

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5248600号
(P5248600)

(45) 発行日 平成25年7月31日 (2013. 7. 31)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 70 頁)

(21) 出願番号 特願2010-508500 (P2010-508500)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月7日 (2008. 5. 7)
 (65) 公表番号 特表2010-527365 (P2010-527365A)
 (43) 公表日 平成22年8月12日 (2010. 8. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/062808
 (87) 国際公開番号 W02008/144223
 (87) 国際公開日 平成20年11月27日 (2008. 11. 27)
 審査請求日 平成23年4月19日 (2011. 4. 19)
 (31) 優先権主張番号 60/938, 347
 (32) 優先日 平成19年5月16日 (2007. 5. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
 8 5 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

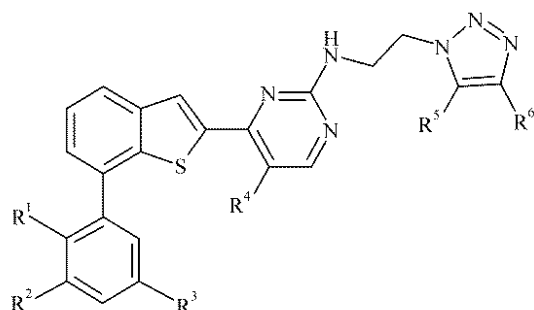
(54) 【発明の名称】 トリアゾリルアミノピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の化合物：

【化 1】



(式中、

R¹ はメチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、クロロ、アミノ (C₁ - C₄ アルキル)、ジメチルアミノ (C₁ - C₂ アルキル)、(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル)、アミノカルボニル (C₁ - C₃ アルキル)、1 - ((1 - アミノ) エチルカルボニルアミノ) エチル、2 - (N - メチルアミノ) エトキシ、2 - シアノプロパ - 2 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル) - 1 - プロピルオキシ、(2 - ヒドロキシ) エチルアミノカルボニルメチル、(1 - フルオロ) - (2 - アミノ) エチル、(1 - フルオ

ロ) - (1 - メチル) - (2 - アミノ) エチル、ジフルオロメチル、1 - ((2, 2 - ジフルオロ) エチルアミノ) エチル、ジフルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、(1 - アミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - メチルアミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - ヒドロキシ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、2 - (アミノ) エトキシ、2 - (ヒドロキシ) エトキシ、1 - ((N - (2 - ヒドロキシ) エチル) - (N - メチル) - アミノ) (C₁ - C₂ アルキル)、4 - (ヒドロキシ) ピペリジン - 1 - イル - メチル、1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル、2 - (ヒドロキシ) エチルスルホニル、1 - (アミノ) シクロプロピル、1 - (メチルアミノ) シクロプロピル、1 - アミノ (シクロブチル)、1 - アミノシクロペンタ - 2 - イル、シクロペンタノン - 2 - イル、テトラヒドロフラ - 2 - イル、ピロリジン - 2 - イル、アジリジン - 2 - イルまたは (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、

R² は水素またはアミノであるが、ただし R² がアミノである場合、R¹ および R² はフェニルに縮合したピロール環を形成するか、あるいは R¹ がアミノである場合、R¹ および R² はフェニルに縮合したピロール環またはピリジン環のいずれかを形成することができ、

R³ は水素、クロロまたはフルオロであり、

R⁴ は水素、メチル、クロロまたはフルオロであり、

R⁵ は水素、ヒドロキシメチルまたはメチルであり、

R⁶ は水素、ヒドロキシメチルまたはメチルである)

またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R¹ がアミノ (C₁ - C₄ アルキル)、ジメチルアミノ (C₁ - C₂ アルキル)、(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル)、アミノカルボニル (C₁ - C₃ アルキル)、1 - ((1 - アミノ) エチルカルボニルアミノ) エチル、2 - シアノプロパ - 2 - イル、(2 - ヒドロキシ) エチルアミノカルボニルメチル、(1 - フルオロ) - (2 - アミノ) エチル、(1 - フルオロ) - (1 - メチル) - (2 - アミノ) エチル、ジフルオロメチル、1 - ((2, 2 - ジフルオロ) エチルアミノ) エチル、(1 - アミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - メチルアミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - ヒドロキシ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、1 - ((N - (2 - ヒドロキシ) エチル) - (N - メチル) - アミノ) (C₁ - C₂ アルキル)、4 - (ヒドロキシ) ピペリジン - 1 - イル - メチル、1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチルまたは (モルホリン - 4 - イル) メチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 3】

R¹ がアミノ (C₁ - C₄ アルキル)、ジメチルアミノ (C₁ - C₂ アルキル)、(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル)、(2 - ヒドロキシ) エチルアミノカルボニルメチルまたは (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、

R⁶ が水素である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R¹ がアミノ (C₁ - C₄ アルキル)、ジメチルアミノ (C₁ - C₂ アルキル)、(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル) または (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、

R³ がフルオロであり、

R⁴ がフルオロであり、

R⁵ が水素またはメチルであり、

R⁶ が水素である、

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 5】

R¹ がアミノ (C₁ - C₄ アルキル)、ジメチルアミノ (C₁ - C₂ アルキル) または

(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル) であり、
 R³ がフルオロであり、
 R⁴ がフルオロであり、
 R⁵ が水素またはメチルであり、
 R⁶ が水素である、

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R¹ が 1 - (アミノ) エチルであり、R² が水素であり、R³ がフルオロであり、R⁴ がフルオロであり、R⁵ が水素であり、R⁶ が水素である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

10

【請求項 7】

R¹ が 1 - (アミノ) エチルであり、R² が水素であり、R³ がフルオロであり、R⁴ がフルオロであり、R⁵ がメチルであり、R⁶ が水素である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 8】

薬理学的に許容できる担体、希釈剤または賦形剤とともに請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

医薬用の、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

20

【請求項 10】

癌治療用の、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

P1k1 は、ポロボックス (polo box) ドメインとして知られているホスホセリン / トレオニン結合ドメインによって特徴付けられるタンパク質キナーゼの小ファミリーに属する。P1k1 は、細胞周期の調節において中心的な役割を果たす。様々な機能の中でも、P1k1 は、とりわけ、開始、進行、および有糸分裂からの出口、すなわち癌細胞が分裂するときの段階を調節すると考えられる。その結果、癌細胞中の P1k1 を遮断することにより、その分裂または有糸分裂は妨げられる。

30

【背景技術】

【0002】

有糸分裂を妨害する強力な抗癌剤、例えばピンカアルカロイド (ナベルピン (N A V E L B I N E) (登録商標))、タキソイド (タキソテール (T A X O T E R E) (登録商標)) およびトポイソメラーゼ II 阻害剤 (アドリアマイシン (A D R I A M Y C I N) (登録商標)) が同定されている。ベルケード (V E L C A D E) (登録商標) は、26S プロテオソームを阻害する抗腫瘍薬である。しかしながら、これらの薬物は、正常な、分裂していない細胞に対してかなりの副作用を引き起こす。P1k 阻害剤は分裂している細胞を特異的に標的とするので、望ましくない毒性を回避することができるかも知れない。

40

【0003】

P1k1 の阻害剤は当該技術分野で公知である。例えば、特許文献 1 を参照。加えて、特許文献 2 は、P1k1 の阻害剤として、あるジヒドロプテリジノン類似体 (例えば、B I - 2536) を開示している。現在、B I - 2536 はフェーズ II の臨床試験にあるが、高クリアランス (C L > 1000 m L / 分) を有し、男性の骨髄抑制に投与が限定されている。改善された効力または薬物動態特性を有する、P1k1 を阻害するさらなる化合物に対するニーズがいまだ存在する。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第06/066172号パンフレット

【特許文献2】国際公開第06/021548号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、P1k1を阻害することにより癌を治療する臨床用途があると考えられる新規なトリアゾリルアミノピリミジン化合物を提供する。これらの化合物のうちのあるものは、国際公開第06/066172号（特許文献1）に開示される化合物よりも改善された効力を有すると考えられる。加えて、本発明の化合物のあるものは、BI-2536よりも改善された薬物動態特性、例えば、クリアランスを有すると考えられる。さらに、試験した本発明の化合物の経口バイオアベイラビリティから、これらの化合物のあるものは経口投与できると考えられる。

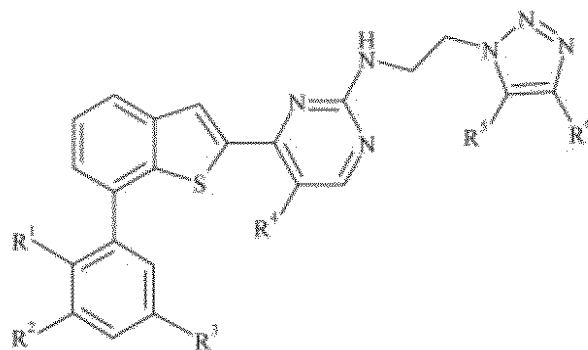
10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式Iの化合物：

【化1】



20

(式中、

R¹は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、クロロ、アミノ(C₁-C₄アルキル)、ジメチルアミノ(C₁-C₂アルキル)、(C₁-C₂アルキル)アミノ(C₁-C₂アルキル)、アミノカルボニル(C₁-C₃アルキル)、1-((1-アミノ)エチルカルボニルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)エトキシ、2-シアノプロパ-2-イル、(2-ヒドロキシ-2-メチル)-1-プロピルオキシ、(2-ヒドロキシ)エチルアミノカルボニルメチル、(1-フルオロ)-(2-アミノ)エチル、(1-フルオロ)-(1-メチル)-(2-アミノ)エチル、ジフルオロメチル、1-((2,2-ジフルオロ)エチルアミノ)エチル、ジフルオロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、(1-アミノ)-(2,2,2-トリフルオロ)エチル、(1-メチルアミノ)-(2,2,2-トリフルオロ)エチル、(1-ヒドロキシ)-(2,2,2-トリフルオロ)エチル、2-(アミノ)エトキシ、2-(ヒドロキシ)エトキシ、1-((N-(2-ヒドロキシ)エチル)-(N-メチル)-アミノ)(C₁-C₂アルキル)、4-(ヒドロキシ)ピペリジン-1-イル-メチル、1-(ピペラジン-1-イル)エチル、2-(ヒドロキシ)エチルスルホニル、1-(アミノ)シクロプロピル、1-(メチルアミノ)シクロプロピル、1-アミノ(シクロブチル)、1-アミノシクロペンタ-2-イル、シクロペンタノン-2-イル、テトラヒドロフラ-2-イル、ピロリジン-2-イル、アジリジン-2-イル、もしくは(モルホリン-4-イル)メチルであり、

30

R²は、水素もしくはアミノであるが、ただしR²がアミノである場合、R¹およびR²は上記フェニルに縮合したピロール環を形成するか；またはR¹がアミノである場合、R¹およびR²は上記フェニルに縮合したピロール環もしくはピリジン環のいずれかを形成することができ、

40

50

- R³ は水素、クロロ、もしくはフルオロであり、
 R⁴ は水素、メチル、クロロ、もしくはフルオロであり、
 R⁵ は水素、ヒドロキシメチル、もしくはメチルであり、かつ
 R⁶ は水素、ヒドロキシメチル、もしくはメチルである)

あるいはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【 0 0 0 7 】

本発明は、哺乳動物における非小細胞性肺癌、口咽頭癌、食道癌、胃癌、メラノーマ、皮膚の扁平上皮癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、神経膠腫、グリア芽細胞腫、甲状腺癌、子宮頸部癌、膵臓癌、前立腺癌、肝芽腫および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される癌の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳動物に有効量の式 I の化合物またはその薬理学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 0 8 】

本発明はまた、薬理学的に許容できる賦形剤、担体、または希釈剤と組み合わせて式 I の化合物またはその薬理学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 0 9 】

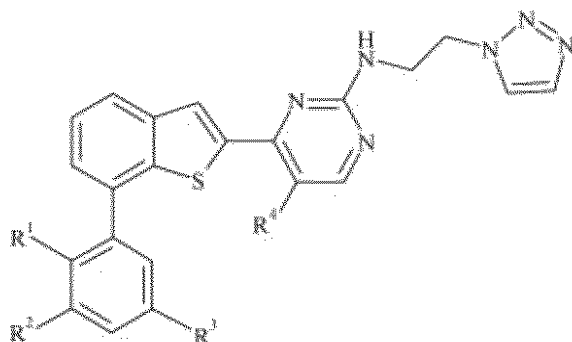
本発明はまた、医薬として使用するための式 I の化合物またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。加えて、本発明は、癌を治療するための医薬の製造における式 I の化合物またはその薬理学的に許容できる塩の使用を提供する。特にこれらの癌は、非小細胞性肺癌、口咽頭癌、食道癌、胃癌、メラノーマ、皮膚の扁平上皮癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、神経膠腫、グリア芽細胞腫、甲状腺癌、子宮頸部癌、膵臓癌、前立腺癌、肝芽腫および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される。さらに、本発明は、非小細胞性肺癌、口咽頭癌、食道癌、胃癌、メラノーマ、皮膚の扁平上皮癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、神経膠腫、グリア芽細胞腫、甲状腺癌、子宮頸部癌、膵臓癌、前立腺癌、肝芽腫および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される癌を治療するための医薬組成物であって、式 I の化合物またはその薬理学的に許容できる塩を活性成分として含む医薬組成物を提供する。

20

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、下式の化合物：

【 化 2 】



30

(式中、

40

R¹ は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、アミノ、クロロ、アミノ (C₁ - C₂ アルキル)、ジメチルアミノメチル、(C₁ - C₂ アルキル) アミノ (C₁ - C₂ アルキル)、アミノカルボニルメチル、2 - (N - メチルアミノ) エトキシ、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル) - 1 - プロピルオキシ、ジフルオロメチル、2 - (アミノ) エトキシ、2 - (ヒドロキシ) エトキシ、4 - (ヒドロキシ) ピペリジン - 1 - イル - メチル、[N - (2 - ヒドロキシ) エチル - N - メチル] - アミノメチル、2 - (ヒドロキシ) エチルスルホニル、1 - (アミノ) シクロプロピル、テトラヒドロフラ - 2 - イル、もしくは (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、

R² は水素もしくはアミノであるが、ただし R² がアミノである場合、R¹ および R³ は上記フェニルに縮合したピロール環を形成するか；または R¹ がアミノである場合、R

50

¹ および R^2 は上記フェニルに縮合したピロール環もしくはピリジン環のいずれかを形成することができ、

R^3 は水素もしくはハロであり、かつ

R^4 は水素もしくはハロである)

あるいはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0011】

上記の式で使用する一般的な化学用語は、その通常の意味を有する。例えば、用語「($C_1 - C_4$ アルキル)」は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルを意味する。用語「($C_1 - C_3$ アルキル)」は、「($C_1 - C_4$ アルキル)」の意味の範囲内に含まれ、メチル、エチル、 n -プロピル、およびイソプロピルを意味する。用語「($C_1 - C_2$ アルキル)」は用語「($C_1 - C_4$ アルキル)」の意味の範囲内に含まれ、メチルおよびエチルを意味する。

10

【0012】

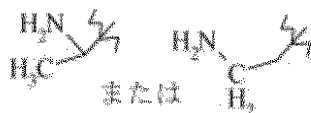
用語「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0013】

用語「アミノ($C_1 - C_4$ アルキル)」または「ジメチルアミノ($C_1 - C_2$ アルキル)」または「($C_1 - C_2$ アルキル)アミノ($C_1 - C_2$ アルキル)」において、置換基がアルキル基(エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなど)を介して結合している場合、その置換基の結合は、そのアルキルのいずれの炭素を介したものであってもよい。アミノエチル[アミノ(C_2 アルキル)]を例示として用いると、以下の

20

【化3】



の連結性が意図されている。

【0014】

30

本発明の化合物のほとんどまたはすべてが塩を形成できることは、当業者は理解するであろう。本発明の化合物はアミンであり、従って多くの無機酸および有機酸のいずれかと反応して薬理学的に許容できる酸付加塩を形成する。かかる薬理学的に許容できる酸付加塩およびそれらを調製するための一般的な方法論は当該技術分野で周知である。例えば、P. Stahlら、HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALT S: PROPERTIES, SELECTION AND USE (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Sciences、第66巻、第1号、1977年1月を参照。

