

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-65049

(P2010-65049A)

(43) 公開日 平成22年3月25日(2010.3.25)

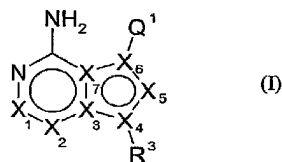
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 K 31/53	
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 210 頁)		

(21) 出願番号	特願2009-255728 (P2009-255728)	(71) 出願人	506330575
(22) 出願日	平成21年11月9日 (2009.11.9)		オーエスアイ・ファーマスーティカルズ・
(62) 分割の表示	特願2008-541334 (P2008-541334)		インコーポレーテッド
原出願日	平成18年11月15日 (2006.11.15)		アメリカ合衆国、ニューヨーク・1 1 7 4
(31) 優先権主張番号	60/737, 581		7, メルビル, パインローン・ロード・4
(32) 優先日	平成17年11月17日 (2005.11.17)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/854, 247	(74) 代理人	100140523
(32) 優先日	平成18年10月25日 (2006.10.25)		弁理士 渡邊 千尋
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 縮合2環系mTOR阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌患者を治療するためにmTOR阻害機能を呈する新規化合物の提供。

【解決手段】 式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中X₁がCHで、X₂、X₃およびX₅がNで、X₄、X₆およびX₇がCであり、Q₁は任意に置換されたインドリルであり、R₃はシクロヘキサンカルボキシル酸である化合物。

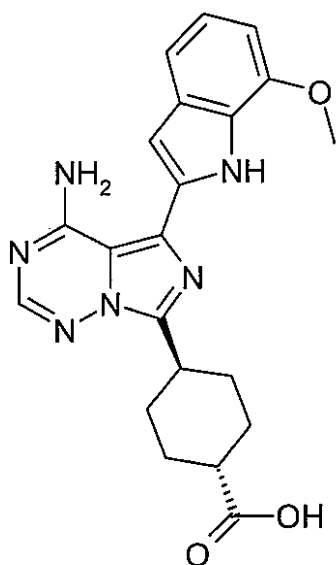
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式：

【化 1】



10

20

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、哺乳類のラパマイシン標的タンパク質（mTOR）キナーゼ（FRAP、RAFT、FAPT、SEPとしても知られる）の阻害剤である3環系化合物に関する。具体的には、本発明は癌治療に有益であるmTOR阻害剤である縮合2環系化合物に関する。

【0002】

国際特許公開第WO 2001 019828号は、タンパク質キナーゼ阻害剤としての複素芳香族アミンの製剤を開示している。国際特許公開第WO 2005/047289は、癌治療に有益なピロロピリミジン化合物を開示している。Bergstromら（J. Org. Chem.、56：5598-5602（1991））は、ジスルフィドおよび水銀ヌクレオシドからのC-5ピリミジンヌクレオシドチオエーテルのパラジウム介在合成を開示する。

30

【0003】

高レベルの無調節mTOR活性は、結節性硬化症症候群、PTEN関連過誤腫症候群およびポイツ・ジェガース症候群を含む、種々のヒト癌およびいくつかの過誤腫症候群に関連するとされてきた。ラパマイシンアナログはmTORキナーゼ阻害剤として癌治療の臨床開発段階にあるが、CCI-779の臨床結果は乳癌および腎臓癌患者の間である程度の効果しか表していない。これはおそらく、ラパマイシンがrapTOR-mTOR複合体（mTORC1）を通してmTORの機能を部分的に阻害するためである。乳癌患者の2/3および腎臓癌患者の1/2はラパマイシン治療に耐性を持つことが明らかにされている。ラパマイシン依存的にPKアクチン細胞骨格構築の調節に重要な働きをするPKCαの細胞生存および改変の調節に重要な働きをするリン酸化AKT（S473）に關与するriCTOR-mTOR複合体（mTORC2）の発見により、mTOR活性の抑制は、幅広い抗腫瘍活性とさらに優れた効能の実現に重要である。従って、mTORC1およびmTORC2を阻害するmTORキナーゼの直接阻害剤となる新種の化合物を開発することが望ましい。

40

【0004】

50

マクロライド抗生物質であるラパマイシンは、生体外および生体内で特にmTORキナーゼ活性を阻害することが複数の研究で発表されている。ラパマイシンがmTOR機能を阻害する正確なメカニズムは解読されていないが、ラパマイシンはまずFKBP12 (FK506結合タンパク質)そしてmTORのFRBDメインに結合し、構造変化を誘発することで基質結合を阻害するmTOR活性を抑制することが知られている。形質導入および癌におけるmTORの役割を示すために、ラパマイシンは前臨床試験で特定mTOR阻害剤として広く使用されている。ラパマイシンは、NCIスクリーニングプログラムで重大な抗癌活性が観察されているが、安定性および溶解性の問題により癌治療薬として開発されてこなかった。しかし、優れた溶解性および安定性を有するラパマイシンアナログが合成されることで、CCI-779、RAD001およびAP23573を用いた臨床試験が実施された。最新のラパマイシンアナログであるCCI-779は、乳癌、腎癌肉腫およびマントル細胞リンパ腫の第2相臨床試験において適度な抗癌活性を示した。

10

【0005】

Tor遺伝子は当初薬剤ラパマイシンの標的タンパク質として酵母内で確認された。構造および機能的に保存された哺乳類の酵母TOR対応物であるmTORが後に発見された。mTORは、セリンまたはトレオニン残基のリン酸化ホスホイノシチド、リン酸化タンパク質であるよりは、ホスホイノシチドキナーゼ関連キナーゼ (PTKK) ファミリーの1つである。遺伝子研究によって、mTORはショウジョウバエ、線虫および哺乳類の細胞成長および発達に不可欠であり、mTORをコードする遺伝子の破壊は全ての生物において致命的であることが明らかになっている。mTORは細胞成長、拡散および代謝において中心的な役割を持つことがいくつかの研究で示唆されている。mTORは、翻訳、転写、mRNA代謝回転、タンパク質安定性、アクチン細胞骨格構築および自食作用を含む様々な細胞の機能を調節する。哺乳類細胞には2種のmTOR複合体がある。mTOR複合体I (mTORC1)はrapTOR-mTOR複合体であり、ラパマイシン感受性様式で細胞成長を調節する一方、mTOR複合体II (mTORC2)はriCTOR-mTOR複合体であり、ラパマイシン非感受性様式で細胞骨格構築を調節する。

