0 Hz, 1H）、7.76（dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H）、7.45-7.33（m, 5H）、7.27（dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H）、7.13（t, J=7.2 Hz, 1H）、7.08（d, J=2.0 Hz, 1H）、7.00-6.90（m, 3H）、2.22（s, 3H）。MS（ES-） m/z 426 [M-H]⁻ [0450]

実施例74

2-フェノキシ-5-（2,4,6-トリオキソ-3-フェニル-1,3,5-トリアジン-1-イル）安息香酸メチル

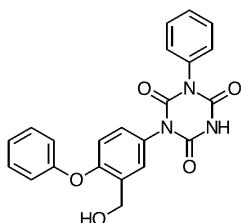


磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したマイクロ波チューブ中に、ブロモベンゼン（8.75 ml）中の2-フェノキシ-5-〔（フェニルカルバモイル）アミノ〕安息香酸メチル（1.75 g、4.8 mmol）（WO 2003029199に記載）を入れ、混合物を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート（2.2 g、19.3 mmol）を加え、反応混合物を室温に到達させ、マイクロ波シンセサイザーで150℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカゲル（100～200メッシュ）およびヘキサン中の50%酢酸エチルを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物0.260 g（収率12%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.07（s, 1H）、7.92（d, J=2.4 Hz, 1H）、7.60（dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H）、7.50-7.36（m, 7H）、7.19（t, J=7.2 Hz, 1H）、7.09（d, J=8.8 Hz, 1H）、7.03（d, J=7.6 Hz, 2H）、3.76（s, 3H）；MS（ES-） m/z 430 [M-H]⁻。

【0451】

実施例75

1-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-フェノキシフェニル〕-3-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン

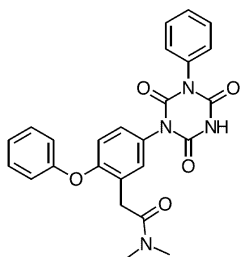


磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着した R B F 中に、T H F (2 . 0 m l) 中に 2-フェノキシ-5-(2,4,6-トリオキソ-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-1-イル)安息香酸メチル(例74、0.20g、0.4mmol)を入れ、溶液を0℃に冷却した。トルエン(0.186ml、0.5mmol)中の60%Red-A溶液を滴下し、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を水(15ml)でクエンチし、酢酸エチル(20ml)を加え、混合物を10分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC(移動相として水中25~100%アセトニトリル[0.1%ギ酸]を使用)により精製して、0.006g(13%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.00(s, 1H)、7.58(d, J=2.5Hz, 1H)、7.51-7.39(m, 7H)、7.25(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)、7.17(t, J=7.2Hz, 1H)、7.01(d, J=7.6Hz, 2H)、6.89(d, J=8.4Hz, 1H)、5.37(t, J=5.2Hz, 1H)、4.58(d, J=5.2Hz, 2H)。MS(ES-) m/z 402[M-H]⁻。

【0452】

実施例76

1-{3-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-フェノキシフェニル}-3-フェニル-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン



ブロモベンゼン(0.5ml)中の1-(ジメチルアミノ)-2-[2-フェノキシ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル]-1-エタノン(中間体103、0.05g、0.1mmol)を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したマイクロ波バイアルに加え、混合物を0℃に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート(0.05g、0.5mmol)を加え、反応混合物を室温に到達させ、マイクロ波シンセサイザーで150℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。上記の工程は、4つの並列反応バイアルで同等の方法で実行され、精製中に組み合わされた。粗生成物を分取RP-HPLC(移動相として水中10~100%アセトニトリル[0.1%ギ酸]を使用)により精製して、0.006g(2.5%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.02(s, 1H)、7.49-7.36(m, 7H)、7.28-7.13(m, 3H)、7.04(d, J=7.6Hz, 2H)、6.84(d, J=8.0Hz, 1H)、3.72(s, 2H)、2.99(s, 3H)、2.80(s, 3H); MS(ES-) m/z 457[M-H]⁻。

【0453】

10

20

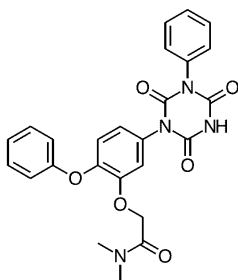
30

40

50

実施例 77

1- {3- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキシエトキシ] -4-フェノキシフェニル} -3-フェニル-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン



10

ブロモベンゼン (5 ml) 中の 1- (ジメチルアミノ) -2- [2-フェノキシ-5- (3-フェニルウレイド) フェノキシ] -1-エタノン (中間体 107、0.50 g、1.2 mmol) を、磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したマイクロ波チューブに加え、混合物を 0℃ に冷却した。エトキシカルボニルイソシアネート (0.56 g、4.9 mmol) を加え、反応混合物を室温に到達させ、マイクロ波シンセサイザーで 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取 RP-HPLC (移動相として水中 20~100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸] を用いる) により精製して、0.022 g (収率 3.7%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.07 (s, 1H)、7.52-7.34 (m, 7H)、7.18-7.07 (m, 3H)、7.02-6.96 (m, 3H)、4.79 (s, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.81 (s, 3H) ; MS (ESI-) m/z 473 [M-H]⁻。

20

【0454】

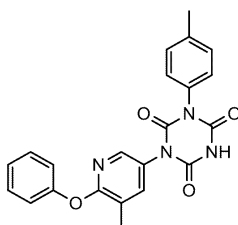
以下の化合物は、上記のものと類似の方法に従って調製された。

【0455】

実施例 78

1- (5-メチル-6-フェノキシピリジン-3-イル) -3- (p-トリル) -1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン

30



磁気スターラーと窒素バルーンを予め装着したマイクロ波チューブ中で、ブロモベンゼン (3.0 ml) 中に 3- (5-メチル-6-フェノキシ-3-ピリジル) -1- (4-メチルフェニル) 尿素 (中間体 109、0.3 g、0.00089 mol) を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、エトキシカルボニルイソシアネート (0.44 g、0.00359 mol) を加え、得られた反応混合物を室温に到達させ、Anton Paar マイクロ波シンセサイザー 300 で 150℃ で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、分取 RP-HPLC (移動相として水中 25~100% のアセトニトリル [0.1% のギ酸] を用いる) により精製して精製して、0.012 g (収率 3.3%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.09 (s, 1H)、7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.49-7.41 (m, 2H)、7.29-7.23 (m, 5H)、7.20-7.13 (m, 2H)、

40

50

2.35 (s, 6H). MS (ESI) m/z 401 [M-H]⁻.

【0456】

生物学的実施例

インビトロアッセイ

TrkA、TrkB、TrkCの正のモジュレーターを識別するために、高スループットの細胞ベーススクリーニングを使用した。スクリーニングには、TrkA、TrkBまたはTrkCを過剰発現する細胞ベースアッセイの使用が含まれる。アッセイの目的は、ニューロトロフィンのシグナル伝達を調節する化合物を特定することである (Forsellら、2012)。このアッセイは、高濃度のリガンドを使用する阻害モード、中間濃度を使用するモジュレーターモード、および低濃度のリガンドを使用するアゴニストモードで使用できる。

10

【0457】

このアッセイは、近接ベースのアッセイである、酵素フラグメント補完 (Enzyme Fragment Complementation) (EFC) 技術を使用する。簡単に言うと、このアッセイで使用される細胞は、2つの融合タンパク質、すなわち、ベータガラクトシダーゼの小さなペプチドに融合したTrkA、TrkB、TrkC、IGF1R、またはFGFR1の1つであり得る受容体と、ベータガラクトシダーゼの主要部分に融合したアダプタータンパク質、つまりSHC1 (または任意の他のTrkアダプタータンパク質) とを過剰発現している。リガンドが受容体に結合すると、細胞内ドメインのリン酸化が誘導され、それによりアダプタータンパク質が受容体にリクルートされる。受容体の小さな活性化ペプチドとアダプタータンパク質のベータガラクトシダーゼの主要部分の近接により、活性型ベータガラクトシダーゼ酵素をもたらす。受容体の活性化は、非発光基質から発光産物への変換によって活性型ベータガラクトシダーゼの量を測定することにより定量化される。

20

【0458】

TrkAまたはTrkBまたはTrkCを過剰発現しているU2OS細胞を、96または384ウェルプレートにプレーティングし、一晩インキュベートする。あるいは、IGFR1を発現する凍結保存されたHEK293細胞またはFGFR1を発現する凍結保存されたU2OS細胞を、96または384ウェルプレートにプレーティングした。翌日、試験化合物をリガンド (NGF、BDNF、NT-3、IGF-1または塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF (FGF-2))) と事前に混合し、次にリガンドと化合物の混合物を細胞に加えて、最終リガンド濃度を10 ng/mlとした。室温で3時間インキュベーションした後、界面活性剤を含むベータガラクトシダーゼ基質混合物を添加することにより、インキュベーションを停止する。基質混合物を周囲温度で60分間インキュベートする。その後、プレートリーダーを使用して発光を読み取る。