【0015】

40

以下の式Iの化合物が好ましい。

a) R^1 はアミノ($C_1 - C_4$ アルキル)である、

b) R^1 は1-(アミノ)エチルである、

c) R^2 は水素である、

d) R^3 はフルオロである、

e) R^4 はフルオロである、

f) R^5 は水素またはメチルである、

g) R^5 はメチルである、

h) R^6 は水素である、

i) R^1 はアミノ($C_1 - C_4$ アルキル)、ジメチルアミノ($C_1 - C_2$ アルキル)、

50

($C_1 - C_2$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、アミノカルボニル ($C_1 - C_3$ アルキル)、1 - ((1 - アミノ) エチルカルボニルアミノ) エチル、2 - シアノプロパ - 2 - イル、(2 - ヒドロキシ) エチルアミノカルボニルメチル、(1 - フルオロ) - (2 - アミノ) エチル、(1 - フルオロ) - (1 - メチル) - (2 - アミノ) エチル、ジフルオロメチル、1 - ((2, 2 - ジフルオロ) エチルアミノ) エチル、(1 - アミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - メチルアミノ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、(1 - ヒドロキシ) - (2, 2, 2 - トリフルオロ) エチル、1 - ((N - (2 - ヒドロキシ) エチル) - (N - メチル) - アミノ) ($C_1 - C_2$ アルキル)、4 - (ヒドロキシ) ピペリジン - 1 - イル - メチル、1 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル、または (モルホリン - 4 - イル) メチルである、

10

j) R^1 は、アミノ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ジメチルアミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、($C_1 - C_2$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、(2 - ヒドロキシ) エチルアミノカルボニルメチル、または (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、かつ

R^6 は水素である、

k) R^1 は、アミノ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ジメチルアミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、($C_1 - C_2$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、または (モルホリン - 4 - イル) メチルであり、

R^3 はフルオロであり、

R^4 はフルオロであり、

R^5 は水素またはメチルであり、かつ

20

R^6 は水素である、

l) R^1 はアミノ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ジメチルアミノ ($C_1 - C_2$ アルキル)、または ($C_1 - C_2$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_2$ アルキル) であり、

R^3 はフルオロであり、

R^4 はフルオロであり、

R^5 は水素またはメチルであり、かつ

R^6 は水素である、

m) R^1 が 1 - (アミノ) エチルであり、 R^3 がフルオロであり、 R^4 がフルオロであり、 R^5 が水素であり、かつ R^6 が水素である請求項 1 に記載の化合物、ならびに

n) R^1 が 1 - (アミノ) エチルであり、 R^3 がフルオロであり、 R^4 がフルオロであり、 R^5 がメチルであり、かつ R^6 が 水素である請求項 1 に記載の化合物。

30

【0016】

以下のスキームは、調製例および実施例と一緒にあって、本発明の化合物の合成を例証する。

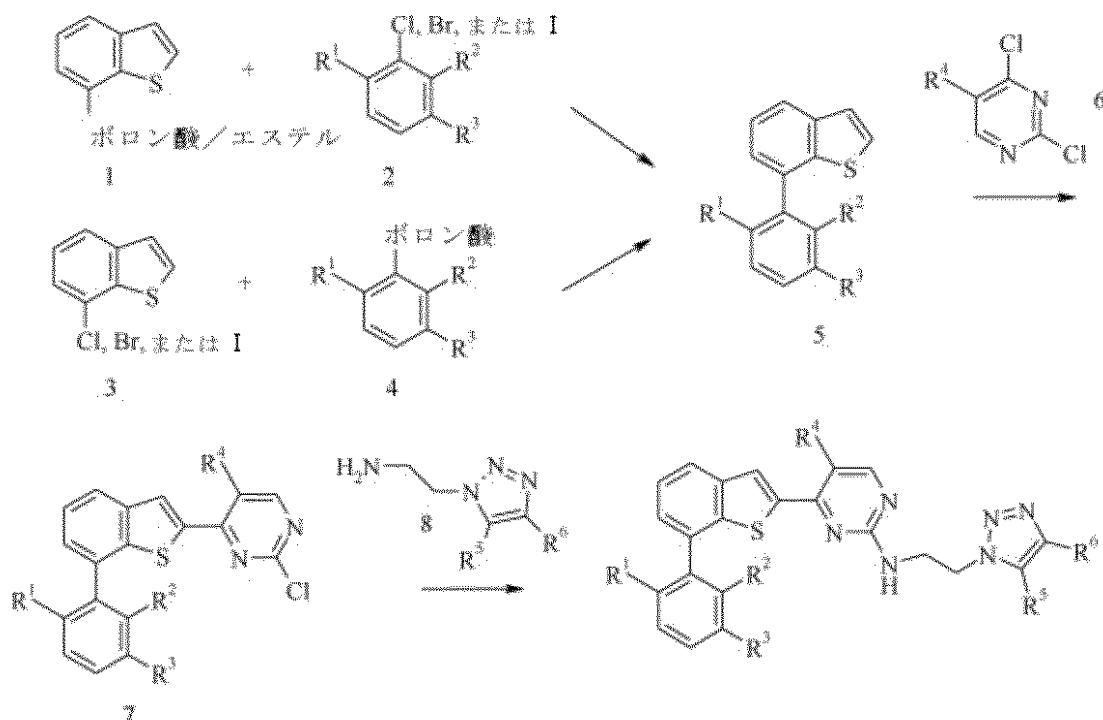
【0017】

(スキーム I)

スキーム I の化合物 5 は、出発物質 1 と出発物質 2、または出発物質 3 と出発物質 4 とのいずれかの間のパラジウム (0) カップリング反応によって調製される。テトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) または [1, 1' - ビス (ジフェニル - ホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (DCM との錯体 (1:1)) [Pd(dppf)Cl₂]・Pd(dppf)Cl₂ などの適切なパラジウム触媒が、塩基 (炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど) の存在下で使用される。この反応は、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、および水などの溶媒中で、一般にオイルバスまたはマイクロ波反応器を用いて約 100 ~ 150 の温度で実施される。

40

【化 4】



【 0 0 1 8 】

化合物 5 は、テトラヒドロフラン (THF) およびトリイソプロピルボレート中でリチウムジイソプロピルアミドでリチオ化され、そのままベンゾ [b] チオフェンボロン酸エステル種を形成し、次いで 2, 4 - ジクロロピリミジン (化合物 6) とのパラジウム (0) カップリング反応を受け、化合物 7 を与える。このボロン酸エステルは、一般に - 78 などの低温で形成される。このカップリング反応は、化合物 5 を調製するための上記の条件を用いて直ちに続いて行われる。

【 0 0 1 9 】

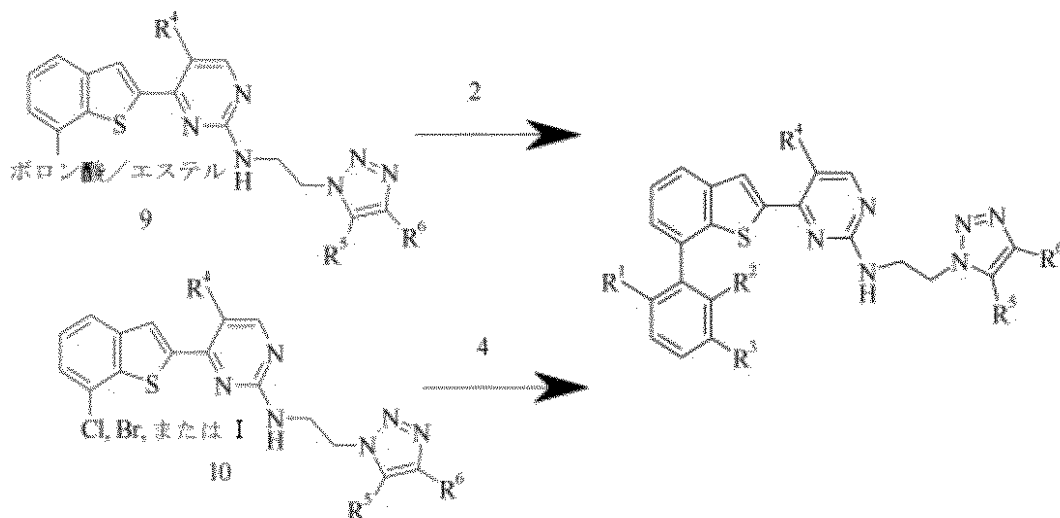
次いで、本発明の化合物は、化合物 7 が化合物 8 と反応する求核置換反応を経由して調製される。かかる反応は、n - ブタノール、ジオキサン、および N - メチルピロリジン - 2 - オン (NMP) などの溶媒中で実施される。この反応は、オイルバスまたはマイクロ波反応器を用いて約 120 ~ 150 の温度で実施される。約 2 当量の 2 - (アミノ - エチル) - 1, 2, 3 - トリアゾール (化合物 8) が使用される。トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基が酸スカベンジャーとして使用される。

【 0 0 2 0 】

(スキーム I I)

あるいは、本発明の化合物は、上記の条件を用いて、出発物質 2 と出発物質 9 または出発物質 4 と出発物質 10 との間の鈴木反応によって調製することができる。

【化 5】



10

【0021】

2つのカップリング反応が本発明の化合物の合成において用いられるため、スキームI Iの出発物質9および出発物質10は、スキームIと比べて逆のカップリング順序を表す

20

【0022】

当業者なら、本発明の化合物中の置換基のすべてが上記化合物を合成するために用いられる特定の反応条件に耐えるわけではないことは分かるであろう。これらの部分は、合成の好都合な時点で導入されてもよいし、または必要もしくは所望に応じて保護され次いで脱保護されてもよい。当業者なら、保護基は、本発明の化合物の合成の任意の好都合な時点で導入または除去してよいことは分かるであろう。窒素保護基および酸素保護基を導入し除去するための方法は当該技術分野で周知である。例えば、GreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley and Sons、New York、第7章(1999)を参照。キラル合成の一例として、(R)-tert-ブチルスルフィンアミンは、1)アルデヒドと縮合してスルフィンイミンを形成し、次いでさらに、例えば(トリフルオロメチル)トリメチルシランを用いる立体選択的の反応によって、保護されたジアステレオマーのスルフィンアミドを形成するステップを経由するキラル補助基(chiral auxiliary)として、かつ2)ひとたびジアステレオマーのスルフィンアミドが単離されたとき容易に除去できるアミノ保護基として、使用することができる。本発明の実施例のいくつかは、本発明の他の実施例から調製される。さらに、当業者なら、多くの状況において、上記部分が導入される順序は重要でないことは分かるであろう。本発明の化合物を生成するために必要とされる工程の特定の順序は、合成しようとする特定の化合物、出発化合物、および置換される部分の相対的反応活性度に依存する可能性がある。

30

40

【0023】

本発明の化合物のいくつかは、不斉中心を含む。これらの例では、その鏡像異性体およびラセミ体が発明で企図されている。ケムドロー(ChemDraw)(登録商標)バージョン10.0を使用して、実施例の名称を得た。

【0024】

(調製例1)

2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

フラスコ中で、7-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン(426mg、2mmol)、ビス-(ピナコラト)-ジボロン(756mg、3mmol)、Pd(dppf)Cl₂(

50

81 mg、0.1 mmol)、酢酸カリウム(294 mg、3 mmol)をジメチルスルホキシド(DMSO)(10 mL)の中で混合した。この混合物に窒素を5分間吹き込んだ。このフラスコを密封し、オイルバスの中に置き、100℃で4時間加熱した。この混合物をクロロホルム/イソプロピルアルコール(IPA)(3/1)で希釈した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で暗色残渣になるまで濃縮した。カラムクロマトグラフィ(ヘキサン/ヘキサン中20% 酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を無色の固体として得た(342 mg、66%)。MS(ES) m/z 261 [M+1]⁺。

【0025】

(調製例2)

ベンゾ[b]チオフェン-7-ボロン酸

メカニカルスターラーを取り付けた12 L モートン(Morton)フラスコ中で、7-プロモベンゾ[b]チオフェン(300 g、1.41 mmol)およびトリ-イソプロピルボレート(403.6 g、2.15 mmol)を無水THF(4 L)中で混合し、窒素下でドライアイス/アセトン浴中で-70℃まで冷却した。内部温度を-67.5℃より低く保つような速度でn-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液、714 g、1.68 mmol)を滴下した。添加終了後、反応混合物をこの温度で1時間撹拌したままにした。冷却浴を取り除き、4 Lの水をゆっくり加えると、温度が約-5℃まで上昇した。次に、この溶液のpHが約pH=2となるまで濃HClを加えた(75 mL)。このスラリーを1時間撹拌したままにした。十分な5 N NaOH水溶液を加えてこの混合物のpHを約pH=12に調整し、22 Lの分液漏斗(bottom-drop funnel)に移した。分離し、下側の水層を保存した。上側の有機層を4 Lのメチル-tert-ブチルエーテルで希釈し、1 Lの5 N NaOH水溶液で抽出した。水層を分離し、それまでの水系抽出液と合わせ、分液漏斗に戻した。この水層をさらなるメチル-tert-ブチルエーテル(4 L)で洗浄した。再度、水層を分離し、メカニカルスターラーを取り付けた12 Lの3つ口丸底フラスコに移した。この溶液を、氷水浴を用いて+5℃まで冷却した。この溶液のpHが約pH=2となるまで濃HClをゆっくりと加えた。この混合物を30分間撹拌し、次いで生成した固体を濾別した。漏斗上の固体を2 Lの水で2回リンスし、30分間風乾した。この固体を50℃の真空オーブン中に置き、真空下で一晩乾燥した。この乾燥した固体を、2 Lのn-ヘプタンで30分間スラリー化し黄色を取り除いた。固体を再度濾別し、30分間風乾し、次いで40℃で一晩真空乾燥し、標記の化合物(188.8 g、75%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.86(d, J=8 Hz, 1H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.30-7.39(m, 2H)。

【0026】

(調製例3)

1-(2-プロモ-フェニル)-エタノンオキシム

圧力容器中の15 mLのジオキサン中で1-(2-プロモ-フェニル)-エタノン(4.5 g、22.6 mmol)、50% ヒドロキシルアミン水溶液(2.3 g、69.6 mmol)および1 mLの酢酸を混合した。この容器を密封し、この混合物をオイルバス中で150℃で3時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した。クロロホルム/IPA(3/1)で希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。真空中で濃縮し、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン(DCM)中20% THF)によって精製し、標記の化合物(4.0 g、83%)を得た。MS(ES) m/z 214/216 [M+1]⁺。

【0027】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【0028】

【表 1】

調 製 例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺
4	1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-エタノン オキシム	232/234

【 0 0 2 9 】

(調製例 5)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン

40 mL の乾燥 1, 2 - ジメトキシエタン中の水素化ホウ素ナトリウム (3 . 1 g、86 mmol) および四塩化チタン (1 M トルエン溶液、43 mL、43 mmol) の溶液を N₂ 下で 0 °C まで冷却した。1 - (2 - ブロモ - フェニル) - エタノンオキシム (4 . 6 g、21 . 5 mmol) を上記の溶液に滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。反応を 200 mL の水でクエンチした。この混合物を水酸化アンモニウムを用いて塩基性にした。この粗生成物をトルエンおよび酢酸エチル中に抽出した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。真空中で濃縮し、粗生成物 (4 . 0 g、100%) を得た。MS (ES) *m/z* 200 / 202 [M + 1]⁺。

【 0 0 3 0 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0 0 3 1 】

【表 2】

調 製 例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺
6	1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-エチルアミン	218/220
7	2-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-エチルアミン	218/220

【 0 0 3 2 】

(調製例 8)

2 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロアセトニトリル

DCM (6 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - クロロ - ベンズアルデヒド (3 . 5 g、16 mmol) を、ヨウ化亜鉛 (8 mg) が入っているフラスコに加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物を、氷水浴を用いて 0 °C まで冷却した。シアン化トリメチルシリル (2 . 14 mL、15 . 99 mmol) をこの激しく攪拌した混合物に加えた。冷却浴を取り除き、室温で 18 時間攪拌した。DCM (20 mL) を加え、混合物を 0 °C まで冷却した。DCM (8 mL) 中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (2 . 32 mL、18 mmol) の溶液をこれまでの反応混合物に加え、この混合物を一晩攪拌した。反応混合物を氷水 (50 mL) 中に注ぎ込み、有機層を分離した。この有機層を水、0 . 5 N HCl、水、飽和 NaHCO₃、および水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を除去し、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル、10 : 1) によって精製し、標記の化合物 (2 . 40 g、74%) を得た。MS (GC) 249 [M]⁺。