20

【0006】

哺乳類細胞でmTORが有する最も特徴的な機能は、翻訳の調節である。最も広く研究されているmTORの基質であるリボソームS6キナーゼ (S6K)および真核細胞開始因子4E結合タンパク質1 (4E-BP1)は、タンパク質翻訳の主要な調節因子である。S6Kは哺乳類細胞において主要なリボソームタンパク質キナーゼである。S6KによるS6タンパク質のリン酸化はピリミジンモチーフの束を含むmRNAを選択的に翻訳し、これらのmRNAはリボソームタンパク質やその他の翻訳調節因子をコード化する。従って、S6Kは全体的に細胞の翻訳能力を向上させる。もう一つの特徴的なmTOR標的、4E-BP1は、真核細胞mRNAの5'末端キャップを認識し、真核細胞翻訳開始因子4E (eIF4E)を結合および阻害することで翻訳抑制因子の働きをする。mTORによる4E-BP1のリン酸化によりeIF4Eから4E-BP1が分離するため、eIF4E依存的翻訳開始機構における4E-BP1の阻害効果を緩和する。eIF4Eの過剰発現は、サイクリンD1、c-MycおよびVEGFを含む主要な成長促進タンパク質の翻訳を増加することで、細胞成長を活性させ細胞を形質転換させる。そのため、4E-BP1およびS6KのmTOR依存的調節は、mTORが細胞調節を積極的に調節する1つのメカニズムであると言える。mTORは、細胞成長の調節に関与する細胞外および細胞内信号のうち最も重要な2つの信号、つまり成長因子と栄養素を統合する。インスリンまたはIGF1などの成長因子およびアミノ酸またはグルコースなどの栄養素は、S6Kおよび4E-BP1のリン酸化の増加により見られる通り、mTOR機能を向上させる。ラパマイシンまたは優勢阻害型mTORはこれらの効果を阻害し、mTORが成長因子および栄養素からの信号の調節を統合することが示唆される。

30

40

【0007】

mTORの上流、下流にあるシグナル伝達経路は、乳癌、肺癌、腎臓癌、前立腺癌、血液癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、消化器系癌およびリンパ腫を含む様々な癌において調

50

節を受けない。過剰発現受容体チロシンキナーゼおよび構成的活性化変異受容体を含む腫瘍遺伝子は、P I 3 K 媒介シグナル伝達経路を活性する。ヒト癌におけるその他の P I 3 K-m T O R 経路の変更は、P I 3 K の p 1 1 0 触媒サブユニットの増幅、P T E N ホスファターゼ機能の消失、A K T 2 の増幅、T S C 1 または T S C 2 の変異および e I F 4 E または S 6 K 1 の過剰発現または増幅を含む。T S C 1 または T S C 2 ヘテロ接合性の変異または消失は、結節硬化症 (T S C) 症候群を引き起こすことが多い。T S C 患者は明細胞型悪性腎臓癌を罹患する可能性が高いが、T S C は悪性腫瘍になることはあまりない。T S C の不活性化はそれ自体が悪性腫瘍を引き起こすことはないが、この経路が調節を受けないことで悪性腫瘍を発達させる血管形成に決定的な影響を及ぼす。T S C 2 は、m T O R 依存のおよび非依存の V E G F 生成を調節する。

10

【0008】

アクチン細胞骨格構築の調節に重要な働きをする P K C α の細胞生存および改変の調節に重要な働きをするリン酸化 A K T (S 4 7 3) において、m T O R のラパマイシン依存的機能が最近発見され (m T O R 2)、ラパマイシンによる m T O R 機能の抑制は部分的であると考えられる。従って、m T O R C 1 および m T O R C 2 の機能を完全に阻害する m T O R キナーゼの直接阻害剤の発見が、幅広い抗腫瘍活性とさらに優れた効能を実現するのに必須である。ここに、我々は m T O R キナーゼの直接阻害剤を見出したことについて説明する。これらは乳癌、肺癌、腎臓癌、前立腺癌、血液癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、消化器系癌およびリンパ腫を含む様々な癌、および関節リウマチ、誤腫症候群、移植片拒絶反応、I B D および免疫抑制疾患などの適応症の治療に利用することができる。

20

【0009】

N S C L C 治療における E G F R キナーゼ阻害剤 T a r c e v a (T M) の最近の成功および C M L 治療における G l e e v e c (T M) の以前の成功により、癌の有効な治療方法として選択的キナーゼ阻害剤の開発に期待がかかる。キナーゼ阻害剤を含む抗癌剤はいくつか存在するが、抗癌剤の改良は以前として必要であり、毒性または副作用が軽減された上で優れた選択性や効能を持つ新種の化合物が開発されることが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2001/019828号

30

【特許文献2】国際公開第2005/047289号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】B e r g s t r o m ら (J. O r g. C h e m.、56:5598-5602 (1991))

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

従って、癌患者を治療するために m T O R 阻害機能を呈する化合物を開発することが望ましい。さらに、これらの化合物は例えば P I 3 K、S r c、K D R など他のキナーゼにおいて活性し、乳癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、子宮内膜癌またはその他過誤腫症候群においてさらなる効能を与える。

40

【課題を解決するための手段】

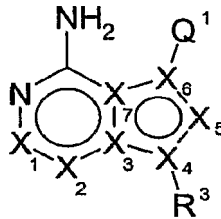
【0013】

(発明の要旨)

式 (I) で示される化合物

【0014】

【化 1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩は、m T O Rの阻害剤であり、癌治療に有益である。

10

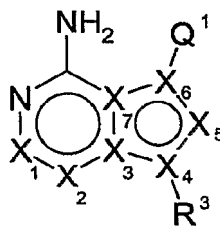
【0015】

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物は式 (I)、で示され、

【0016】

【化 2】



(I)

20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X_1 および X_2 がそれぞれ独立してNまたはC- $(E^1)_{aa}$ であり、

X_5 がN、C- $(E^1)_{aa}$ またはN- $(E^1)_{aa}$ であり、

X_3 、 X_4 、 X_6 および X_7 がそれぞれ独立してNまたはCであり、

X_3 、 X_4 、 X_6 および X_7 の少なくとも1つが独立してNまたはN- $(E^1)_{aa}$ であり、

R^3 は、 C_{0-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、アミノメチルシクロ C_{3-10} アルキル、ビスシクロ C_{5-10} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロビスシクロ C_{5-10} アルキルであって、いずれも1つ以上の独立した G^{11} 置換基で任意に置換され、