30

【0459】

結果

代表的な化合物のこれらのアッセイからのデータを以下の表に示す。効力は、個々の受容体のEC50 (μM) として表される。データは、本発明の化合物が有用な治療特性を有することが期待されることを示している。

40

結果

実施例	T r k A	T r k B	T r k C	F G F R 1	I G F 1 R
1	1. 3	1. 4	1. 4	0. 8 9	1. 8
2	1. 4	2. 4			
3	6. 7				
4	0. 8 3	0. 9 5		0. 5 8	0. 8 4
5	0. 3 4	0. 3 9		0. 2 9	0. 2 5
6	4. 4				4. 4
7	3. 9				2. 6
8	1. 6				2. 2
9	0. 2 3	0. 2 7		0. 1 7	0. 2 7
1 0	1. 1	2. 2		2. 8	
1 1	0. 3 2	0. 4 5		0. 3 4	0. 2 2
1 2	5. 9	2. 4		4. 7	
1 3	0. 6 2	0. 4 5			
1 4	0. 4 9				
1 5	0. 5 9	0. 6 5	1. 1		
1 6	0. 3 9	0. 3 7	0. 5 1		
1 7	0. 7 8	0. 7 5	0. 4 8		
1 8	0. 8 7	0. 1 4			
1 9	0. 8 2	0. 8 8			
2 0	6. 9	8. 9	3. 2		
2 1	2. 1	2. 3	1. 2		
2 2	1. 3	3. 6	3. 0		
2 3	1. 0	0. 9 2	0. 7 7		
2 4	0. 5	0. 6 1	0. 2 2		
2 5	0. 5 5	0. 7 9	1. 0		
2 6	1. 1	1. 5	2. 0		
2 7	0. 3 6	0. 3 7	0. 3 3		
2 8	1. 0	0. 9 9	0. 5 2		
2 9	0. 5 6	0. 5	0. 3 4		
3 0	1. 1	7. 5	0. 8 9		
3 1	4 6	6 9			
3 2	0. 8				
3 3	0. 2 3	0. 1			
3 4	1. 6	2. 0	1. 2		
3 5	0. 9 8	0. 2 6	0. 5 0		
3 6	0. 9 5	0. 4 6	1. 5		
3 7	0. 3 9		0. 0 4		
3 8	4. 5	4. 2	2. 4		
3 9	1. 4	0. 6 8	0. 8 8		
4 0	0. 2 6	0. 2 8	0. 1 4		
4 1	0. 2 5	0. 2 1	0. 1 4		
4 2	0. 1 9	0. 2 8			
4 3	0. 1 6	0. 1 2			
4 4	0. 3 3	0. 2 6			
4 5	0. 4 7	0. 3 6			
4 6	0. 4 8	0. 2 4			
4 7	0. 4 8	0. 2 7			
4 8	0. 5	0. 2 6			

10

20

30

40

50

4 9	0. 1 9	0. 7 9	2. 0		
5 0	0. 3 1	0. 1 9			
5 1	0. 1 8	0. 2 6			
5 2	0. 3 8	0. 4 1			
5 3	0. 9 6	0. 7 8			
5 4	0. 4 4	0. 3 1			
5 5	0. 3 9	1. 4			
5 6	0. 2 9	0. 1 1	0. 1 7		
5 7	0. 1 8	0. 1 2	0. 0 9		
5 8	0. 2 2	0. 2 3	0. 1 8		
5 9	0. 4 8	0. 4 6	0. 3 3		
6 0	0. 3	0. 2 2			
6 1	0. 4 2	0. 3 8			
6 2	0. 9 3	3. 1 8			
6 3	2. 3 8	0. 9 5			
6 4	4. 4	5. 9	9. 6		
6 5	4. 5	1. 6	0. 3 2		
6 6	0. 3 7	0. 3 7			
6 7	3. 2	2 6			
6 8	0. 2 3	0. 3 6	1. 1		
6 9	0. 2 2	0. 2 5	0. 1 9		
7 0	0. 6 6	0. 3 5			
7 1	1. 6 6	0. 6 1			
7 2	0. 2 0	0. 1 1			
7 3	0. 1 4	0. 1 0			
7 4	0. 5 8	0. 5 4			
7 5	1. 1 7	1. 8			
7 6	3 3	4. 5 3			
7 7	0. 4 3	0. 3 6			
7 8	3. 5 1	3. 8 3			

10

20

30

【0 4 6 0】

インビボアッセイ

受動回避タスク

受動回避（PA）は、古典的な（条件反射の）恐怖条件付けに基づく嫌悪学習タスクであり、無条件の刺激、つまり電気的な足ショックを調整することで、記憶機能の促進と障害の両方の分析を可能にする。一般に、認知障害剤が動物に投与されて、さまざまな認知障害に存在する神経化学的障害、例えば、コリン作動性（スコポラミン）およびグルタミン酸作動性（MK-801）の欠損を模倣する。