【 0 0 3 3 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

【表 3】

調 製 例	化合物名	MS (GS) [M] ⁺	備考
9	2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ プロパンニトリル	247	1-(2- ブ ロ モ -4- フ ル オ ロ フ ェ ニ ル)エ タ ノ ンより

10

【 0 0 3 5 】

(調製例 10)

2 - (2 - ブ ロ モ - 4 - ク ロ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フ ル オ ロ エ タ ン ア ミ ン、塩 酸 塩

2 - (2 - ブ ロ モ - 4 - ク ロ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - フ ル オ ロ ア セ ト ニ ト リ ル (2 . 4 5 g、
9 . 8 6 m m o l) を T H F (5 0 m L) に 溶 解 し た。こ の 混 合 物 を 0 ℃ ま で 冷 却 し、
次 い で B H ₃ - T H F 錯 体 (1 N、2 0 m L、2 0 m m o l) を 加 え て 一 晩 攪 拌 し た。エ
タ ノ ー ル (5 m L) を 加 え、次 い で H C l エ タ ノ ー ル 溶 液 を 用 い て 酸 性 ま で 調 整 し た。溶
媒 を 除 去 し た 後、D C M (2 0 m L) を そ の 固 体 に 加 え た。濾 過 し、D C M で 洗 浄 し、乾
燥 し て 標 記 の 化 合 物 を H C l 塩 と し て 得 た。M S (E S) m / z 2 5 4 [M + 1] ⁺
。

20

【 0 0 3 6 】

以下 の 中 間 体 を、上 記 の 手 順 と 同 様 の 手 順 を 用 い て 調 製 し た。

【 0 0 3 7 】

【表 4】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
11	2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロプロパン -1-アミン、塩酸塩	250.0

30

【 0 0 3 8 】

(調製例 12)

2 - (2 - ブ ロ モ - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル プ ロ パ ン ニ ト リ ル

水 素 化 ナ ト リ ウ ム (1 g、4 2 . 1 m m o l) を、1 0 m L の ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド (D M F)
中 の (2 - ブ ロ モ - 4 - フ ル オ ロ - フ ェ ニ ル) - ア セ ト ニ ト リ ル (3 g、1 4 m m o l) の 攪 拌 溶 液 に 0 ℃
で 加 え た。こ の 混 合 物 を 0 ℃ ~ 室 温 で 半 時 間 攪 拌 し た。ヨ ウ 化
メ チ ル (6 g、4 2 m m o l) を 加 え た。も う 3 0 分 間 攪 拌 し た。こ の 反 応 液 を 水 で ク エ
ン チ し た。生 成 物 を D C M 中 に 抽 出 し た。有 機 層 を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し、濃 縮 し、油
状 残 渣 を 得 た。こ の 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ (F C C) (勾 配 溶 離 液 と
し て、ヘ キ サ ン か ら ヘ キ サ ン 中 の 2 0 % 酢 酸 エ チ ル) に よ っ て 精 製 し、標 記 の 化 合 物 を
白 色 固 体 と し て 得 た (2 . 2 g、6 5 %)。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃)
7 . 4 1 - 7 . 4 7 (m , 2 H) , 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (m , 1 H) , 1 . 8 8 (s ,
6 H) 。

40

【 0 0 3 9 】

(調製例 13)

2 - (2 - ブ ロ モ - 4 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル プ ロ パ ン 酸

50

2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (1 g、4.13 mmol) および 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサオキサシクロオクタデカン (18 - クラウン - 6) (100 mg、1 重量%) をエタノール (5 mL) 中の水酸化ナトリウム (10 M、20 mL、200 mmol) と混合した。この混合物を還流状態で 3 時間加熱した。反応を 1 N HCl でクエンチした。生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、油状残渣を得た。この残渣を FCC (溶離液として、DCM 中の 10% メタノール) によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た (1 g、93%)。MS (ES) m/z 260 / 262 [M + 1]⁺。

【0040】

(調製例 14)

2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン

ボラン - THF 錯体 (2 M THF 溶液、10 mL、20 mmol) を、10 mL の THF 中の 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.8 g、3.30 mmol) の攪拌溶液に 0 で加えた。この混合物を 0 ~ 室温で週末にわたって攪拌した。この反応を希水酸化アンモニウムでクエンチした。生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標記の化合物を得た (0.8 g、99%)。MS (ES) m/z 246 / 248 [M + 1]⁺。

【0041】

(調製例 15)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール

THF (50 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - ベンズアルデヒド (6.1 g、30.1 mmol) およびトリフルオロメチルトリメチルシラン (5.4 g、36.1 mmol) を 100 mL 丸底フラスコに入れた。この溶液を N₂ 下で 0 まで冷却した。Bu₄NF (0.3 g、1.20 mmol) を加えた。この混合物を 0 でもう 1 時間攪拌した。塩化水素 (40 mL、1 M、40 mmol) をこの混合物に加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をクロロホルムで希釈した。この有機層を水 / 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物を得た。FCC (ヘキサン / 酢酸エチル、4 / 1) によって精製し、標記の化合物を黄色油状物として得た (7.40 g、90%)。MS (ES) m/z 273 / 275 [M + 1]⁺。

【0042】

(調製例 16)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン

20 mL の DCM 中の 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール (12 g、43.9 mmol) を、DCM (400 mL) 中の 3, 3, 3 - トリアセトキシ - 3 - ヨードフタリド (52 g、122.6 mmol) および 18 - クラウン - 6 (0.6 g) の攪拌した懸濁溶液に加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、NaHCO₃ / Na₂S₂O₃ の溶液に注ぎ込んだ。この有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。得られた粗生成物を FCC (溶離液として、ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (9 g、76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (m, 1H)。

【0043】

(調製例 17)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - オール

窒素下、0 の臭化エチルマグネシウム (1 M エーテル溶液、8.37 mL、8.37 mmol) を、ジエチルエーテル (15 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (1 g、4.93 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水をゆっくり加え、次いで 2 M HCl を用いてこの混合物を酸性条件まで調整した。生成物をクロロホルム / IPA (3 / 1) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶

10

20

30

40

50

液を真空中で黄色油状物まで濃縮した。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中の30%酢酸エチル）によって精製し、標記の化合物を無色の油状物として得た（1.1g、96%）。¹H NMR（400MHz，CD₃Cl）0.99（t，J = 7.2Hz，3H），1.75（m，2H），4.99（m，1H），7.03（m，1H），7.25（m，1H），7.53（m，1H）。

【0044】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【0045】

【表5】

調製例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺	備考
18	2-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)プロパン-2-オール	233/235	1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エタノンおよび臭化メチルマグネシウムより
19	1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール	247/249	

【0046】

（調製例20）

N-（2-（2-ブロモ-4-フルオロフェニル）プロパン-2-イル）ホルムアミド98%硫酸（3g、31mmol）を、25mL丸底フラスコ中の2-（2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-プロパン-2-オール（2.4g、10.30mmol）およびシアン化トリメチルシリル（2.04g、59mmol）の混合物にN₂下、-20で滴下した。このフラスコを冷却浴の外へ移動し、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を氷水で希釈し、水酸化アンモニウムでpH = 8まで中和した。生成物をクロロホルム/IPA（3/1、100mL）で抽出した。この有機層を水/飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物を得た。FCC（溶離液として、DCM中の20% THF）によって精製し、標記の化合物を白色固体として得た（2g、75%）。MS（ES） *m/z* 260/262 [M+1]⁺。

【0047】

（調製例21）

1-（1-アジド-2,2,2-トリフルオロエチル）-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン

4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル（5g、22mmol）を、50mLのDCM中のトリフェニルホスフィン（5.76g、22mmol）の攪拌溶液に少しずつ加えた。2分間攪拌した後、アジ化テトラ-N-ブチルアンモニウム（6.25g、22mmol）を加えた。10mLのDCM中の1-（2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-2,2,2-トリフルオロエタノール（4g、14.7mmol）の溶液を上記の混合物に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、約30mLまで濃縮した。この混合物をシリカカラムに充填した。ヘキサンからヘキサン中の20% 酢酸エチルを用いて溶出し、標記の化合物を茶色の油状物として

得た (0 . 8 g、18 %)。MS (ES) m/z 298 / 300 [M + 1] ⁺。

【 0 0 4 8 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0 0 4 9 】

【表 6】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
22	(R)-1-(1-アジドエチル)-2-ブロモベンゼン	226/228
23	1-(1-アジド-2-メチルプロピル)-2-ブロモ-4-フルオロベンゼン	272/274

10

【 0 0 5 0 】

(調製例 2 4)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミン
ラネーニッケル (1 . 5 8 g、26 . 8 mmol) を、10 mL のエタノール中の 1 -
(1 - アジド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - ベン
ゼン (0 . 8 g、2 . 6 8 mmol)、ギ酸 (1 . 2 4 g、26 . 8 mmol)、および
ヒドラジン (0 . 8 6 g、26 . 8 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で 1 時
間攪拌し、過剰のニッケルを濾別した。この母液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した
。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標記の化合物を茶色の油状物として得た (0 . 7 3 g、100 %)。MS (ES) m/z 272 / 274 [M + 1] ⁺。

20

【 0 0 5 1 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0 0 5 2 】

【表 7】

調 製 例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
25	(R)-1-(2-ブロモ-フェニル)エタンアミン	200/202

30

【 0 0 5 3 】

(調製例 2 6)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロブタンカルボン酸
水酸化カリウム (8 . 3 9 g、150 mmol) および臭化テトラブチルアミン (0 .
3 g、触媒量) を、トルエン (20 mL) 中の 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)
アセトニトリル (4 g、18 . 6 9 mmol) および 1 , 3 - ジブロモプロパン (4 .
1 5 g、20 . 5 mmol) の溶液に加えた。これを 100 の温度で 2 時間攪拌した。
この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を 1 N HCl および飽和
塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を除去し、粗
生成物を得た。蒸留して、1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロブタンカル
ボニトリルを得た (沸点 110 - 120 / 0 . 3 Torr . (約 40 Pa)) (1 . 5
g、31 %)。MS (GC) m/z 253 [M] ⁺。

40

【 0 0 5 4 】

HCl を飽和させたメタノール 6 mL を、上記の固体に加え、一晩攪拌した。溶媒をエ
バポレートし、乾固させた。NaHCO₃ (1 M、30 mL) およびエーテル (20 mL)
を加えた。15 分間攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した。エーテル

50

溶液を合わせ、溶媒を除去した。残渣をメタノール (1 0 m L) および K O H (1 . 5 g) に溶解し、週末にわたって攪拌した。メタノールを除去し、水 (3 0 m L) を加えた。酢酸エチルで抽出し、次いでこの水層を H C l で酸性にした。この酸性溶液を酢酸エチルで抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、溶媒を除去して標記の化合物を得た (1 . 0 g、2 4 %)。M S (E S) m / z 2 7 1 [M - 1] ⁻。

【 0 0 5 5 】

(調製例 2 7)

1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) エタンアミン

1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) エタノール (2 . 3 3 g、1 0 m m o l)、チタンイソプロポキシド (6 m L、2 0 m m o l) およびエタノール中のアンモニア (2 5 m L、5 0 m m o l) の混合物を、N₂ 下、常温で 6 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0 . 6 g、1 5 m m o l) を加え、この混合物を 3 時間攪拌した。この反応を水酸化アンモニウム (2 N、2 5 m L) でクエンチした。不溶物を濾過によって除去した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、H C l 溶液 (1 N、3 0 m L) で抽出した。この水層を酢酸エチルで洗浄し、次いで N a O H (2 N) 溶液で p H 1 0 - 1 2 まで処理した。この水層を酢酸エチル (5 0 m L x 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を除去し、標記の化合物を得た (1 . 5 g、6 4 %)。M S (E S) m / z 2 3 6 [M + 1] ⁺。

【 0 0 5 6 】

(調製例 2 8)

2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロペンタノン

ジオキサン (1 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼン (4 . 5 g、1 5 m m o l)、シクロペンタノン (2 . 6 5 m L、2 9 . 9 m m o l)、炭酸セシウム (1 0 . 7 2 g、3 2 . 9 m m o l)、4 , 5 - ビス (ジスフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (0 . 5 4 g、0 . 9 m m o l)、およびパラジウム₂ (ジベンザルアセトン)₃ [P d₂ (d b a)₃] (0 . 3 5 g、0 . 3 7 m m o l) の混合物を、N₂ 下で 8 0 °C まで 2 2 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、エーテルで希釈し、セラライトパッドに通して濾過し、溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : エーテル / 2 0 : 1) によって精製し、標記の化合物を得た (0 . 5 5 g、1 5 %)。M S (G C) m / z 2 5 8 [M] ⁺。

【 0 0 5 7 】

(調製例 2 9)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジフルオロエタノン

n - B u L i (8 . 8 6 m L、1 4 . 1 8 m m o l) を、T H F (5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼン (4 . 2 7 g、1 4 . 2 m m o l) の溶液に、- 1 0 0 °C で N₂ 下で 1 5 分間にわたってゆっくりと加えた。この溶液を 3 0 分間攪拌した。ジフルオロ酢酸エチル (2 . 8 1 m L、2 6 . 9 m m o l) を加え、3 時間攪拌した。H C l (5 0 m L、2 N) 溶液を加え、この溶液を室温まで加温した。有機層を分離し、この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル / 1 0 : 1) によって精製し、標記の化合物を得た (2 . 3 g、6 4 %)。M S (G C) m / z 2 5 2 [M] ⁺。

【 0 0 5 8 】

(調製例 3 0)

5 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール

乾燥 T H F (3 0 m L) 中の 1 - ビニルピロリジン - 2 - オン (2 g、8 . 5 8 m m o l) の溶液を、- 2 0 °C、N₂ 雰囲気下でリチウムジイソプロピルアミド (L D A) (1 3 m L、3 1 . 4 5 m m o l) で処理し、同じ温度で 3 0 分間攪拌した。次いで 2 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (2 g、8 . 5 8 m m o l) を加え、これを週末にわたって攪拌した。H C l (1 2 N、9 m L) 溶液および水 (1 2 m L) を加えた。T H F を除去し、H C l (1 2 N、1 2 m L) および水 (1 5 m L) を加えた。これを 1 0 0 °C で

15時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、5% NaOH溶液を加えた。この溶液をエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサンから酢酸エチル）によって精製し、標記の化合物を得た（0.42 g、27%）。MS (ES) m/z 244 [M+1]⁺。

【0059】

（調製例31）

2-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）ピロリジン

水素化ホウ素ナトリウム（146 mg、3.7 mmol）を、メタノール-酢酸（飽和；10 mL）混合物中の5-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール（420 mg、1.73 mmol）の溶液に、40℃で加えた。室温まで加温した後、水（10 mL）を加え、NaOH溶液（2N）を用いてこの溶液を塩基性にした。この溶液をDCMで抽出し、この有機溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、有機溶媒を除去し、標記の化合物を得た（300 mg、71%）。MS (ES) m/z 236 [M+1]⁺。

【0060】

（調製例32）

tert-ブチル 1-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）シクロブチルカルバメート

トリエチルアミン（0.52 g、5.13 mmol）およびアジドジフェニルホスフィン（1.11 g、4.03 mmol）を、tert-ブタノール（7.3 mL）中の1-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）シクロブタンカルボン酸（1.0 g、3.65 mmol）の溶液に室温で加えた。これを50℃で30分間攪拌し、90℃で一晩攪拌した。この混合物をエーテルで希釈し、この有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィ〔ヘキサン：エーテル/20：1〕によって精製し、標記の化合物を得た（1.26 g、48%）。MS (ES) m/z 368 [M+23]⁺。