30

Q^1 は、 $-A(R^1)_m B(W)_n$ または $-B(G^{11})_n A(Y)_m$ であり、

A および B はそれぞれ、5 および 6 員の芳香族または複素芳香族環であり、共に縮合して9員の複素芳香族系 (5-ベンゾ [b] フリルおよび3-インドリルを除き、ならびに、 X_1 および X_5 がCHであり、 X_3 、 X_6 および X_7 がCでありならびに X_2 および X_4 がNである場合、2-インドリル、2-ベンゾオキサゾール、2-ベンゾチアゾール、2-ベンゾイミダゾリル、4-アミノピロロピリミジン-5-イル、4-アミノピロロピリミジン-6-イル、および7-デアザ-7-アデノシニル誘導体を除く。) を形成し、
または Q^1 は、 $-A(R^1)_m A(Y)_m$ であり、各Aが同じまたは異なる5員芳香族環または複素芳香族環であり、前記2つが縮合して8員複素芳香族系を形成し、

40

R^1 は独立して、水素、 $-N(C_{0-8}$ アルキル) (C_{0-8} アルキル)、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール (任意に1つ以上の R^{31} 基で置換された)、ヘタリール (任意に1つ以上の R^{31} 基で置換された)、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311} S(O)_{0-2} R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311} S(O)_{0-2} NR^{321} R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S(O)_{0-2} NR^{311} R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311} COR^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311} CO_2 R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311} CONR^{311} R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $CONR^{311} R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル

50

ル-CON(R^{3 1 1})S(O)₀₋₂R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-CO₂R^{3 1 1}、
 -C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂R^{3 1 1}、-C₀₋₈アルキル-O-C₁₋₈アルキル、
 -C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルヘテロシクリル、
 -C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルヘタリール、-C₀₋₈アルキルヘタリール、
 -C₀₋₈アルキルヘテロシクリル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルヘタリール、
 C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルヘテロシクリル、-C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルアリール、
 -C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルヘタリール、-C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 1})-C₀₋₈アルキル、
 -C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 1})-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 1})-C₀₋₈アルキルヘテロシクリル、
 -C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 1})-C₀₋₈アルキルアリール、-C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 1})-C₀₋₈アルキルヘタリール、
 -C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}R^{3 2 1}、-C₂₋₈アルケニル、-C₂₋₈アルキニル、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂であり、
 但しQ¹はN-メチル-2-インドリル、N-(フェニルスルホニル)-2-インドリまたはN-tert-ブトキシカルボニルではなく、

Wは独立して、水素、-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール(任意に1つ以上のR^{3 1}基で置換された)、ヘタリール(任意に1つ以上のR^{3 1}基で置換された)、C₁₋₆アルキル、-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 2}S(O)₀₋₂R^{3 2 2}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}CO₂R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-CON(R^{3 1 1})S(O)₀₋₂R^{3 2 1}、
 -C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂NR^{3 1 2}R^{3 2 2}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 2}COR^{3 2 2}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 2}CONR^{3 2 2}R^{3 3 2}、
 -C₀₋₈アルキル-CONR^{3 1 2}R^{3 2 2}、-C₀₋₈アルキル-CO₂R^{3 1 2}、-C₀₋₈アルキルS(O)₀₋₂R^{3 1 2}、
 -C₀₋₈アルキル-O-C₁₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルシクリル、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルヘテロシクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルアリール、-Oアリール、-C₀₋₈アルキル-O-C₀₋₈アルキルヘタリール、-C₀₋₈アルキルアリール、
 -C₀₋₈アルキルヘタリール、-C₀₋₈アルキルヘテロシクリル、-C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキル、
 -C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルヘテロシクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルアリール、-C₀₋₈アルキル-S-C₀₋₈アルキルヘタリール、
 -C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 2})-C₀₋₈アルキル、-C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 2})-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 2})-C₀₋₈アルキルヘテロシクロアルキル、-C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 2})-C₀₋₈アルキルアリール、
 -C₀₋₈アルキル-N(R^{3 1 2})-C₀₋₈アルキルヘタリール、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 2}R^{3 2 2}、
 -C₂₋₈アルケニル、-C₂₋₈アルキニル、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、OCHF₂であり、
 但しQ¹は4-ベンジルオキシ-2-インドリルではなく、

Yは独立して、水素、-N(C₀₋₈アルキル)(C₀₋₈アルキル)、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール(任意に1つ以上のR^{3 1}基で置換された)、ヘタリール(任意に1つ以上のR^{3 1}基で置換された)、C₀₋₆アルキル、-C₀₋₈アルキルC₃₋₈シクロアルキル、
 -C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}S(O)₀₋₂R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}S(O)₀₋₂NR^{3 2 1}R^{3 3 1}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}CO₂R^{3 2 1}、
 -C₀₋₈アルキル-CON(R^{3 1 1})S(O)₀₋₂R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-S(O)₀₋₂NR^{3 1 1}R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}COR^{3 2 1}、
 -C₀₋₈アルキル-NR^{3 1 1}CONR^{3 2 1}R^{3 3 1}、-C₀₋₈アルキル-CONR^{3 1 1}R^{3 2 1}、-C₀₋₈アルキル-CO₂R^{3 1 1}、

10

20

30

40

50

$-C_{0-8}$ アルキル $S(O)_{0-2} R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキルヘテロシクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキルアリール、 $-C_{0-8}$ アルキル- $O-C_{0-8}$ アルキルヘタリール、 $-C_{0-8}$ アルキルアリール、 $-C_{0-8}$ アルキルヘタリール、 $-C_{0-8}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S-C_{0-8}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S-C_{0-8}$ アルキルヘテロシクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S-C_{0-8}$ アルキルアリール、 $-C_{0-8}$ アルキル- $S-C_{0-8}$ アルキルヘタリール、 $-C_{0-8}$ アルキル- $N(R^{311})-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $N(R^{311})-C_{0-8}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $N(R^{311})-C_{0-8}$ アルキルヘテロシクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル- $N(R^{311})-C_{0-8}$ アルキルアリール、 $-C_{0-8}$ アルキル- $N(R^{311})-C_{0-8}$ アルキルヘタリール、 $-C_{0-8}$ アルキル- $NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ であり、但し Q^1 は 2-カルボキシ-5-ベンゾ [b] チオフェニルではなく、