【0 4 6 1】

試験の前に、動物を実験室に連れて行き、そこで60分間慣れさせる。試験は、小さなスライドドアが組み込まれた仕切り壁とステンレス鋼のバーフロアを有する、同じサイズの2つの連絡コンパートメントを持つ、改造されたシャトルボックスを使用して行われる。コンパートメントの1つは照明がなく、したがって真っ暗であるが、もう1つのコンパートメント（明るい方）は、プレキシガラスカバーの上部に取り付けられた電球で照らされている。PAトレーニングは1回のセッションで実施される。動物はコンパートメントを60秒間探索することができ、その後、スライドドアが自動的に開き、マウスは、暗いコンパートメントへ入ることができる。マウスが四肢すべてを暗室に入れると、スライドドアが自動的に閉じられ、スクランブルされた電流がグリッド床を通して送達される。暗いコンパートメントに入るまでの待ち時間（トレーニング潜時）が記録される。保持潜時および明るいコンパートメントで費やされた合計時間は、24時間後に試験される（2日

40

50

目)。動物を明るいコンパートメントに配置し、15秒間探索させる。スライドドアが開くと、動物は、300秒間、暗いコンパートメントに自由にアクセスできる。四肢すべてを暗いコンパートメントに入れるまでの潜時が測定され（保持潜時）、ならびに明るいコンパートメントでの時間、および多数の他の関連するパラメーター（暗いコンパートメントへの訪問数など）が測定される。

【0462】

インビボ研究1では、ビヒクル（0.1MのPBS中20%のDMSO）または異なる用量の実施例5を、PAトレーニングの前に4日間、1日1回（皮下投与）、C57/B16マウスに投与した。次に、上記の手順に従ってPAトレーニングを行った。PAトレーニングの日に、0.3mg/kgのスコポラミンまたはビヒクルをトレーニングの30分前に皮下投与した。図1に示す保持待ち時間についてのデータ。

【0463】

略語

DCM—ジクロロメタン

MeOH—メタノール

TEA—トリエチルアミン

RF—丸底フラスコ

EtOAc—酢酸エチル

ACN—アセトニトリル

RT—室温

TFA—トリフルオロ酢酸

DEAD—アゾジカルボン酸ジエチル

RB—丸底

THF—テトラヒドロフラン

Pd/C—パラジウム炭素

h—時間

min—分

コンビクロマトグラフィー—コンビフラッシュクロマトグラフィー

カラムクロマトグラフィー—フラッシュクロマトグラフィー

HATU—1—[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]—1H—1,2,3—トリアゾロ [4,5—b]ピリジニウム3—オキシドヘキサフルオロホスフェート

DMF—ジメチルホルムアミド

NMP—N—メチル—2—ピロリドン

RP—HPLC—逆相高速液体クロマトグラフィー

10

20

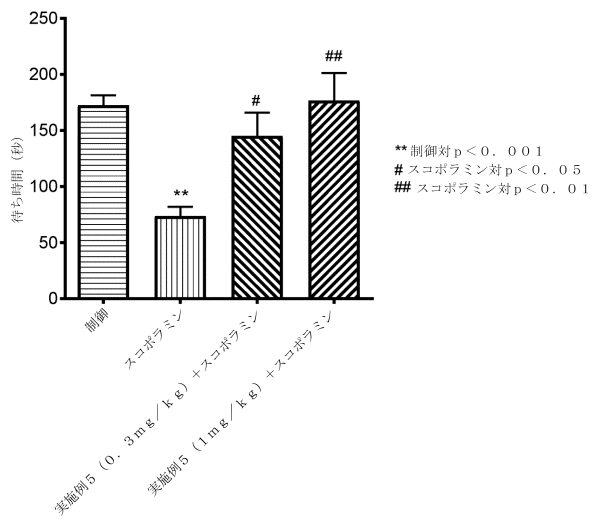
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 27/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 27/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(56)参考文献

特開昭 4 9 - 0 6 9 8 1 4 (J P , A)
 特開昭 4 9 - 1 2 5 5 1 1 (J P , A)
 特開昭 6 3 - 1 9 6 5 0 1 (J P , A)
 特開昭 5 1 - 0 0 7 1 3 3 (J P , A)
 特開昭 6 0 - 2 0 8 9 1 5 (J P , A)
 欧州特許出願公開第 0 0 0 8 1 1 4 2 (E P , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

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