【0061】

（調製例33）

2-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-アセトアミド

（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-アセチルクロリド（3.5 g、14 mmol）、水酸化アンモニウム（8.8 M 水溶液、50 mL、0.45 mmol）およびTHF（10 mL）を圧力容器中で混合した。この容器を密封し、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をクロロホルム-IPA（3：1、100 mL）で希釈した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮し、標記の化合物を白色固体として得た（3.0 g、93%）。MS (ES) m/z 232 / 234 [M+1]⁺。

【0062】

（調製例34）

1-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）プロパン-1-アミン

トリフェニルホスフィン（2.48 g、9.44 mmol）およびヨウ素（2.40 g、9.44 mmol）の溶液を室温で10分間攪拌した。1H-イミダゾール（0.97 g、14.2 mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。1-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）プロパン-1-オール（1.1 g、4.72 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。DMF（5 mL）中のアジ化ナトリウム（0.62 g、9.44 mmol）の懸濁液を加え、一晩攪拌した。DCMで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で黄色油状物になるまで濃縮した。

【0063】

ヒドラジン（0.57 mL、17.4 mmol）およびギ酸（0.69 mL、17.4

mmol)の混合物を、エタノール(5 mL)中の上記の黄色油状物(0.9 g、3.49 mmol)の溶液に加えた。ラネーニッケル(1.02 g、17.4 mmol)を0でゆっくり加えた。この混合物を室温で5時間撹拌した。濾過して過剰のニッケルを除去した。この液体を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で薄黄色油状物になるまで濃縮した。カラムクロマトグラフィ(DCMからDCM中の10%メタノール)によって精製し、標記の化合物を無色の油状物として得た(0.7 g、87%)。MS(ES) m/z 233 [M+1]⁺。

【0064】

(調製例35)

(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド

10

塩化チオニル(1.5 g、12.6 mmol)を、DCM(3 mL)中の(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-酢酸(0.3 g、1.26 mmol)の溶液に加えた。この混合物を2時間還流させた。溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧下で除去し、中間体(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-アセチルクロリドを得た。この残渣をDCM(3 mL)に溶解し、DCM(3 mL)中のエタノールアミン(0.15 mL、2.52 mmol)の撹拌溶液に0で加えた。この混合物を一晩撹拌した。DCMで希釈し、飽和NaHCO₃、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮し、標記の化合物を白色固体として得た(300 mg、86%)。MS(ES) m/z 276 [M+1]⁺。

20

【0065】

(調製例36)

2-アミノ-1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エタノール

シアン化トリメチルシリル(1.01 mL、7.39 mmol)およびヨウ化亜鉛(0.11 g、0.37 mmol)を、DCM(10 mL)中の2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド(1.5 g、7.39 mmol)の溶液に加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去した。残渣をTHF(5 mL)に溶解し、0まで冷却した。ボラン-THF錯体(11.1 mL、11.1 mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間撹拌した。1M HClをゆっくり加え、15分間撹拌した。飽和炭酸ナトリウムを用いてpHを塩基性に調整した。DCMで抽出した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標記の化合物を無色の油状物として得た(1.5 g、86%)。MS(ES) m/z 235 [M+1]⁺。

30

【0066】

(調製例37)

1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミン

臭化エチルマグネシウム(3N、53.9 mL、74.9 mmol)を、エーテル(25 mL)中の2-ブロモ-4-フルオロベンズニトリル(15 g、73.5 mmol)およびテトライソプロポキシチタン(23 mL、162 mmol)の溶液に、N₂下で-70で加えた。この温度で10分間撹拌した後、これを放置して室温まで加温させ、1時間撹拌した。三フッ化ホウ素エーテル錯体(BF₃OEt₂)(16.8 mL、147 mmol)をこの溶液にゆっくり加え、もう1時間撹拌した。1N HCl(200 mL)およびエーテル(150 mL)を加えた後、エーテル層を分離した。10% NaOH(150 mL)を水溶液に加え、それをエーテルで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィ(ジエチルエーテル)によって精製し、標記の化合物を得た(7.5 g、44%)。MS(ES) m/z 230 [M+1]⁺。

40

【0067】

(調製例38)

tert-ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)シクロプロピルカルバメート

50

NaOH (0 . 7 8 g、19 . 5 mmol) およびジ - tert - ブチルジカーボネート [(Boc)₂O] (4 . 2 g、19 . 1 mmol) を、tert - ブタノール (18 mL) および水 (26 mL) 中の 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) シクロプロピルアミン (3 . 5 g、15 . 2 mmol) の溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、この反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を分離し、それを硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / ジエチルエーテル) によって精製し、標記の化合物を得た (4 . 45 g、89%)。¹H NMR (400 MHz - CDCl₃) 7 . 61 (bs , 1H) , 7 . 25 (dd , J = 7 . 6 , 4 Hz , 1H) , 6 . 95 (td , J = 8 . 4 , 2 . 4 Hz , 1H) , 5 . 547 (s , 1H) , 1 . 372 (s , 9H) , 1 . 1 (m , 2H) , 0 . 881 (m , 2H)

10

【 0068 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0069 】

【表 8】

調製例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺
39	tert-ブチル 1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エチルカルバメート	346
40	tert-ブチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	344
41	tert-ブチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-フルオロプロピルカルバメート	351

20

【 0070 】

(調製例 42)

[1 - (2 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

ジイソプロピルエチルアミン (1 . 5 g、12 mmol) を、20 mL の DCM 中の 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン (4 g、20 mmol) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (6 . 5 g、30 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をクロロホルム / IPA (3 / 1) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液および水で洗浄し、それを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィ (DCM 中の 10% メタノール) によって精製し、標記の化合物を得た (2 . 0 g、33%)。MS (ES) *m/z* 244 / 246 [M - tert - ブチル]⁺。

40

【 0071 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0072 】

【表 9】

調製 例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [<i>M-tert-ブチル</i>] ⁺
43	[1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	244/246
44	[2-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	262/264
45	[2-(2-ブロモ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチル エステル	244/246
46	2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル <i>tert</i> -ブチ ルカーボネート	346/348
47	(<i>R</i>)- <i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモフェニル)エチルカルバメート	300/302
48	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフ ルオロエチルカルバメート	372/374
49	<i>tert</i> -ブチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ エチルカルバメート	357/ 359 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
50	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロピルカル バメート	332/334

【0073】

(調製例51)

(*R*)-*tert*-ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチルカルバ
メート 30

(*R*)-*tert*-ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチルカルバ
メートを、キラルクロマトグラフィ(キラルセル(*Chiralcel*)(登録商標)O
D-Hカラム:CO₂中40%メタノール、0.2%イソプロピルアミン;流量、5
mL/分;検出、225nm)によって分離し、標記の化合物を得た。MS(ES) *m*
/*z* 478 [*M*+1]⁺。振動円二色性(VCD)分光法によってキラリティを決定し
た。

【0074】

(調製例52)

tert-ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチル(メチル)カル
バメート 40

水素化ナトリウム(0.89g、22.4mmol、鉱油中60%分散物)を、DMF
(10mL)中の*tert*-ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチル
カルバメート(4.75g、14.9mmol)の溶液に加えた。混合物を室温で30分
間攪拌した。ヨウ化メチル(1.86mL、29.9mmol)を加えた。この混合物を
室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄
した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(ヘキサンからヘキ
サン中の20%酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を無色の油状物として得た
(4.9g、98%)。¹H NMR(400MHz, CD₃Cl) 1.32(s, 9
H), 1.45(t, J=8.0Hz, 3H), 2.58(s, 3H), 5.39(br 50

, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H)。

【0075】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【0076】

【表10】

調製例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M- <i>t</i> -ブチル] ⁺
53	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)シクロプロピル(メチル)カルバメート	288/290

10

【0077】

(調製例54)

tert-ブチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)アジリジン-1-カルボキシレート

水酸化カリウム(1.15 g、17.5 mmol、新しい粉末)を、乾燥THF(50 mL)中の*tert*-ブチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチルカルバメート(1.19 g、3.56 mmol)および

-トルエンスルホンクロリド(0.75 g、3.88 mmol)の溶液に加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。DCMで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(ヘキサンからヘキサン中の5%酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を無色の油状物として得た(0.46 g、41%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) 1.47 (s, 9H), 2.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 3.6 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 1H)。

20

【0078】

(調製例55)

1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-3-[1,3]ジオキサン-2-イル-プロパン-1-オール

臭化(1,3-ジオキサン-2-イルエチル)マグネシウム(0.5 M THF溶液、40 mL、20 mmol)を、THF(20 mL)中の2-ブロモ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド(3 g、15 mmol)の溶液に、N₂下で、0 で加えた。この混合物を室温で48時間攪拌し続けた。この反応混合物を1 N HClでクエンチし、次いで希水酸化アンモニウムを用いて約pH 9まで塩基性にした。生成物をクロロホルム/IPA(3/1)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ(DCM中の10% メタノール)によって精製し、標記の化合物を黄色油状物として得た(24.5 g、95%)。MS(ES) *m/z* 319/321 [M+1]⁺。

30

40

【0079】

(調製例56)

1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-ブタン-1,4-ジオール

1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-3-[1,3]ジオキサン-2-イル-プロパン-1-オール(4.0 g、12.5 mmol)および酢酸(20 mL、280 mmol)の混合物を100 で30分間加熱した。この反応混合物を炭酸ナトリウム(2 N)で希釈した。生成物をクロロホルム中に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮し、中間体のアルデヒドを得た。メタノール(50 mL)中の上記の中間体の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.42 g、37.6 mmol)

50

を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応を希HClでクエンチした。生成物をクロロホルム中に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮し、標記の化合物を黄色油状物として得た(2.5 g、76%)。MS(ES) m/z 288 [M + Na]⁺。

【0080】

(調製例57)

2-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-テトラヒドロ-フラン

圧力チューブ中で、1-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-ブタン-1,4-ジオール(1 g、3.8 mmol)、銀(I)ヘキサフルオロアンチモネート(131 mg、0.4 mmol)、塩化白金(II)(40 mg、0.2 mmol)を1,2-ジクロロエタン(10 mL)中で混合した。このチューブを密封し、混合物を110℃で一晩加熱した。この混合物をクロロホルム-IPA(3:1、100 mL)で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ(ヘキサン中の20% 酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を淡黄色油状物として得た(0.72 g、77%)。

【0081】

(調製例58)

2-[2-(2-ブromo-フェノキシ)-エトキシ]-テトラヒドロピラン

2-ブromo-フェノール(10 g、57.80 mmol)を、DMF(6 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物、2.77 g、69.36 mmol)の懸濁液に加えた。この混合物を1時間攪拌した。2-(2-ブromo-エトキシ)-テトラヒドロピラン(13.54 g、64.74 mmol)を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ(ヘキサン中の10% 酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を薄黄色油状物として得た(13.9 g、80%)。MS(ES) m/z 323 [M + Na]⁺。

【0082】

(調製例59)

[2-(2-ブromo-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.7 g、12.4 mmol)を、DCM(16.5 mL)中の2-ブromoフェネチルアミン(1.65 g、8.25 mmol)、トリエチルアミン(3.45 mL、24.7 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(100 mg)の溶液に加え、室温で一晩攪拌した。DCMで希釈し、飽和NaHCO₃、次いで飽和NH₄Clで洗浄し、有機物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカのパッドに通して濾過して1:1 酢酸エチル:ヘキサンで溶出することにより精製し、標記の化合物を得た。MS(ES) m/z 244 [M - tert-ブチル]⁻。

【0083】

(調製例60)

{2-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

Pd(dppf)Cl₂(71 mg、84.9 μmol)を、1,4-ジオキサン(11.3 mL)中の[2-(2-ブromo-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.85 g、2.83 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(810 mg、3.11 mmol)、および酢酸カリウム(830 mg、8.49 mmol)の懸濁液に加え、100℃で5時間加熱した。室温まで冷却し、濃縮した。残渣をDCMに溶解し、シリカのパッド(30 mLの半融ガラス漏斗中の1 cmパッド)に通して濾過

10

20

30

40

50

し、20 mL の DCM で洗浄した。濃縮し、標記の化合物を得た。MS (ES) m/z 248 [M - Boc]⁺。

【0084】

(調製例 61)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェノキシ) プロパン - 2 - オン

DMF (10 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェノール (1 g、4.89 mmol) および K₂CO₃ (1.8 g、13.2 mmol) の懸濁液を、氷浴中、窒素下で 0 まで冷却した。クロロアセトン (678 mg、7.33 mmol) を 30 分間かけて加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ (ヘキサンからヘキサン中の 10% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を黄色油状物として得た (0.75 g、59%)。¹H NMR (400 MHz - CDCl₃) 2.35 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.73 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.32 (m, 1H)。

【0085】

(調製例 62)

1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

THF (4 mL) 中の 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェノキシ) - プロパン - 2 - オン (520 mg、2.10 mmol) の溶液を、氷浴中で窒素下で 0 まで冷却した。塩化メチルマグネシウム (3.0 M THF 溶液、0.84 mL、2.53 mmol) を滴下した。この混合物を 0 でさらに半時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ (ヘキサンからヘキサン中の 30% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を黄色油状物として得た (230 mg、42%)。MS (ES) m/z 285 [M + Na]⁺。

【0086】

(調製例 63)

2 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - ベンゼン

還流冷却器を備えた丸底フラスコ中で、2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゼン (15 g、79.3 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (18.08 g、101.6 mmol)、および 2, 2 - アゾビスイソブチロニトリル (3.9 g、23.8 mmol) を四塩化炭素 (150 mL) 中で混合した。この混合物を還流状態で 21 時間加熱した。この混合物を冷却し、減圧下で溶媒を除去した。この粗製混合物を DCM に懸濁し、水で洗浄した。この有機物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィ (ヘキサン中の 1% 酢酸エチル - ヘキサン中の 10% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を油状白色固体として得た (18.5 g、87%)。GCMS m/z 268 [M]⁺。

【0087】

(調製例 64)

4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - ベンジル) - モルホリン

2 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - ベンゼン (4 g、14.9 mmol)、モルホリン (2.6 mL、29.8 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (5.2 mL、29.8 mmol) をアセトニトリル (10.0 mL) 中で混合した。この反応混合物を 81 で 2 時間加熱し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。DCM で希釈し、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、溶媒を減圧下で除去し、標記の化合物を得た (3.9 g、95%)。LCMS (ES) m/z 274 [M + 1]⁺。

【0088】

10

20

30

40

50

(調製例 65)

(2-ブロモ-4-フルオロベンジル)-ジメチル-アミン

2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド(5g、24.63mmol)、ジメチルアミン(2M、49.26mL、98.52mmol)および酢酸(8.47mL、147.78mmol)をDCM(50mL)中で混合し、30分間撹拌した。この混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(49.26mmol、10.44g)を加え、室温で一晩撹拌した。飽和NaHCO₃溶液(100mL)で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で乾燥し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機物を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、標記の化合物を茶色がかった油状物として得た(4.56g)。GCMS m/z 232 [M]⁺。

10

【0089】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【0090】

【表11】

調製例	化合物名	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
66	2-[(2-ブロモ-4-フルオロ-ベンジル)-メチル-アミノ]-エタノール		¹ H NMR (400 MHz-CD ₃ OD ₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H).
67	1-(2-ブロモ-4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-4-オール	288	

20

30

【0091】

(調製例 68)

N-(1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

ジフルオロ酢酸(777mg、8.1mmol)を、DCM(20mL)中の1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エタンアミン(1.18g、5.4mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.55g、8.1mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.24g、8.1mmol)、およびトリエチルアミン(2.26mL、16.2mmol)の混合物に0 で加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物をDCMで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー[ヘキサン中の5%~50% 酢酸エチル]によって精製し、標記の化合物を得た(1.06g、44%)。MS(ES) m/z 296 [M+1]⁺。

40

【0092】

50

(調製例 69)

N - (1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 2 , 2 - ジフルオロエタンアミン

ボラン - THF 錯体 (10 . 69 mL、10 . 7 mmol) を、THF (3 mL) 中の N - (1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミド (1 . 06 g、3 . 56 mmol) の溶液に加えた。この混合物を 17 時間還流させた。塩化水素酸 (5 N、8 mL) でクエンチした。この溶液を 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を加えた。この混合物を DCM で希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮し、標記の化合物を得た (0 . 94 g、93%)。MS (ES) m/z 282 [M + 1]⁺