G^{11} は、ハロ、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{312}$ 、 $-NR^{312}R^{322}$ 、 $-C(O)R^{312}$ 、 $-C(O)C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CO_2C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CO_2R^{312}$ 、 $-C(=O)NR^{312}R^{322}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{312}$ 、 $-SO_2NR^{312}R^{322}$ 、 $NR^{312}(C=O)R^{322}$ 、 $NR^{312}C(=O)OR^{322}$ 、 $NR^{312}C(=O)NR^{322}R^{332}$ 、 $NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ 、 $-C(=S)OR^{312}$ 、 $-C(=O)SR^{312}$ 、 $-NR^{312}C(=NR^{322})NR^{332}R^{341}$ 、 $NR^{312}C(=NR^{322})OR^{332}$ 、 $-NR^{312}C(=NR^{322})SR^{332}$ 、 $-OC(=O)OR^{312}$ 、 $-OC(=O)NR^{312}R^{322}$ 、 $-OC(=O)SR^{312}$ 、 $-SC(=O)OR^{312}$ 、 $-SC(=O)NR^{312}R^{322}$ 、 $-P(O)OR^{312}OR^{322}$ 、 C_{1-10} アルキリデン、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{1-10} アルキル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{1-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルキル C_{1-10} アルキル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルケニル C_{1-10} アルキル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルキル C_{2-10} アルケニル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルケニル C_{2-10} アルケニル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルキル C_{2-10} アルケニル、 $-シクロ C_{3-8}$ アルケニル C_{2-10} アルケニル、 $-ヘテロシクリル-C_{0-10}$ アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、またはヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニルであり、いずれも 1 つ以上の独立したハロ、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{313}$ 、 $-NR^{313}R^{323}$ 、 $-C(O)R^{313}$ 、 $-CO_2R^{313}$ 、 $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{313}$ 、 $-SO_2NR^{313}R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ 、 $-NR^{313}S(O)_{0-2}R^{323}$ 、 $-C(=S)OR^{313}$ 、 $-C(=O)SR^{313}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})NR^{333}R^{342}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})OR^{333}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})SR^{333}$ 、 $-OC(=O)OR^{313}$ 、 $-OC(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-OC(=O)SR^{313}$ 、 $-SC(=O)OR^{313}$ 、 $-P(O)OR^{313}OR^{323}$ 、または $-SC(=O)NR^{313}R^{323}$ 置換基で任意に置換され、

また、 G^{11} はアリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、またはヘタリール- C_{2-10} アルケニルであり、ここで結合点は記述の通りの左または右からであり、いずれも 1 つ以上の独立したハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$

10

20

30

40

50

3 、 $-OR^{313}$ 、 $-NR^{313}R^{323}$ 、 $-C(O)R^{313}$ 、 $-CO_2R^{313}$ 、 $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{313}$ 、 $-SO_2NR^{313}R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ 、 $-NR^{313}S(O)_{0-2}R^{323}$ 、 $-C(=S)OR^{313}$ 、 $-C(=O)SR^{313}$ 、 $-NR^{323}C(=NR^{313})NR^{333}R^{342}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})OR^{333}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})SR^{333}$ 、 $-OC(=O)OR^{313}$ 、 $-OC(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-OC(=O)SR^{313}$ 、 $-SC(=O)OR^{313}$ 、 $-P(O)OR^{313}OR^{323}$ または $-SC(O)NR^{313}R^{323}$ で任意に置換され、但し R^3 が4-ピペリジニルの時、 G^{11} は $N-CH_2CO_2H$ ではなく、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{311} 、 R^{321} 、 R^{331} 、 R^{312} 、 R^{322} 、 R^{332} 、 R^{341} 、 R^{313} 、 R^{323} 、 R^{333} および R^{342} は、どの場合にも、独立して、アリール、ヘテロシクリルまたはヘタリール置換基で任意に置換される C_{0-8} アルキル、または1から6の独立したハロ、 $-CON(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-CO(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-OC_{0-8}\text{アルキル}$ 、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘタリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-S(O)_{0-2}$ ヘタリール、 $-S(O)_{0-2}$ ヘテロシクリル、 $-S(O)_{0-2}C_{0-8}\text{アルキル}$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CON(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO_2(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_{1-2}N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-NR^{11}S(O)_{1-2}(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-CON(C_{3-8}\text{シクロアルキル})(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $-CON(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $-N(C_{3-8}\text{シクロアルキル})CON(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{3-8}\text{シクロアルキル})CON(C_{3-8}\text{シクロアルキル})(C_{3-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CON(C_{3-8}\text{シクロアルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO_2(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $-N(C_{3-8}\text{シクロアルキル})CO_2(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $S(O)_{1-2}N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $-NR^{11}S(O)_{1-2}(C_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 CN 、 CF_3 、 OH または任意に置換されたアリール置換基で任意に置換される C_{0-8} アルキルであり、

よって上述のアリール、ヘテロシクリル、ヘタリール、アルキルまたはシクロアルキル基は、任意に独立して、 $-N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{0-6} アルキル、 C_{0-8} アルキルシクリル、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})-S(O)_{0-2}-(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S(O)_{0-2}-N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})CO-N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-CO-N(C_{0-8}\text{アルキル})(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{1-8}\text{アルキル}-CO_2-(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}S(O)_{0-2}-(C_{0-8}\text{アルキル})$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-O-C_{1-8}\text{アルキル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-O-C_{0-8}\text{アルキルシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-O-C_{0-8}\text{アルキルヘテロシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-O-C_{0-8}\text{アルキルアリール}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-O-C_{0-8}\text{アルキルヘタリール}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S-C_{0-8}\text{アルキル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S-C_{0-8}\text{アルキルシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S-C_{0-8}\text{アルキルヘテロシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S-C_{0-8}\text{アルキルアリール}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-S-C_{0-8}\text{アルキルヘタリール}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})-C_{0-8}\text{アルキルシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})-C_{0-8}\text{アルキルヘテロシクリル}$ 、 $-C_{0-8}\text{アルキル}-N(C_{0-8}\text{アルキル})-C_{0-8}\text{アルキルアリール}$

10

20

30

40

50

、 $-C_{0-8}$ アルキル $-N(C_{0-8}$ アルキル) $-C_{0-8}$ アルキルヘタリール、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{0-8}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル $-O-C_{0-8}$ アルキル、 $-C_{0-8}$ アルキル $-N(C_{0-8}$ アルキル) $(C_{0-8}$ アルキル)、 $-C_{0-8}$ アルキル $-S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ アルキル、または 1-4 の独立した C_{0-8} アルキル、シクリル、または置換されたシクリル置換基と任意に置換されたヘテロシクリル、で置換され、

E^1 は、どの場合においても、独立してハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{31})SR^{31}$ 、 $-OC(=O)OR^{31}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{1-10} アルキル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 $-C_{1-10}$ アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、 $-シクロC_{3-8}$ アルキル C_{1-10} アルキル、 $-シクロC_{3-8}$ アルケニル C_{1-10} アルキル、 $-シクロC_{3-8}$ アルキル C_{2-10} アルケニル、 $-シクロC_{3-8}$ アルケニル C_{2-10} アルケニル、 $-シクロC_{3-8}$ アルキル C_{2-10} アルキニル、 $-シクロC_{3-8}$ アルケニル C_{2-10} アルキニル、 $-ヘテロシクリル-C_{0-10}$ アルキル、 $-ヘテロシクリル-C_{2-10}$ アルケニル、または $-ヘテロシクリル-C_{2-10}$ アルキニルであり、いずれも 1 つ以上の独立したハロ、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{31}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 置換基で任意に置換され、

また、 E^1 はどの場合においても独立して、アリール $-C_{0-10}$ アルキル、アリール $-C_{2-10}$ アルケニル、アリール $-C_{2-10}$ アルキニル、ヘタリール $-C_{0-10}$ アルキル、ヘタリール $-C_{2-10}$ アルケニル、またはヘタリール $-C_{2-10}$ アルキニルあり、ここで結合点は記述の通りの左または右からであり、いずれも 1 つ以上の独立したハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{31}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 置換基で任意に置換され、

$-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{311}R^{321}$ 、 $NR^{312}R^{322}$ 、 $-NR^{332}R^{341}$ 、 $-NR^{313}R^{323}$ および $-NR^{323}R^{333}$ の場合、 R^{31} および R^{32} 、 R^{311} および R^{321} 、 R^{312} および R^{322} 、 R^{331} とおよび R^{341} 、 R^{313} および R^{323} ならびに R^{323} および R^{333} のそれぞれは、それらが結合している窒

10

20

30

40

50

素原子とともに任意に 3-10 員飽和環または不飽和環を形成するが、前記環は、どの場合においても独立に、1 つ以上の独立した $-N(C_0-8 \text{ アルキル})(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 $C_0-6 \text{ アルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}C_3-8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}C_0-8 \text{ アルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})S(O)_{0-2}N(C_0-8 \text{ アルキル})(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})CO_2(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-CON((C_0-8 \text{ アルキル}))S(O)_{0-2}(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S(O)_{0-2}N(C_0-8 \text{ アルキル})(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})CO(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})CON(C_0-8 \text{ アルキル})(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-CO_2(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}S(O)_{0-2}(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-O-C_0-8 \text{ アルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-O-C_0-8 \text{ アルキルシクリル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-O-C_0-8 \text{ アルキルヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-O-C_0-8 \text{ アルキルアリール}$ 、 $-O \text{ アリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-O-C_0-8 \text{ アルキルヘタリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S-C_0-8 \text{ アルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S-C_0-8 \text{ アルキル}C_3-8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S-C_0-8 \text{ アルキルヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S-C_0-8 \text{ アルキルアリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-S-C_0-8 \text{ アルキルヘタリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})-C_0-8 \text{ アルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})-C_0-8 \text{ アルキル}C_3-8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})-C_0-8 \text{ アルキルヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})-C_0-8 \text{ アルキルアリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})-C_0-8 \text{ アルキルヘタリール}$ 、 $-C_0-8 \text{ アルキル}-N(C_0-8 \text{ アルキル})(C_0-8 \text{ アルキル})$ 、 $C_2-8 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-8 \text{ アルキニル}$ 、 NO_2 、 CN_2 、 CF_3 、 OCF_3 、または CHF_2 置換基と任意に置換され、前記環はそれぞれの場合において独立して、窒素以外の 1 つ以上のヘテロ原子を任意に含み、

m が、0、1、2 または 3 であり、

n が、0、1、2、3 または 4 であり、

a a は 0 または 1 であり、ならびに、

式 I はトランス-4-[8-アミノ-1-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロヘキサカルボキシル酸、cis-3-[8-アミノ-1-(7-クロロ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロブタンカルボキシル酸、トランス-4-{8-アミノ-1-[7-(3-イソプロピル)フェニル-1H-インドール-2-イル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル}シクロヘキサカルボキシル酸、またはトランス-4-{8-アミノ-1-[7-(2,5-dクロロ)フェニル-1H-インドール-2-イル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル}シクロヘキサカルボキシル酸ではないことを条件とする、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0017】

本発明の 1 つの態様によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C で、その他の値は式 I について上述してあるものである。

【0018】

本発明のこの態様の 1 つの実施形態によれば、化合物は式 I に示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は $A(R^1)_m B(W)_n$ であり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明のこの態様の別の実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は $-B(G^{11})_n A(Y)_m$ であり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0020】

本発明のこの態様のまた別の実施形態によれば、化合物は式 I に示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたインドリルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0021】

本発明のこの態様のさらに別の実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたベンゾチエニルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0022】

本発明のこの態様の 1 つの実施形態によれば、化合物は式 I に示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたベンゾイミダゾリルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0023】

本発明のこの態様の別の実施形態によれば、化合物は式 I に示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 および X_2 が CH で、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたベンゾオキサゾリルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0024】

本発明の 2 つ目の態様によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 が CH で、 X_2 、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、その他の値は式 I に上述してあるものである。

【0025】

本発明の前記 2 つ目の態様の 1 つの実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 が CH で、 X_2 、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は $-A(R^1)_m B(W)_n$ であり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0026】

本発明の前記 2 つ目の態様の別の実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 が CH で、 X_2 、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は $-B(G^{11})_n A(Y)_m$ であり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0027】

本発明の前記 2 つ目の態様のまた別の実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 が CH で、 X_2 、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたインドリルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0028】

本発明の前記 2 つ目の態様のさらに別の実施形態によれば、化合物は式 I に示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 が CH で、 X_2 、 X_3 および X_5 が N で、 X_4 、 X_6 および X_7 が C であり、 Q^1 は任意に置換されたベンゾイミダゾリルであり、かつその他の値は式 I に上述してあるものである。

【0029】

本発明の前記 2 つ目の態様の別の実施形態によれば、化合物は式 I で示され、またはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 がCHで、 X_2 、 X_3 および X_5 がNで、 X_4 、 X_6 および X_7 がCであり、 Q^1 は任意に置換されたベンゾオキサゾリルであり、かつその他の値は式Iに上述してあるものである。