10

【 0093 】

(調製例 70)

2 - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル - 4 - フルオロ - フェノール

フラスコ中で、7 - ブロモ - ベンゾ [b] チオフェン (6 . 53 g、30 . 64 mmol)、5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (4 . 87 g、31 . 26 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (1 . 25 g、1 . 53 mmol)、2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0 . 28 g、0 . 92 mmol)、炭酸ナトリウム (2 M、30 . 64 mL、61 . 92 mmol) をジオキサン (60 mL、あるいは THF) 中で混合した。この混合物を 100 ° で 2 時間加熱した。この混合物をクロロホルム / IPA (3 / 1) で希釈した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンからヘキサン中の 10% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た (6 . 0 g、80%)。MS (ES) m/z 243 [M - 1]⁺。

20

【 0094 】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0095 】

【表 1 2 - 1】

調製例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺	備考
71	2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-フェノール	227	
72	2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-フェニル)-テトラヒドロ-フラン	2 種のアトロプ異性体	¹ H NMR (CD ₂ Cl ₂) δ 7.82 (1H), 7.67 (1H), 7.74 (3H), 7.19 (2H), 7.07 (1H), 4.79 (0.5 H), 4.55 (0.5 H), 4.05 (1H), 3.71 (1H), 1.95 (1H), 1.66 (1H).
73	[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	394	[M+Na] ⁺ で観察
74	[1-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	376	[M+Na] ⁺ で観察
75	4-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-ベンジル)-モルホリン	328	
76	(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-ベンジル)-ジメチル-アミン	286	2-(ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ)ビフェニルを Pd(dppf)Cl ₂ とともに使用した
77	2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-フェノキシ)-エトキシ]-テトラヒドロピラン	395	[M+Na] ⁺ で観察

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

78	2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-フェノキシ)-エトキシ]-テトラヒドロピラン	377	[M+Na] ⁺ で観察
79	7-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン	242	[M] ⁺ を分析するために GCMS を使用した
80	7-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン	262	[M] ⁺ を分析するために GCMS を使用した
81	(R)-tert-ブチル 1-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチルカルバメート	372	

10

【 0 0 9 7】

(調製例 8 2)

[2 - (2 - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル - フェノキシ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

20

水素化ナトリウム (4 2 4 m g 、 1 8 m m o l) を、 1 0 m L の D M F 中の 2 - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル - フェノール (1 g 、 4 . 4 m m o l) の溶液に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、(2 - プロモ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2 g 、 8 . 9 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌し続けた。この混合物をクロロホルム - I P A (3 : 1 、 1 0 0 m L) で希釈した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液および水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を淡黄色固体として得た (1 . 4 g 、 8 6 %) 。 M S (E S) m / z 3 9 2 [M + N a] ⁺ 。

30

【 0 0 9 8】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順によって調製した。

【 0 0 9 9】

【表 1 3】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+Na] ⁺
83	[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	410

40

【 0 1 0 0】

(調製例 8 4)

[2 - (2 - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル - 4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

水素化ナトリウム (6 2 0 m g 、 2 6 m m o l) を、 1 5 m L の D M F 中の 2 - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル - 4 - フルオロ - フェノール (1 g 、 2 . 6 m m o l) の溶液に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、ヨウ化メチル (3 . 7 g 、 2 6 m m o l) を加えた。この反応混合物を、室温でもう 4 時間攪拌し続けた。この混合物をクロロホルム - I P A (3 : 1 、 1 0 0 m L) で希釈した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

50

液および水で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で黄色油状物まで濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中の20% 酢酸エチル）によって精製し、標記の化合物を淡黄色固体として得た（0.85 g、82%）。MS (ES) m/z 424 [M+Na]⁺。

【0101】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順によって調製した。

【0102】

【表14】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+Na] ⁺	備考
85	[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-メチル-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	408	
86	[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-フェニル)-エチル]-メチル-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	312	[M- <i>tert</i> -ブチル] ⁺ で観察
87	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル(メチル)カルバメート	386/388	
88	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)エチル(メチル)カルバメート	332/334	

【0103】

（調製例89）

2-クロロ-5-フルオロ-4-(7-{2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-ピリミジン

500 mLの丸底フラスコ中で、THF (30 mL) 中の2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-フェノキシ)-エトキシ]-テトラヒドロピラン (500 mg、1.41 mmol) およびトリイソプロピルボレート (530 mg、2.82 mmol) の溶液を、N₂ 下で-70℃まで冷却した。この溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (2 M THF 溶液、1.41 mL、2.82 mmol) を、30分間にわたって徐々に加えた。この混合物を続けてさらに1時間、冷却浴中で撹拌した。この混合物を、THF (20 mL) 中の2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (353 mg、2.12 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (57.6 g、0.07 mmol) および炭酸ナトリウム (2 M 水溶液、1.8 mL、3.6 mmol) の還流溶液に、30分間かけて徐々に移した。さらに1時間還流させた。この混合物を室温まで冷却し、クロロホルム/IPA (3/1) および水で希釈した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。真空中で濃縮した。残渣をFCC (ヘキサン中の20% 酢酸エチル) によって精製し、標記の化合物を得た (550 mg、80%)。MS (ES) m/z 507 [M+Na]⁺。

【0104】

適切な出発物質を使用して、基本的に2-クロロ-5-フルオロ-4-(7-{2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-ピリミジンについて使用した手順を用いて、以下の中間体を調製した。

【 0 1 0 5 】

【表 1 5 - 1 】

調 製 例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
90	2-クロロ-5-フルオロ-4-(7-{5-フルオロ-2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-ピリミジン	525	[M+Na] ⁺ で観察
91	2-クロロ-4-[7-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-ピリミジン	355	
92	2-クロロ-4-[7-(2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-ピリミジン	375	
93	4-{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-4-フルオロ-ベンジル}-モルホリン	458	2-(ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ)-ビフェニルを Pd(dppf)Cl ₂ とともに使用した
94	{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-4-フルオロ-ベンジル}-ジメチル-アミン	416	調製例 94 と同じ
95	2-クロロ-5-フルオロ-4-{7-[5-フルオロ-2-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-フェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル}-ピリミジン	429	
96	((2-{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-フェノキシ}-エチル)-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	522	[M+Na] ⁺ で観察
97	(2-{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-4-フルオロ-フェノキシ}-エチル)-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	540	[M+Na] ⁺ で観察

【 0 1 0 6 】

【表 15 - 2】

98	(2-{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-4-フルオロ-フェニル}-エチル)-メチル-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	538	[M+Na] ⁺ で観察
99	(2-{2-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル]-フェニル}-エチル)-メチル-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	520	[M+Na] ⁺ で観察
100	4-(7-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン	476	
101	4-(7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2,5-ジクロロピリミジン	359	
102	4-(7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-クロロ-5-メチルピリミジン	339	
103	4-(7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-クロロピリミジン	325	
104	(<i>R</i>)- <i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチルカルバメート	502	

10

20

【0107】

(調製例105)

2-(2-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

30

トルエン(50 mL)中の2-(2-アジドエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(12 g、55.5 mmol)および2-プロピン-1-オール(3.88 mL、66.6 mmol)の混合物を、密封した反応器中で、90℃で3日間加熱した。室温まで冷却し、固体を集めた。カラムクロマトグラフィ(DCMからDCM中の2%メタノール)によって精製し、標記の化合物(第1の画分)を白色固体として得た(4.7 g、31%)。MS(ES) m/z 273 [M+1]⁺。

【0108】

以下の位置異性体を、上記のクロマトグラフィの第2の画分から単離した。

【0109】

【表 16】

40

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
106	2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン	273

【0110】

(調製例107)

2-(2-(4-(ヨードメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エ

50

チル)イソインドリン-1,3-ジオン

DCM(4 mL)中のトリフェニルホスフィン(0.29 g、1.10 mmol)およびヨウ素(0.28 g、1.10 mmol)の混合物を10分間撹拌した。1H-イミダゾール(0.12 g、1.84 mmol)を加え、10分間撹拌した。2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.2 g、0.73 mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。DCMで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ(DCMからDCM中の20% 酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た(0.22 g、78%)。MS(ES) m/z 383 $[M+1]^+$ 。

10

【0111】

以下の中間体を、上記の手順と同様の手順を用いて調製した。

【0112】

【表17】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z $[M+1]^+$
108	2-(2-(5-(ヨードメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン	383

20

【0113】

(調製例109)

2-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

エタノール(10 mL)中の2-(2-(4-(ヨードメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(1 g、2.62 mmol)および0.2 gの10% パラジウム炭素の混合物を、水素バルーンの下で一晩撹拌した。濾過して固体を除去し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(DCMからDCM中の20% 酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た(0.5 g、74%)。MS(ES) m/z 257 $[M+1]^+$ 。

30

【0114】

2-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の中間体を調製した。

【0115】

【表18】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z $[M+1]^+$
110	2-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン	257

40

【0116】

(調製例111)

2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-イソインドール-1,3-ジオン

50

1H-1,2,3-トリアゾール(250g; 3.51mol)、N-(2-プロモエチル)フタルイミド(942g; 3.52mol)および1500mLのDMFを、メカニカルスターラー、窒素導入口および温度プローブを取り付けた5L丸底フラスコに加えた。この混合物を15℃まで冷却した。すべての固体がほぼ溶解するまでこの混合物を撹拌し、次いで氷水浴中で冷却した。炭酸セシウム(1145g; 3.51mol)を、10分間かけて少しずつ加えた。この反応混合物は21℃まで発熱した。この混合物を撹拌したままにし、一晩かけて室温に到らせた。この反応混合物を、8Lの氷水が入っている12Lのフラスコに注ぎ込んだ。この懸濁液を30分間撹拌し、次いで濾過し、固体を3Lの水でリンスした。2時間風乾した。位置異性体の混合物を7Lの無水エタノールから再結晶した。固体を濾過によって単離し、風乾した。16Lの無水エタノールから再度再結晶した。この固体を濾過によって単離し、新しいエタノール(1000mL)でリンスした。この固体を40℃で真空乾燥し、標記の化合物292.7g(34%)を白色固体として得た。MS(EI) m/z 243[M+1]⁺。

【0117】

(調製例112)

2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミン

2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-イソインドール-1,3-ジオン(106g; 437.59mmol)を、2Lの無水エタノールが入っている5L丸底フラスコ中で溶解した。撹拌した混合物を、窒素下で70℃まで加熱し、この温度で、ヒドラジーン水和物(23mL; 463.76mmol; 23.69g)を10分間かけて滴下した。この混合物は均一になり、色は黄色になった。この温度で約30分後、固体が反応液中で形成し始め、色は、経時的に徐々にはるかに薄い黄色になっていった。7時間後、熱を取り去り、1時間かけて室温まで冷却した。珪藻土上で濾過し、1000mLのエタノールでリンスした。半固体までエバポレートした。2LのCH₂Cl₂に溶解し、珪藻土上で濾過し、エバポレートした。残渣をトルエン(1500mL)で希釈し、珪藻土上で濾過し、不溶性の黄褐色の固体を除去した。エバポレートし、真空下に一晩置いた。この油状物を1000mLのCH₂Cl₂に溶解し、珪藻土のパッドに通して濾過した。エバポレートして、43.9g(90%)の標記化合物を濁った油状物として得た。MS(EI) m/z 112[M]⁺。

【0118】

2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミンについて使用した手順と同様の手順を用いて、以下の中間体を調製した。

【0119】

【表19】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
113	(1-(2-アミノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メタノール	143
114	(1-(2-アミノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	143
115	2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エタンアミン	127
116	2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エタンアミン	127

【0120】

後述する2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル

）エチルアミノ）-5-フルオロピリミジン-4-イル）ベンゾ[b]チオフェン-7-イル）フェノキシ）エタノールについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の中間体を調製した。

【 0 1 2 1 】

【表 2 0 - 1 】

調 製 例	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺	備考
117	[4-(7-ブromo-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミン	419/421	
118	<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-ブromoベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	401, 403	
119	<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-ブromoベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-クロロピリミジン-2-アミン	435, 437	
120	<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-ブromoベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2-アミン	415, 417	
121	<i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	592	
122	(<i>R</i>)- <i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	592	キラルな中間体から

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

【表 20 - 2】

123	<i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	592	
124	(<i>R</i>)- <i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	592	キラルな中間体から
125	<i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	608	
126	<i>tert</i> -ブチル 1-(4-フルオロ-2-(2-(5-フルオロ-2-(2-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェニル)エチルカルバメート	608	

10

20

【0123】

後述する N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 7 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミンについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の中間体を調製した。

30

【0124】

【表 2 1 - 1】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
127	[1-(4-フルオロ-2-{2-[5-フルオロ-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	578
128	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル(メチル)カルバメート	646
129	<i>N</i> -(2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)ホルムアミド	520
130	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)プロピルカルバメート	592
131	<i>tert</i> -ブチル 2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)アジリジン-1-カルボキシレート	MS (ES) [M] ⁺ 575
132	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチル(メチル)カルバメート	588

【 0 1 2 5 】

【表 2 1 - 2】

133	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチル(メチル)カルバメート	574
134	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチル(メチル)カルバメート	574
135	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)シクロブチルカルバメート	602 (M-1)
136	<i>tert</i> -ブチル 2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	604
137	1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エタノン	477

10

20

【 0 1 2 6】

(調製例 1 3 8)

[2 - (2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

30

2 M 炭酸ナトリウム (1 . 0 8 m L 、 2 . 1 6 m m o l) の溶液を、 1 , 4 - ジオキサン (4 . 3 2 m L) 中の { 2 - [2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - エチル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (0 . 5 g 、 1 . 0 8 m m o l) 、 [4 - (7 - プロモ - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル] - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミン (4 5 0 m g 、 1 . 0 8 m m o l) 、 および P d (d p p f) C l ₂ (4 5 m g 、 5 3 . 9 9 μ m o l) の懸濁液に加え、 1 0 0 で 4 時間加熱した。室温まで冷却し、濃縮した。残渣を D C M に懸濁させ、 6 0 m L の半融ガラス漏斗中で 2 c m のシリカのパッドに通して濾過した。 5 0 m L の D C M および 5 0 m L の (1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン) で溶出した。次いで、 2 0 0 m L の酢酸エチルで溶出し、生成物を集めた。濃縮し、 1 : 1 D C M / ヘキサン中の 1 0 % エタノールで溶出してシリカ上で精製し、標記の化合物を得た。 M S (E S) m / z 5 6 0 [M + 1] ⁺。

40

【 0 1 2 7】

[2 - (2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル } - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の中間体を調製した。

【 0 1 2 8】

50

【表 2 2】

調製例	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺
139	2-{2-[5-フルオロ-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-ベンズアルデヒド	445

【0129】

10

(調製例140)

(9H-フルオレン-9-イル)メチル (R)-1-((R)-1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート

ジソプロピルエチルアミン(43mg、335 μ mol)を、1,4-ジオキサン(5mL)中の(R)-N-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン(80mg、167 μ mol)、(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-アラニクロリド(83mg、251 μ mol)の溶液に加えた。この混合物を室温で3時間撹拌した。この混合物をクロロホルム/IPA(3/1、100mL)で希釈し、水/飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をFCC(溶離液として、DCM中の10%メタノール)によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た(129mg、100%)。MS(ES) m/z 770 [M+1]⁺。

20

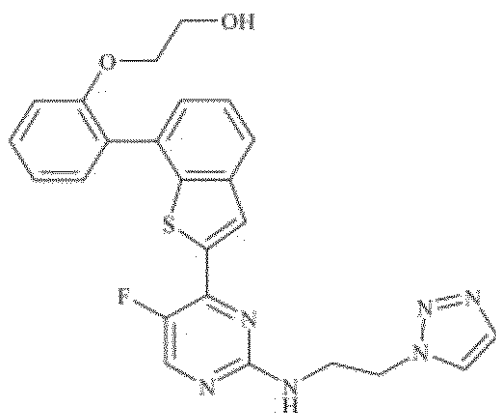
【0130】

(実施例1)

2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)フェノキシ)エタノール

30

【化6】



40

圧力容器中で、2-クロロ-5-フルオロ-4-(7-{2-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-ピリミジン(250mg、0.52mmol)および2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミン(140mg、1.29mmol)をtert-ブタノール(2.6mL、あるいは、溶媒としてジオキサン、n-ブタノール、ジオキサン-NMP、NMP単独)およびNMP(1.3mL)中で混合した。この混合物をオイルバス中で120-150℃で一晩(または、マイクロ波反応器中である時間)加熱した。この混

50

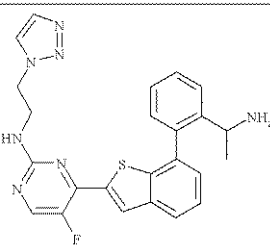
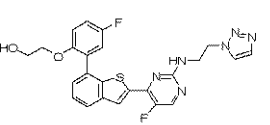
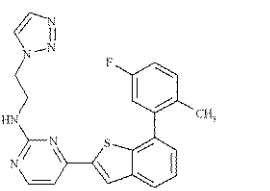
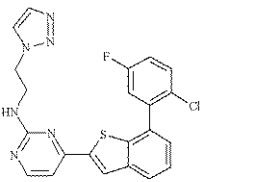
合物をクロロホルム / IPA (3 / 1) で希釈した。この溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィ (DCM から DCM 中の 10 % メタノール) によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た (160 mg、65 %)。MS (ES) m/z 477 [M + 1]⁺。

【 0 1 3 1 】

2 - (2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - フェノキシ) - エタノールについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の実施例を調製した。

【 0 1 3 2 】

【表 2 3 - 1 】

実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
2		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル) エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	460	
3		2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェノキシ)エタノール	495	
4		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル) エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	431	
5		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル) エチル)-4-(7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	451	

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

6		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(モルホリノ-メチル)フェニル)ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	534	
7		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-((ジ-メチルアミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	492	
8		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	505	
9		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(2-アミノ-エトキシ)フェニル)ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	476	Boc を除去するために TFA を使用した

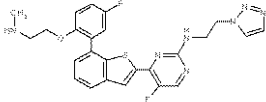
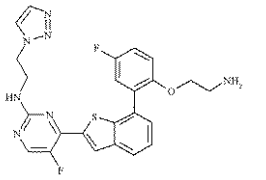
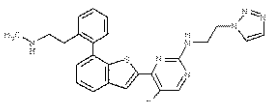
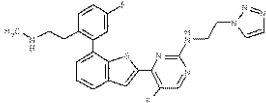
10

20

30

【 0 1 3 4 】

【表 2 3 - 3】

10		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(2-(メチル-アミノ)エトキシ)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	508	Boc を除去するために TFA を使用した
11		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(2-アミノエトキシ)-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	494	Boc を除去するために TFA を使用した
12		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(2-(2-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	474	Boc を除去するために TFA を使用した
13		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(2-(メチル-アミノ)エチル)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	492	Boc を除去するために TFA を使用した

【 0 1 3 5】

(実施例 1 4)

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 7 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

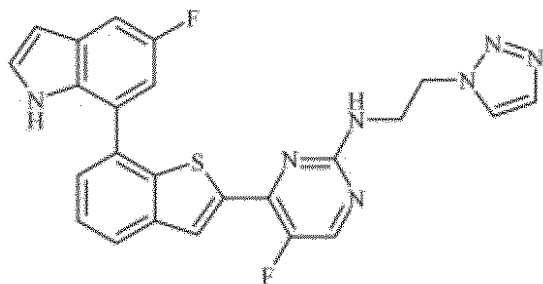
10

20

30

40

【化 7】



10

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (0 . 1 2 g 、 0 . 2 6 mmol) 、 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール (6 4 mg 、 0 . 2 8 mmol 、 参考文献 : Manfred S . ; Assunta G . ; Frederic L . 、 Eur . J . Org . Chem . 2 0 0 6 、 2 9 5 6 - 2 9 6 9 に基づき合成した) 、 水酸化バリウム八水和物 (0 . 2 4 g 、 0 . 7 7 mmol 、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム) 、 Pd (dppf) Cl₂ (2 0 mg 、 0 . 0 3 mmol) を DMF (あるいはジオキサン、DMSO) および水 (4 / 1 、 体積 / 体積) の 2 mL 混合溶媒中で混合した。この混合物に N₂ を 3 回パージした。この反応混合物を 8 0 に 4 時間加熱した (HPLC でモニターした) (またはマイクロ波反応器) 。室温まで冷却した。クロロホルム / IPA (3 : 1 、体積 / 体積) 5 0 mL で希釈した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を除去し、粗生成物を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから酢酸エチル、または塩化メチレンおよびメタノール) によって精製し、標記の化合物を得た (0 . 0 5 3 g 、 4 3 %) 。 MS (ES) m / z 4 7 4 [M + 1]⁺。

20

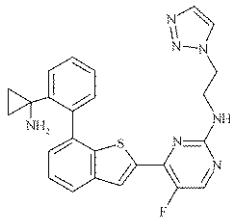
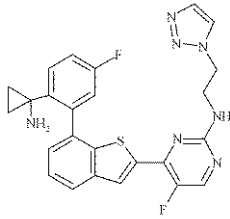
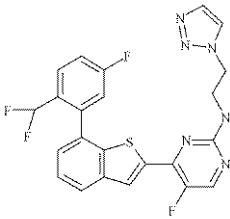
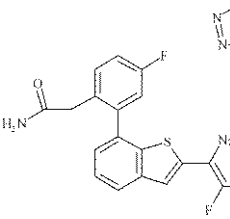
【 0 1 3 6 】

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 7 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミンについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の実施例を調製した。

30

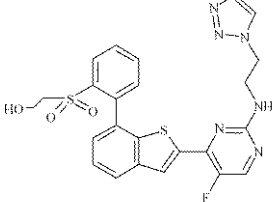
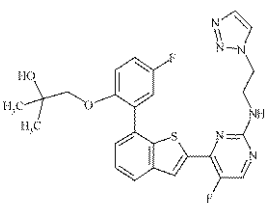
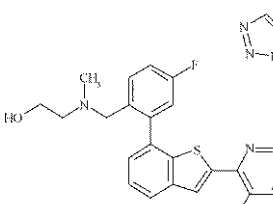
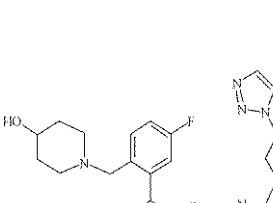
【 0 1 3 7 】

【表 2 4 - 1】

実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
15		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-シクロプロピル)-フェニル)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	472	1-(2-プロモ-フェニル)-シクロプロピルアミン: <i>J.Org. Chem.</i> 2003 , 68, 7133
16		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-シクロプロピル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	490	
17		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(ジフルオロ-メチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	485	
18		2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ [b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)-アセトアミド	492	

【 0 1 3 8 】

【表 2 4 - 2】

19		2-((2-((2-((2-((1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)フェニルス ルホニル)エタノール	525	
20		1-((2-((2-((2-((2-((1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ フェノキシ)-2-メチル プロパン-2-オール	523	
21		2-((2-((2-((2-((1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ ベンジル)-(メチル)-ア ミノ)エタノール	522	
22		1-((2-((2-((2-((2-((1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ ベンジル)ピペリジン -4-オール	548	

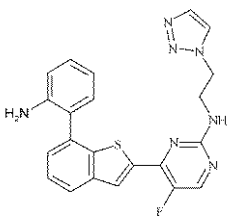
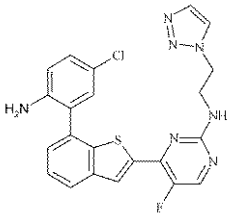
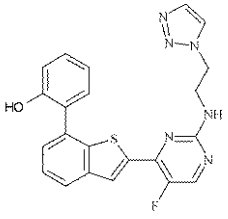
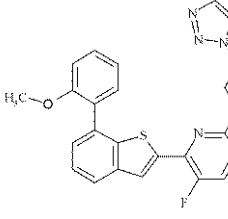
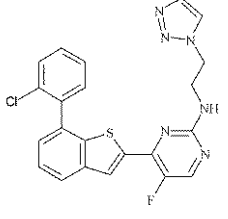
10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

23		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1-イル)エチル)-4-(7-(2-アミノ-フェニル)ベンゾ [b] チオフェン -2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	432	逆相により精製した	10
24		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1-イル)エチル)-4-(7-(2-アミノ-5-クロロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン -2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	466	逆相により精製した	
25		2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-7-イル)フェノール	433	逆相により精製した	20
26		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(2-メトキシフェニル)-ベンゾ [b] チオフェン -2-イル)ピリミジン-2-アミン	447	逆相により精製した	30
27		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1-イル)エチル)-4-(7-(2-クロロ-フェニル)ベンゾ [b] チオフェン -2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	451	逆相により精製した	40

【 0 1 4 0 】

【表 2 4 - 4】

28		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(1H-インドール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	456	逆相により精製した
29		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(キノリン-8-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	468	逆相により精製した
30		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-アミン	474	キラルな中間体から。 Boc を除去するために TFA を使用した
31		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-クロロ-ピリミジン-2-アミン	494	キラルな中間体から。 Boc を除去するために TFA を使用した
32		1-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール	533	

【 0 1 4 1】

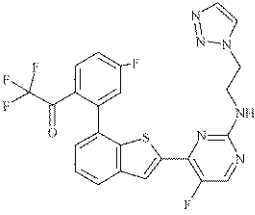
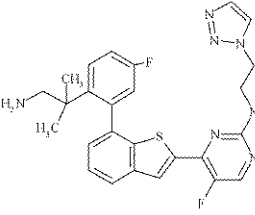
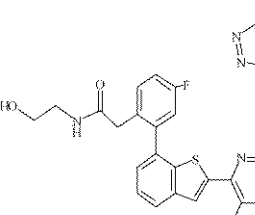
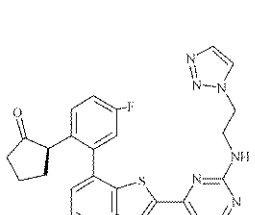
10

20

30

40

【表 2 4 - 5】

33		1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロ-ピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ フェニル)-2,2,2-トリフ ルオロエタノン	531	
34		N-(2-(1H-1,2,3- ト リ ア ゾール-1-イル)エチ ル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2- メチルプロパン-2-イル)-5-フルオロフェ ニル)ベンゾ[b]チオフェ ン-2-イル)-5-フルオロ ピリミジン-2-アミン	506	
35		2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ フェニル)-N-(2-ヒドロ キシエチル)-アセトア ミド	536	
36		(R)-2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2 ,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ フェニル)-シクロペン タノン	517	

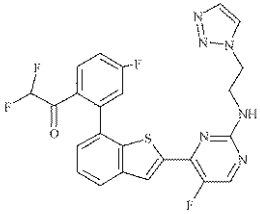
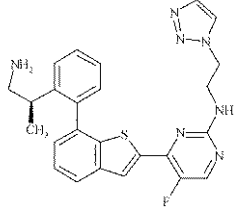
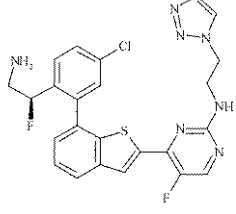
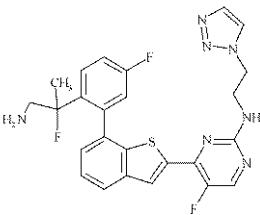
10

20

30

40

【表 2 4 - 6】

37		1-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) エチルアミノ)-5-フル オロピリミジン-4-イル) ベンゾ[b]チオフェ ン-7-イル)-4-フルオロ フェニル)-2,2-ジフルオ ロ-エタノン	513	
38		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリ アゾール-1-イル)エチ ル)-4-(7-(2-(1-アミノ プロパン-2-イル)-フェニ ル)ベンゾ[b] チオフェ ン-2-イル)-5-フルオロ ピリミジン-2-アミン	474	
39		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリ アゾール-1-イル)エチ ル)-4-(7-(2-(2-アミノ-1- フルオロエチル)-5-クロ ロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン -2- イ ル)-5-フルオロピリミ ジン-2-アミン	512	
40		N-(2-(1H-1,2,3- トリ アゾール-1-イル)エチ ル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2- フルオロプロパン-2-イ ル)-5-フルオロフェニ ル)ベンゾ[b] チオフェ ン-2-イル)-5-フルオロ ピリミジン-2-アミン, 塩酸塩	510	

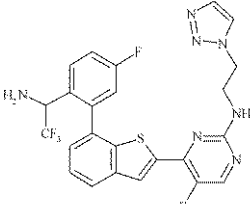
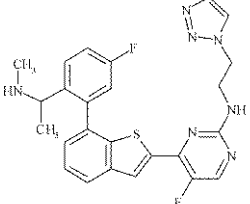
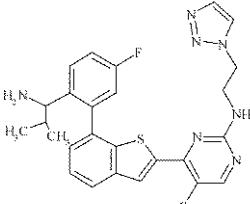
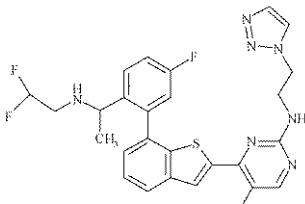
10

20

30

40

【表 2 4 - 7】

41		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1- アミノ -2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	532	
42		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)-エチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	492	
43		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2-メチルプロピル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	506	
44		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1-(2,2-ジフルオロエチル-アミノ)エチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	542	逆相により精製した

【 0 1 4 4 】

10

20

30

40

【表 2 4 - 8】

45		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3- トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	494
----	--	--	-----

10

【 0 1 4 5】

上記の〔2- (2- {2- [5-フルオロ-2- (2- [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の実施例を調製した。

【 0 1 4 6】

【表 2 5】

実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) <i>m/z</i> [M+1] ⁺
46		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	442
47		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール -1- イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-エチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	460
48		2-(2-(2-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-4-フルオロフェニル)-2-メチル-プロパンニトリル	502

20

30

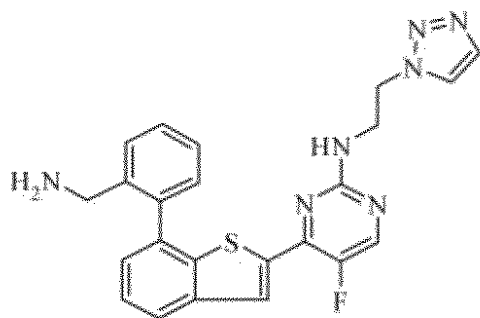
40

【 0 1 4 7】

(実施例 4 9)

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - (7 - (2 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミン

【化 8】



10

(2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (100 mg、0.18 mmol) および乾燥 TFA 酸 (2.0 mL) を乾燥 DCM (2.2 mL) 中で混合した。この溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去した。DCM を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ [メタノール中の 0.1 % ~ 2 % の 2 M アンモニア / DCM] によって精製し、標記の化合物を得た (78 mg、96 %)。MS (ES) m / z 446 [M + 1]⁺。

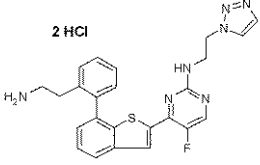
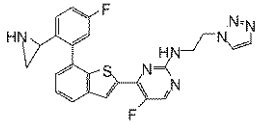
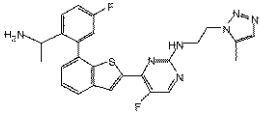
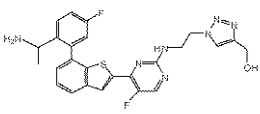
20

【 0148】

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - (7 - (2 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミンについて記載した手順と同様の手順を用いて、以下の実施例を調製した。

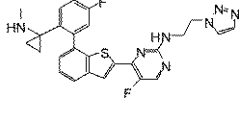
【 0149】

【表 26 - 1】

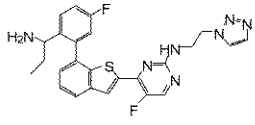
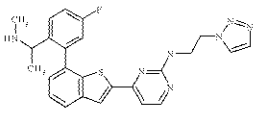
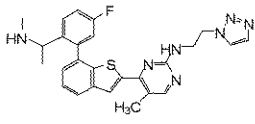
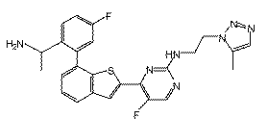
実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
50		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン、二塩酸塩	460	HCl を酸として使用した
51		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(アジリジン-2-イル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	476	
52		<i>N</i> -(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	492	
53		(1-(2-(4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール	508	