【0030】

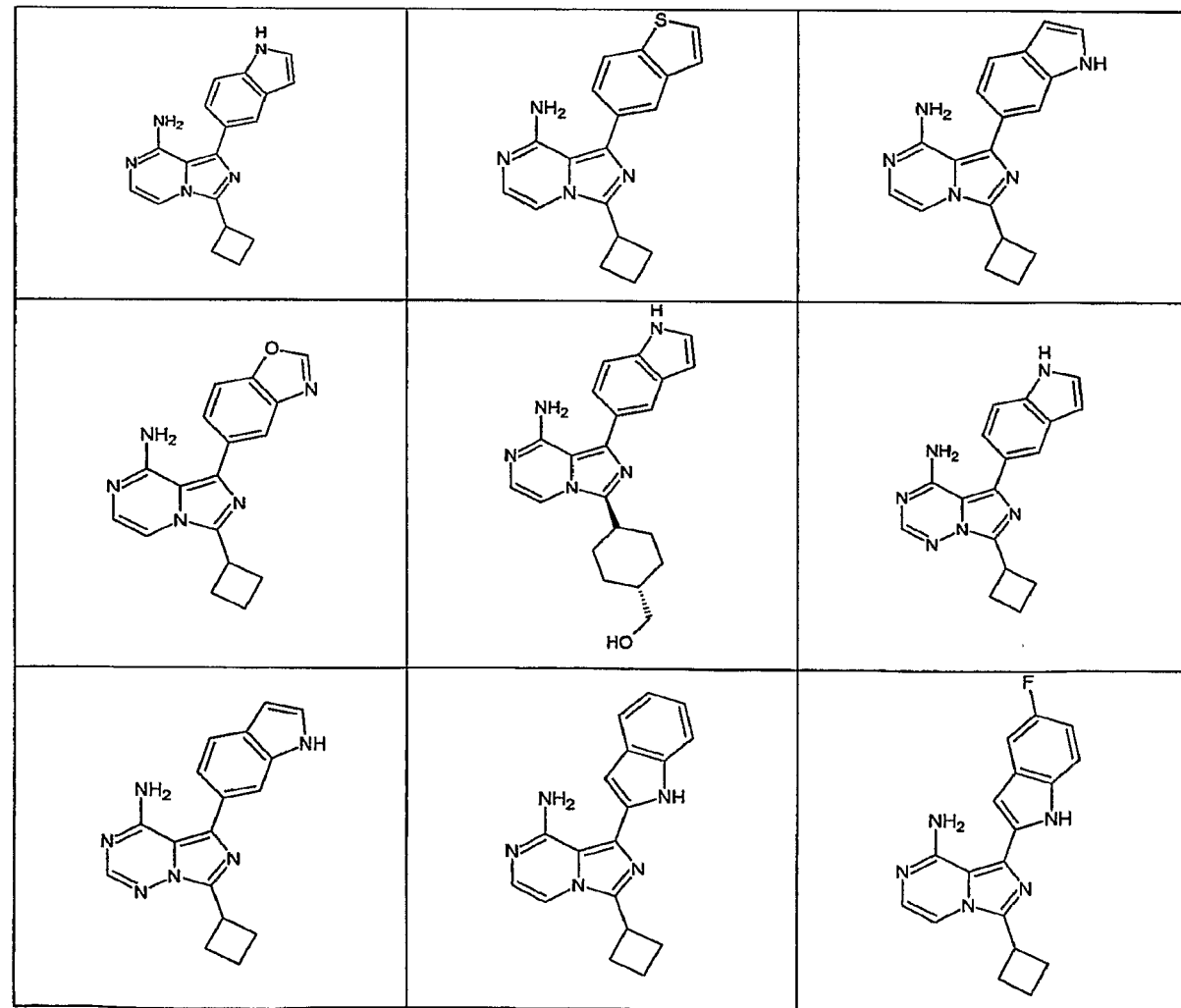
本発明の前記2つ目の態様のさらにまた別の実施形態によれば、化合物は式Iで示され、またはその薬学的に許容される塩であり、式中 X_1 がCHで、 X_2 、 X_3 および X_5 がNで、 X_4 、 X_6 および X_7 がCであり、 Q^1 は任意に置換されたベンズチエニルであり、かつその他の値は式Iに上述してあるものである。