【 0 1 5 0 】

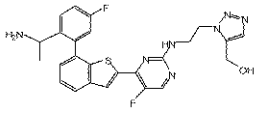
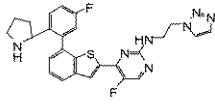
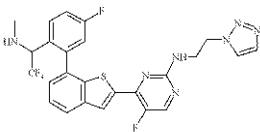
【表 2 6 - 2】

54		(R)-N-(2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	492	キラルな中間体から
55		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチル-アミノ)シクロプロピル)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	504	
56		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-シクロブチル)-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	504	
57		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-エチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	478	

【表 2 6 - 3】

58		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-プロピル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	492	
59		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	474	
60		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2-アミン	488	
61		4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-N-(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)ピリミジン-2-アミン	492	

【表 2 6 - 4】

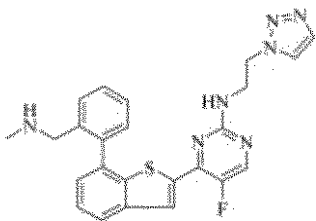
62		(1-(2-(4-(7-(2-(1-アミノ-エチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル-アミノ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メタノール	508	
63		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(ピロリジン-2-イル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	504	
64		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	546	

【 0 1 5 3】

(実施例 6 5)

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

【化 9】



2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル } - ベンズアルデヒド (8 0 0 m g 、 1 . 8 m m o l) 、 シアノ水素化ホウ素 (シリカ担持、 1 m m o l / g 、 2 . 7 g 、 2 . 7 m m o l) 、 トリメチル酢酸 (0 . 5 5 g 、 4 . 7 m m o l) 、 およびモノ - メチルアミン (0 . 4 2 g 、 5 . 4 m m o l) を 1 2 m L のジオキサン中で混合した。この反応混合物を、マイクロ波反応器中で、 1 0 0 で 2 0 分間加熱した。それを室温まで冷却した。クロロホルム / I P A (3 : 1 、 体積 / 体積) 5 0 m L で希釈

10

20

30

40

50

した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィ〔クロロホルム／メタノール／水酸化アンモニウム（35％水溶液）、7／3／0.05〕によって精製し、標記の化合物を得た（425mg、38％）。MS（ES） m/z 460 $[M+1]^+$ 。

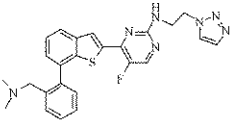
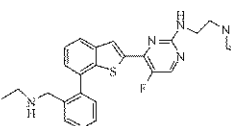
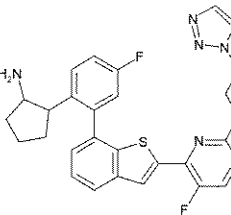
【0154】

N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(2-((メチルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミンについて記載した手順と同様の手順を用いて、対応するベンズアルデヒドまたはケトンから以下の実施例を調製した。

【0155】

10

【表27-1】

実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) m/z $[M+1]^+$	備考
66		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-((ジ-メチルアミノ)メチル)-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	474	Si-CNH を使用した
67		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(エチル-アミノ)メチル)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	474	Si-CNH を使用した
68		N-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(2-アミノ-シクロペンチル)-5-フルオロ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	518	

20

30

40

【0156】

10

20

30

2 - ((1 - (2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - 4 - フルオロフェニル) エチル) (メチル) アミノ) エタノール

CCN(C)CCOc1ccc(cc1F)c2cc3ccccc3sc2-c4nc5c(ncn5CCn6cncn6)c(F)c4

40

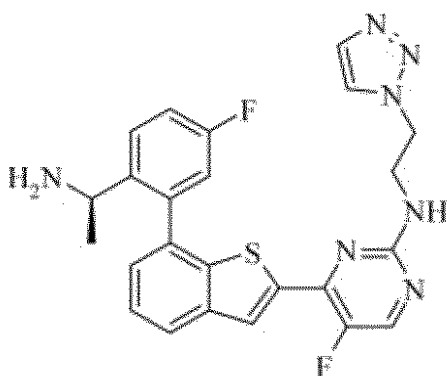
た。2 - (メチルアミノ)エタノール (0.157 g、2.1 mmol) およびシリカ担持シアノ水素化ホウ素 (0.138 g、0.131 mmol) を加えた。この反応混合物を、マイクロ波反応器中で、160 °C で4時間加熱した。粗製反応混合物を強力カチオン交換 (SCX) (10 g) カラムに注ぎ込んだ。2 N メタノール性アンモニア (40 mL) で溶出し、濃縮した。残渣を、順相クロマトグラフィ (12 g のシリカカラム上で、25 mL / 分で25分間の0 - 100 % のB、溶媒A : DCM、溶媒B : DCM中10 % の2 N メタノール性アンモニア) によって精製し、標記の化合物を得た (41 mg、36 %)。MS (ES) m/z 536 $[M+1]^+$ 。

【0158】

(実施例73)

(R) - N - (2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)エチル) - 4 - (7 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミン

【化11】



ラセミの (4 - { 7 - [2 - (1 - アミノ - エチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル } - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル) - (2 - [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミン (180 mg) を、キラルクロマトグラフィ (キラルセル (登録商標) OD - H カラム : 移動相、CO₂ 中の40 % メタノール、0.2 % イソプロピルアミン ; 流量 5 mL / 分 ; 検出、225 nm) によって分離し、標記の化合物を得た (61 mg、33 %)。MS (ES) m/z 478 $[M+1]^+$ 。あるいは、キラルHPLC キラルパック (Chiralpak) (登録商標) AS - H カラム (100 % MeOH / 0.02 % ジメチルエチルアミン (DMEA) / CO₂、5 mL / 分、225 nm) を使用した。キラリティを、振動円二色性 (VCD) 分光法によって決定した。

【0159】

上に列挙した方法と同様のキラルクロマトグラフィによる方法を利用することにより、以下の実施例を、そのラセミ体から分離した。

【0160】

10

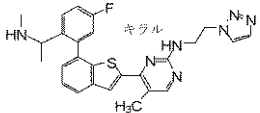
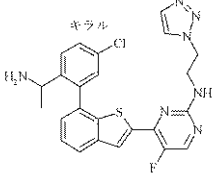
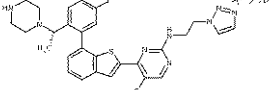
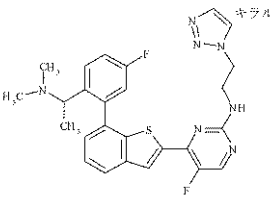
20

30

【表 28 - 1】

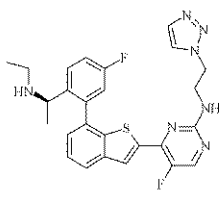
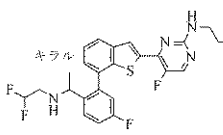
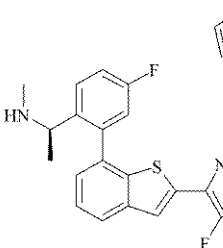
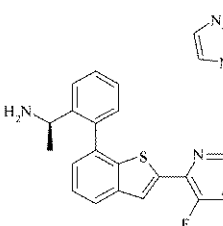
実施例	化合物の構造	化合物名	MS (ES) m/z [M+1] ⁺	備考
74		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-アミノエチル)-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	492	キラルパック（登録商標） AS-H
75		(<i>S</i>)-1-(2-(4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メタノール	508	キラルセル（登録商標） OD-H
76		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-プロピル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	492	キラルパック（登録商標） AS-H, 第1の画分
77		<i>N</i> -(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	474	キラルOJ-H, 第1の画分

【表 28 - 2】

78		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2-アミン	488	キラル OJ-H, 第 1の画分	10
79		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	494	キラルパ ック(登録 商標) AD-H 第1の画 分	20
80		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(ピペラジン-1-イル)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	547	キラルパ ック(登録 商標) AD-H	30
81		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-(ジメチルアミノ)エチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	506	キラルパ ック(登録 商標) AD-H	40

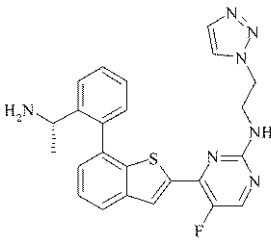
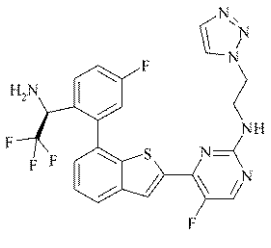
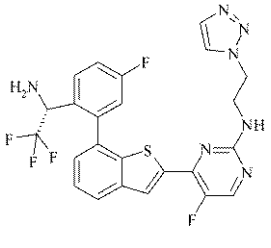
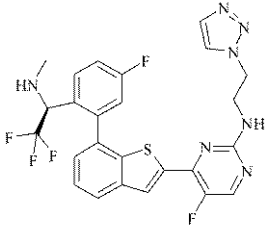
【0162】

【表 28 - 3】

82		(S)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-(エチルアミノ)エチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	506	キララルパック (登録商標) AD-H	10
83		N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-(2,2- ジフルオロエチルアミノ)エチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	542	キララルパック (登録商標) AS-H 第 2 の 画 分	20
84		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(1-(メチルアミノ)エチル)-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	492	キララルパック (登録商標) AD-H	30
85		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)フェニル)-ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	460	キララルセル (登録商標) OD-H カラム	40

【 0 1 6 3 】

【表 28 - 4】

86		(S)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	460	キラルセル (登録商標) OD-H
87		(S)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロ-エチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	532	キラルパック (登録商標) AD-H
88		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロ-エチル)-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-アミン	532	キラルパック (登録商標) AD-H
89		(S)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-(メチル-アミノ)エチル)フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-ピリミジン-2-アミン	546	キラル OJ-H

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

【表 28 - 5】

90		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノ-2-メチルプロピル)-5-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-2-アミン	506	キラルパック (登録商標) AS-H
91		(R)-N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-4-(7-(2-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	460	キラルセル (登録商標) OJ-H
92		(N-(2-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)エチル)-5-フルオロ-4-(7-(5-フルオロ-2-(ピロリジン-2-イル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	504	キラルセル (登録商標) OJ-H 第 1 の画分
	* この表中のいくつかの鏡像異性体の絶対配置は決定していない。	*例えば、鏡像異性体実施例 76-79、83、および 92 は、保持時間、すなわちカラムから溶出する第 1 の画分または第 2 の画分によって特定している。		

【 0 1 6 5 】

(実施例 9 3)

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - (7 - (2 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミン

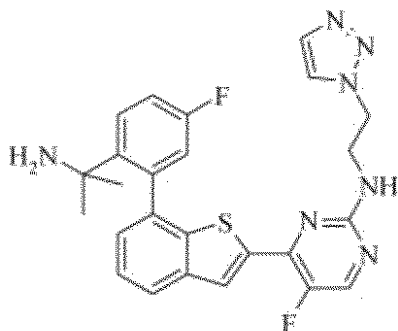
10

20

30

40

【化 1 2】



10

エタノール (10 mL) 中の N - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) ホルムアミド (120 mg、231 μmol) および水酸化ナトリウム (5 N、10 mL、50 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。この混合物を氷水で希釈し、クロロホルム / IPA (3 / 1、100 mL) で抽出した。この有機層を水 / 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。この粗生成物を FCC (勾配として、DCM からクロロホルム / メタノール / 水酸化アンモニウム 7 / 3 / 0 . 05) によって精製し、標記の化合物を灰色固体として得た (82 mg、75 %)。MS (ES) m / z 492 [M + 1] ⁺。

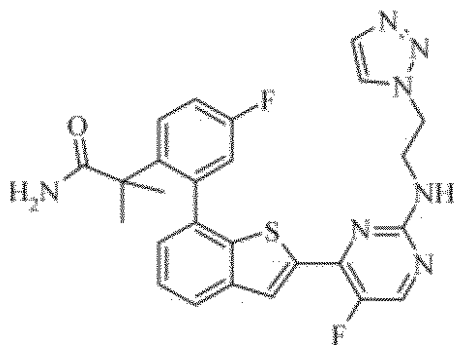
20

【 0 1 6 6 】

(実施例 9 4)

2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド

【化 1 3】



30

過酸化水素を、10 mL のエタノール中の 2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル (140 mg、279 μmol)、1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサオキサシクロオクタデカン (14 mg、1 重量 %)、および炭酸ナトリウム (1 M、5 mL、5 mmol) の攪拌溶液に滴下した。この混合物を室温で 48 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を FCC (溶離液として、DCM 中の 10 % メタノール) によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た (110 mg、76 %)。MS (ES) m / z 520 [M + 1] ⁺。

40

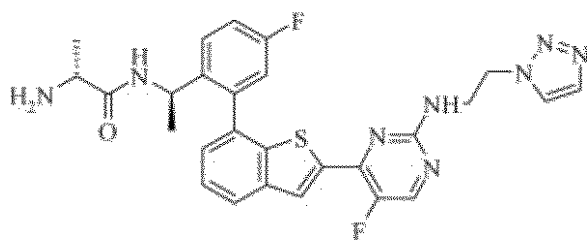
【 0 1 6 7 】

(実施例 9 5)

(R) - N - ((R) - 1 - (2 - (2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ

50

ール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ[b] チ
 オフェン - 7 - イル) - 4 - フルオロフェニル) エチル) - 2 - アミノプロパンアミド
 【化 1 4】



10

{ 1 - [1 - (4 - フルオロ - 2 - { 2 - [5 - フルオロ - 2 - (2 - [1 , 2 , 3]
 トリアゾール - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゾ[b] チオ
 フェン - 7 - イル} - フェニル) - エチルカルバモイル] - エチル} - カルバミン酸 9
 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (1 2 9 m g 、 1 6 7 μ m o l) をピペリジン
 (5 m L) に溶解した。この混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、クロロホルム / I P A (3
 / 1 、 1 0 0 m L) で希釈した。この有機層を水 / 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、
 硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を F C C (勾配として、D C M 中
 の 1 0 % メタノールからクロロホルム / メタノール / 水酸化アンモニウム (7 / 3 / 0
 . 0 5)) によって精製し、標記の化合物を黄色固体として得た (7 2 m g 、 7 8 %) 。
 M S (E S) m / z 5 4 9 [M + 1] ⁺。

20

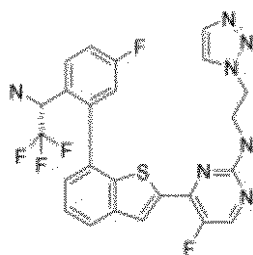
【 0 1 6 8 】

(実施例 9 6)

実施例 8 8 のキラル合成

(R) - N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - フルオロベンジル)
 ベンゾ[b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミン

【化 1 5】



30

A . (S , E) - N - (1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) エチリデン) -
 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

(S) - (-) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (1 5 g 、 7 3 . 8 9 m
 m o l) を、1 , 2 - ジクロロエタン (5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンズ
 アルデヒド (9 . 8 5 g 、 8 1 . 2 8 m m o l) の攪拌混合物に室温に加えた。次いで、
 T i (O E t) ₄ (2 5 . 2 8 g 、 4 . 7 8 m o l) をこの混合物に加え、室温で一晩攪
 拌した。この反応液を氷 / 水浴中で冷却し、水で希釈した。この反応混合物を 1 / 2 イン
 チ (約 1 . 3 c m) のセライトのパッド上で濾過し、濾過された物質をジクロロメタン (4 × 1 5 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、水層を 1 5 0 m L の D C M で洗浄した。
 有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサンから 8
 : 2 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィによって精製した。所望
 の画分を集め、濃縮し、生成物を非常に淡い黄色油状物として得た (2 1 . 5 g 、 9 5 %
) 。 G C M S m / z 3 0 5 [M] ⁺。

40

50

【0169】

B. (S) - N - ((R) - 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

テトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリケート (29 . 8 g、55 . 19 mmol) を、THF 中の (S , E) - N - (1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (13 g、42 . 46 mmol) の攪拌混合物に加えた。この混合物を約 - 60 °C まで冷却し、(トリフルオロメチル)トリメチルシランを約 10 分間にわたって加えた。- 55 °C まで加温し、2 時間攪拌した。0 °C まで加温を続けた。この混合物を再度 - 30 °C まで冷却し、飽和 NH₄Cl (150 mL) でクエンチした。生成物を酢酸エチル (2 × 200 mL) の中に抽出した。抽出液を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この物質を、700 g シリカ上で 8 : 2 ~ 1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出して粗生成物へと精製した。この物質を結晶化させ、長い針状晶を得た (9 . 7 g、91%)。MS (ES) m/z 377 [M + 1]⁺。

10

【0170】

C. (S) - N - ((R) - 1 - (2 - ((2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) メチル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 4 - (7 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 7 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミンについて記載した手順と同様の手順を用いて、標記の化合物を調製した。

20

【0171】

D. (R) - N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 4 - (7 - (2 - (1 - アミノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 - フルオロベンジル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - アミン

メタノール (100 mL) 中の (S) - N - ((R) - 1 - (2 - ((2 - (2 - (2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 7 - イル) メチル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (10 . 5 g、16 . 52 mmol) および HCl (16 . 52 mL、66 . 07 mmol、ジオキサン溶液) の混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、NaOH (1 N) で希釈した。生成物を酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。この有機層を 1 : 1 水 / 飽和塩化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この物質を加熱しながら DCM / ヘキサンに溶解し、冷却して、3 時間この物質を凝固させた。固体を濾過し、標記の化合物を得た (8 . 1 g の黄褐色固体、92%)。MS (ES) m/z 546 [M + 1]⁺。

30

【0172】

Plk1 は、多くのヒトの腫瘍、例えば非小細胞性肺癌、口咽頭癌、食道癌、胃癌、メラノーマ、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、グリア芽細胞腫、乳頭状癌、膵臓癌、前立腺癌、肝芽腫および非ホジキンリンパ腫などで発現することが示されている。さらに、Plk1 の発現は、非小細胞性肺癌、口咽頭癌、食道癌、メラノーマ、結腸直腸癌、肝芽腫および非ホジキンリンパ腫において予後的意義を有する (Streibhardt、K. および A. Ullrich、Nature Reviews Cancer 6 (4) : 321 - 330 (2006))。Plk1 でリン酸化された基質は、中心体の成熟、有糸分裂への進入、姉妹染色体分離および細胞質分裂を調和させることにより、有糸分裂の進行を調節する [Eckerdt F、Streibhardt K、Cancer Research 66 (14) : 6895 - 8、2006 ; Streibhardt および Ullrich 2006 ; van de Weerd、B. C. および R. H. M

40

50

edema. Cell Cycle 5(8):853-64(2006)]. 抗体注入(antibody injection)、ドミナントネガティブなPlk1の発現、およびアンチセンスmRNA還元を用いてPlk1機能を阻害すると、単極性紡錘体および後期停止(anaphase arrest)が生成され、腫瘍細胞株における有糸分裂細胞死に至るが、しかし正常な形質転換されていない初代細胞株においては、可逆的なG2停止が導かれる。

【0173】

加えて、Plkは横紋筋肉腫様腫瘍(rhabdoid tumor)の治療に有用である可能性があることが報告されている(Morozov Aら、Clinical Cancer Research. 13(16):4721-30、(2007年8月15日))。

10

【0174】

BI-2536は、HCT116、A549およびNCIH460マウスの異種移植片を使用する前臨床モデルにおいて活性を示した(Baum、A.、P. Garin-Chesaら(2006). #C191 In vivo activity of BI-2536, a potent and selective inhibitor of the mitotic kinase PLK1, in a range of cancer xenografts. AACR-NCI-EORTC International Conference on 'Molecular Targets and Cancer Therapeutics」、ペンシルベニア州、フィラデルフィア)。

20

【0175】

以下のアッセイの結果は、本発明の化合物が抗癌剤として有用であるという証拠を示す。本願明細書に記載する実施例の化合物のうちのあるものは、ラセミ混合物である。これらの化合物は、ラセミ混合物として、および/または個々の鏡像異性体として試験した。少なくとも1種の鏡像異性体またはラセミ体が、以下のアッセイ基準を満たす。

【0176】

(Plk1の発現および精製)

ヒトPlk1 cDNAは、その末端の1つにHis₆タグ(C末端のFLAG-His₆タグなど)を発現するポリヌクレオチド配列を直接連結することができ、適切な発現ベクター(pFastBac(登録商標)ベクター(インビトロジェン(Invitrogen))などに挿入することができ、適切な系(xPlk1についてYue-Wei Qianら、Science、282、1701(1998))によって報告されているものに類似のバキュロウイルスなどにトランスフェクトすることができる。ウイルス発現系を使用する場合、そのウイルス(例えば、Plk1-Flag-His₆タグポリヌクレオチド構築物を保有するバキュロウイルス)を、適切な宿主細胞(Sf9細胞など)の培養物の中に感染させる。十分な量のPlk1-Flag-His₆タグ融合タンパク質が発現されたとき、例えば、感染後約46時間目に、その培養物をオカダ酸(0.1 μM)で、十分な時間(例えば、3時間)処理するべきである。Plk1-Flag-His₆タグ融合物を、金属親和性樹脂(タロン(TALON)(登録商標)など)を用い、当該技術分野で周知の方法を使用して、細胞ペレットから精製する。精製したPlk1-Flag-His₆タグ融合物を、使用するまで、適切な培地(例えば、10 mM HEPES、150 mM NaCl、0.01% トリトン(TRITON)(登録商標)X-100、1 mM ジチオトレイトール(DTT)、10% グリセロール、pH 7.5)中で、小さいアリコートにして-80℃で保存する。精製したPlk1-Flag-His₆タグ融合タンパク質の特性(identity)をMALDI(マトリックス支援レーザー脱離/イオン化)によって確認する。

30

40

【0177】

(GST-Cdc25C(1-206)の発現および精製)

ヒトCdc25C cDNA(これは、任意の適切な供給源から入手してよい)は、任

50

意の好都合な発現系で発現させることができ、その後で Bin Ouyang ら、Oncogene、18、6029-6036 (1999) によって記載されている方法と類似の周知の方法によって精製を行う。1つの便利な系は、pGEX-2Tベクター(アマシヤム(Amersham))を用いて形質転換したE.coli BL21を18で一晚増殖させるステップを含む。このpGEX-2Tベクターには、ヒトCdc25CについてのcDNAが、1mM イソプロピル-D-チオガラクトピラノシドを用いる誘導発現用に遺伝子操作されている。Plk1の基質である発現したGST-Cdc25C(1-206)は、(例えば、グルタチオンセファロース(GLUTATHIONE SEPHAROSE)(登録商標)4Bによって)精製し、適切な溶液(10mM HEPES、100mM NaCl、pH 7.5など)中で、小さいアリコートにして-80

10

【0178】

(Plk1阻害アッセイ)

Plk1キナーゼ反応液は、50mM HEPES、pH 7.3、1.0mM ジチオトレイトール、5.0μM ATP、10mM MgCl₂、0.01% トリトン(登録商標)X-100、0.4μCi ³³P-ATP、および0.06μg/μL GST-Cdc25c(1-206)ペプチドを含有する緩衝液中にPlk1-Flag-His₆タグ融合酵素(0.2ng/μL)を含む。化合物は、DMSO中の10mM ストックとして準備する。10点の濃度-応答曲線を作成するために、化合物を、20% DMSO中で1:3で連続希釈し、その後で化合物の活性を測定するため、反応混合物中で1:5に希釈する(4% 最終DMSO濃度中の20μM~0.001μMの最終濃度)。この反応を室温で60分間実施し、60μLの10.0% H₃PO₄を加えることによりクエンチする。この反応混合物(85μL)を30μLの10.0% H₃PO₄で予め濡らした96ウェルのホスホセルロースフィルタープレートに移し、室温で20-30分間インキュベートし、次いで0.5% H₃PO₄で3回洗浄する。ウェルを乾燥させた後、40μLのマイクロシント(MicroScint)TM20(パックカード(Packard))を加え、次いでワラックマイクロベータ(登録商標)ジェット(Wallac MICROBETA(登録商標)Jet)上でカウントする。10点の濃度-応答データからの%阻害値を、例えば、アクティビティベース(ACTIVITY BASE)(商標)ソフトウェア(IDBS)を使用して、4パラメータのロジスティック方程式を使用して、後で分析する。IC₅₀の絶対値を、得られたカーブフィッティングから算出する。すべての例示化合物は、100nM未満のIC₅₀を有し、IC₅₀についての最小有意比(Minimum Significant Ratio、MSR)は3.6であったが、ただし、いずれかのラセミ混合物および/または少なくとも1種の鏡像異性体は100nM未満のIC₅₀を有していた。例えば、実施例57のラセミ体は11nMのIC₅₀を有していた。これは、本発明の化合物が強力なPlk1の阻害剤であることを実証する。

20

30

【0179】

(pHH3(S10)、有糸分裂細胞、およびDNA量アッセイ)

ヒラー細胞を、200細胞/ウェルで96ウェルのベックマンディッキンソン(Beckman Dickinson)のバイオコート(BIOCOAT)(商標)プレートにプレATINGし、MEM(最小必須培地)中で、10% FBS(ウシ胎仔血清)とともに37、5% CO₂で24時間インキュベートする。化合物(0.25% DMSO中)をその培地に加え、0.5μM~0.0098μMの範囲にわたって10点で投与することによって、細胞を処置した。細胞は、その化合物に23時間曝露させた後、例えばプリファー(PREFER)(商標)定着液を用いて30分間定着させ、次いで0.1% トリトン(登録商標)X100を用いて、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液中で15分間浸透させる(permeabilized)。細胞をPBSで3回洗浄し、次いで50μg/mL RNaseで消化する。一次抗体、抗ホスホヒストンH3セリン10を、1% ウシ血清アルブミン(BSA)を含むPBS中1:500で、この細胞に4

40

50

で一晩添加する。3回PBSで洗浄した後、細胞を、アレクサ(Alexa)488で標識した二次抗体とともに室温で1時間インキュベートする。再度、それらをPBSで3回洗浄し、次いで15 μ M ヨウ化プロピジウムを30分間加えて、核を染色する。蛍光プレートを読み出すアキュメンエクスプローラー(ACUMEN EXPLORER)(商標)[ティーティーピーラボテック社(TTP LABTECH LTD)によって製造されている、レーザー走査蛍光マイクロプレート細胞計算器(488nm アルゴンイオンレーザー励起および多数個の光電子増倍管検出を備える)]で走査し、ホスホヒストンH3、DNA量およびDNA縮合によって測定される有糸分裂細胞を測定する。画像分析は、異なる亜群の細胞を同定するために、細胞の蛍光信号に基づいて行う。pHH3(s10)陽性の細胞は、500 - 530 nmの平均強度が閾値を上回ることによって同定する。ヨウ化プロピジウム/DNAに由来する655 - 705 nmの全強度を、個々の細胞(2N~4N由来のDNA量を有する細胞)および細胞周期における亜群(2N細胞、4N細胞)を同定するために使用する。575 - 640 nmのピーク強度を、4N細胞中の有糸分裂細胞を同定するためのマーカーとして使用されるDNA縮合を同定するのに使用する。アッセイ結果は、各同定した亜群の割合(%)、% pHH3、% 2N、% 4N、% 有糸分裂および全細胞数である。EC₅₀は、アクティビティーベース(商標)を使用して、各結果の4パラメータ・ロジスティックへのカーブフィッティングにより決定する。pHH3(s10)、DNA量、および有糸分裂について得られるEC₅₀は、それぞれ、2.6、2.4および2.5の最小有意比(MSR)を有する。例えば、実施例57のラセミ体は、pHH3(s10) EC₅₀ = 37 nM、DNA量 EC₅₀ = 40 nMおよび有糸分裂 EC₅₀ = 36 nMを有する。

10

20

【0180】

(抗増殖性アッセイ)

細胞増殖に対する化合物の効果は、当該技術分野で周知の細胞および細胞増殖法を使用して決定することができる(Robert C. Squatritoら、Gynecological Oncology、58、101 - 105、(1995))。例えば、アメリカ培養細胞系統保存機関(American Type Culture Collection)から入手することができるHCT116細胞を、96ウェルプレートに約2000細胞/ウェルで播種し、そして37℃の調湿したCO₂インキュベーター中で一晩付着させてもよい。20 - 24時間のインキュベーション後、半対数的に連続希釈した化合物を加え、プレートをインキュベーターに戻す。適切な長さの曝露(例えば、72時間)の後、細胞増殖を、周知の方法を使用して見積もる。1つの方法では、10 μ Lのテトラゾリウム塩(アラマールブルー(Alamar Blue)(商標)など)をその細胞プレートに加える。この色素への適切な曝露の後、蛍光(530 nm励起、580 nm発光)を測定する。得られるIC₅₀は、3.1の最小有意比(MSR)を有する。例えば、実施例57のラセミ体は、119 nM(n = 2)の平均IC₅₀を有する。これは、本発明の化合物が、いくつかの種類の癌を含めた増殖性障害の治療において有用であることを実証する。

30

【0181】

本発明の化合物は、好ましくは、種々の経路によって投与される医薬組成物として処方される。もっとも好ましくは、かかる組成物は、経口または静脈内投与用のものである。かかる医薬組成物およびそれらを調製するためのプロセスは、当該技術分野で周知である。例えば、REMYNGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(A. Gennaroら編集、第19版、MacK Publishing Co.、1995)を参照。

40

【0182】

式Iの化合物は、幅広い投薬量範囲にわたって全般的に有効である。例えば、1日あたりの投薬量は、通常、体重1 kgあたり約1 ~ 約10 mg、好ましくは体重1 kgあたり2 ~ 6.5 mgの範囲である。いくつかの例では、上記の範囲の下限未満の投薬量レベルで十分すぎる場合があり、他の場合には、さらにより大きい用量が、まったく有害な副作用

50

用を引き起こさずに用いられてもよく、それゆえ、上記の投薬量範囲は本発明の範囲を決して限定しようと意図されたものではない。実際に投与される上記化合物の量は治療すべき病状、選択した投与経路、投与される実際の化合物（１種または複数種）、個々の患者の年齢、体重、および応答、ならびにその患者の症状の重症度を含めた関連する状況を考慮して医師によって決定されることは、理解されるであろう。

フロントページの続き

- (72)発明者 ハロルド・バーンズ・ブルックス
アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州カーメル、サファイア・ドライブ 5 1 5 番
- (72)発明者 ジョイス・ゼット・クリッチ
アメリカ合衆国 4 6 2 4 0 インディアナ州インディアナポリス、メリディアン・スクエア・ドライブ 8 6 5 7 番
- (72)発明者 ジェームズ・ロバート・ヘンリー
アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、エルム・リッジ・ドライブ 7 3 0 7 番
- (72)発明者 ホン・フ
アメリカ合衆国 2 7 5 1 4 ノースカロライナ州チャペル・ヒル、ウエストチェスター・ブレイス 1 0 5 番
- (72)発明者 ジャン・デル
アメリカ合衆国 4 6 0 7 4 インディアナ州ウエストフィールド、チャリオット・ウィスパー・ドライブ 1 4 4 3 8 番
- (72)発明者 リ・ホン - ユ
アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、サリバンズ・リッジ 1 2 6 8 番
- (72)発明者 ウィリアム・トーマス・マクミレン
アメリカ合衆国 4 6 0 5 5 インディアナ州マッコーズビル、ノース・ペPPERイール・ウェイ 5 6 0 4 番
- (72)発明者 ジェyson・スコット・ソーヤー
アメリカ合衆国 4 6 2 2 0 インディアナ州インディアナポリス、ノース・ウインスロップ・アベニュー 5 7 1 8 番
- (72)発明者 メリッサ・ケイト・スレイター
アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州カーメル、シート・ドライブ 4 4 1 番
- (72)発明者 ワン・ヤン
アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州カーメル、セニー・レイン 1 1 4 5 6 番

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 6 1 7 2 (W O , A 1)
国際公開第 1 9 8 9 / 0 0 7 5 9 9 (W O , A 2)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 2 8 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 2 7 3 6 4 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 3 5 5 3 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 3 5 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

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