【0031】

本発明は、以下の化合物、

【0032】

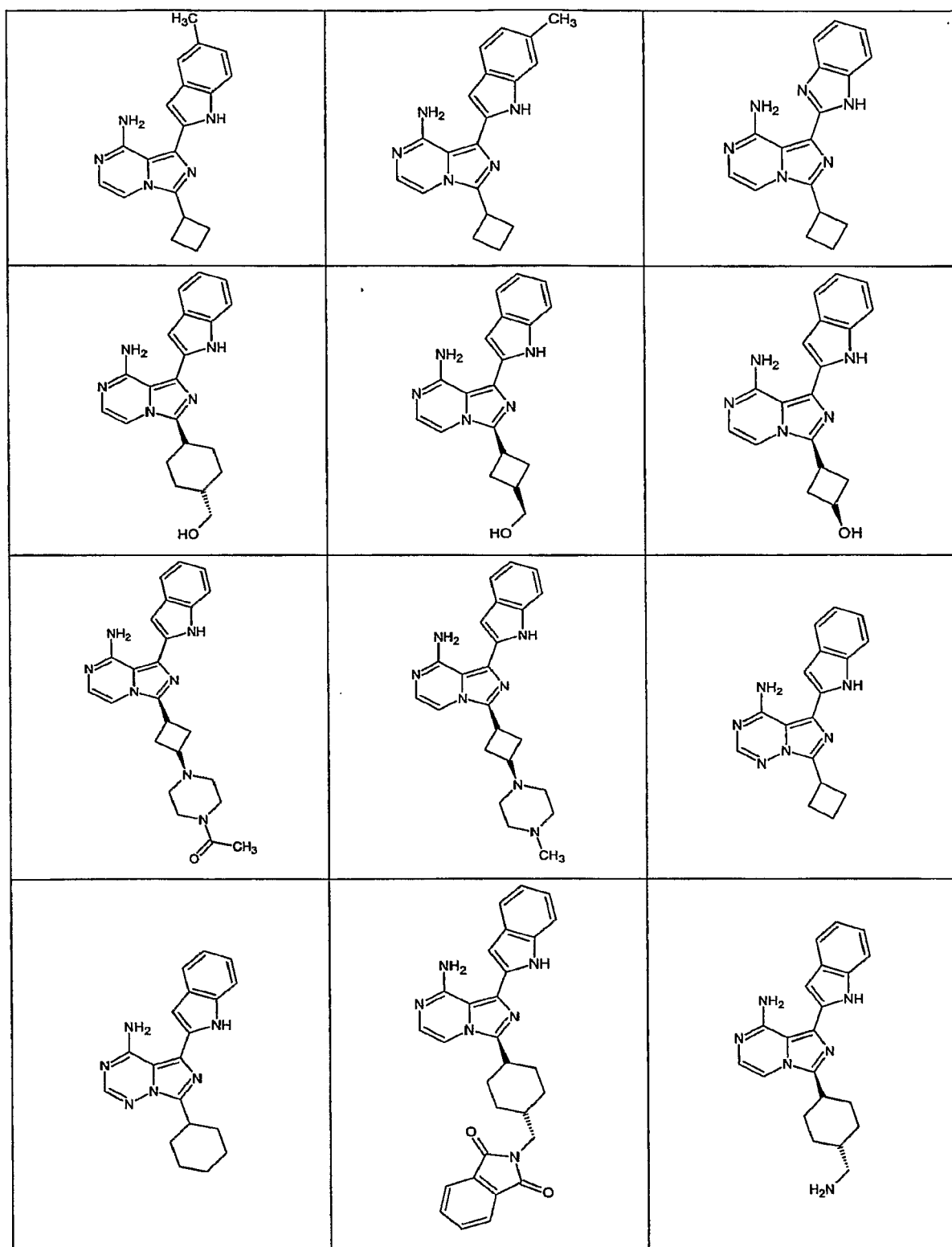
【化3】



10

20

30

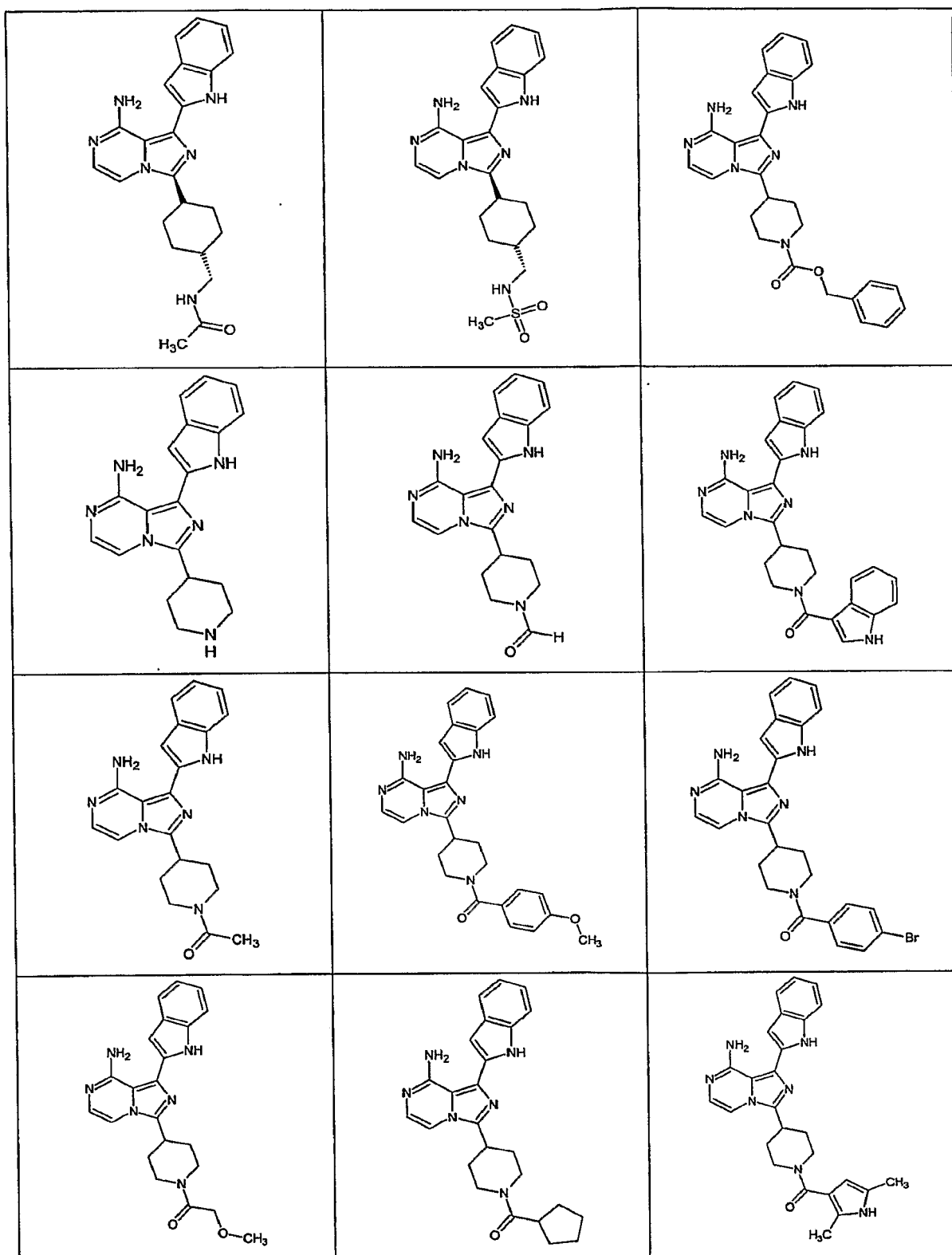


10

20

30

40

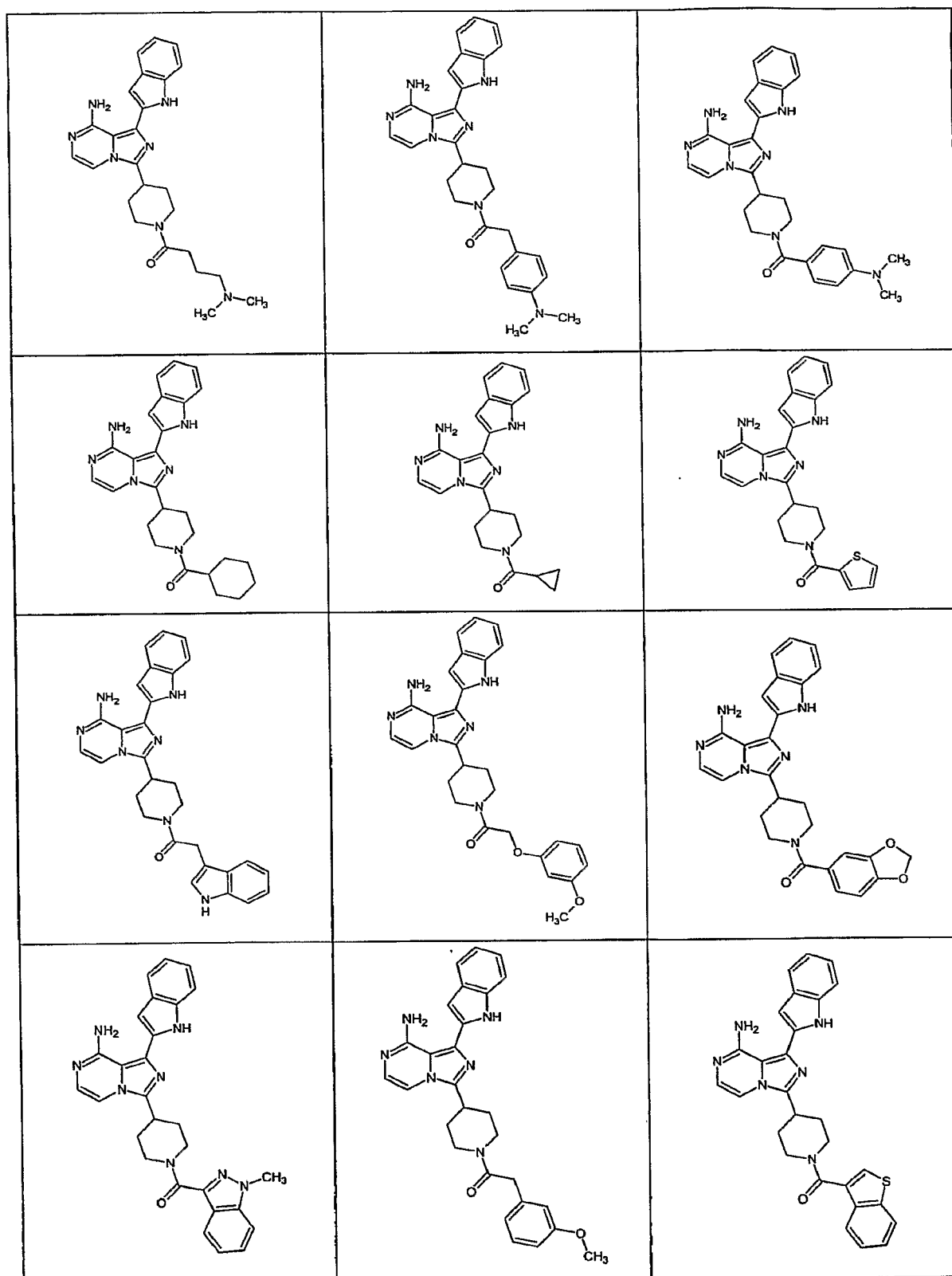


10

20

30

40

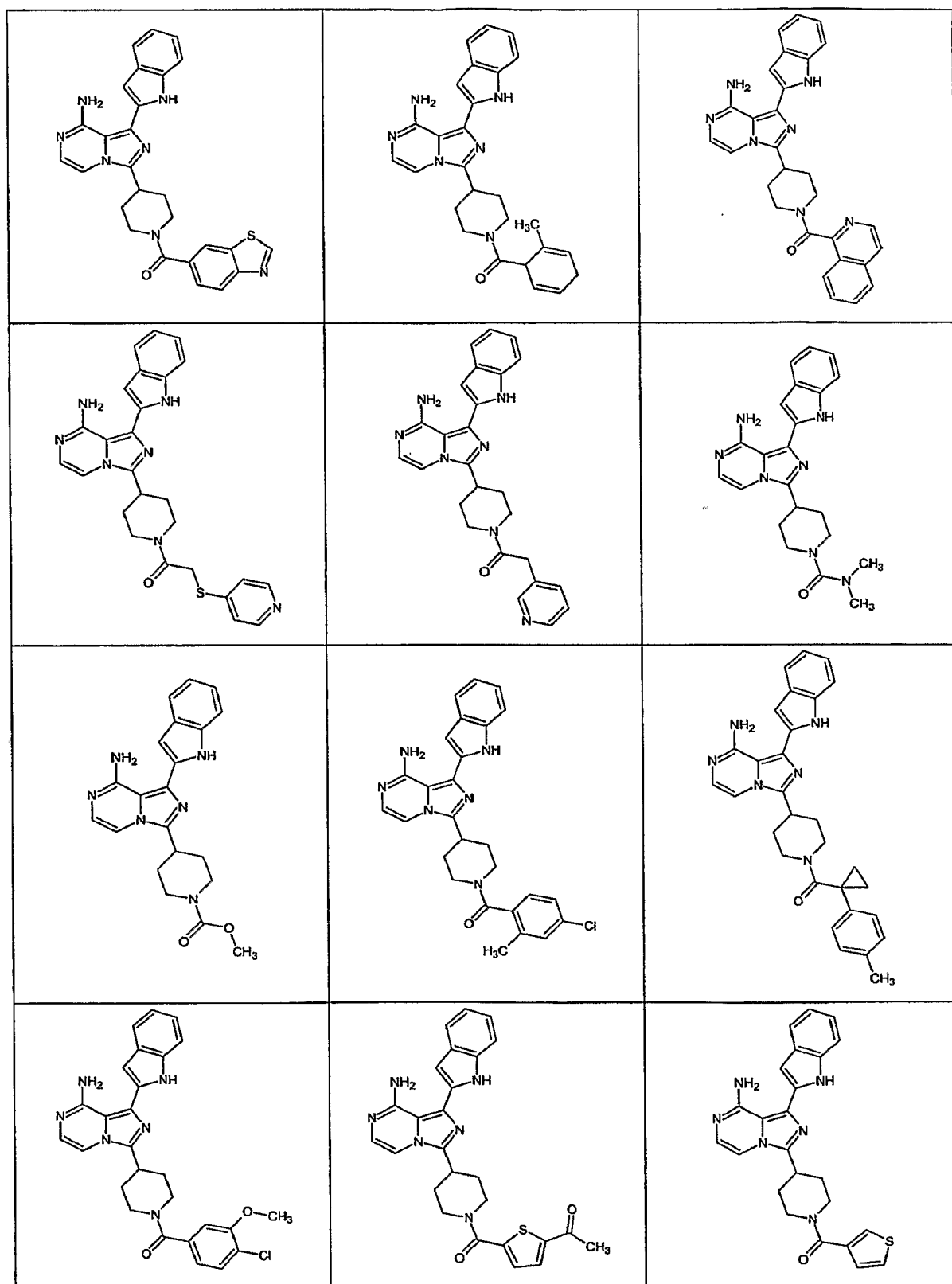


10

20

30

40

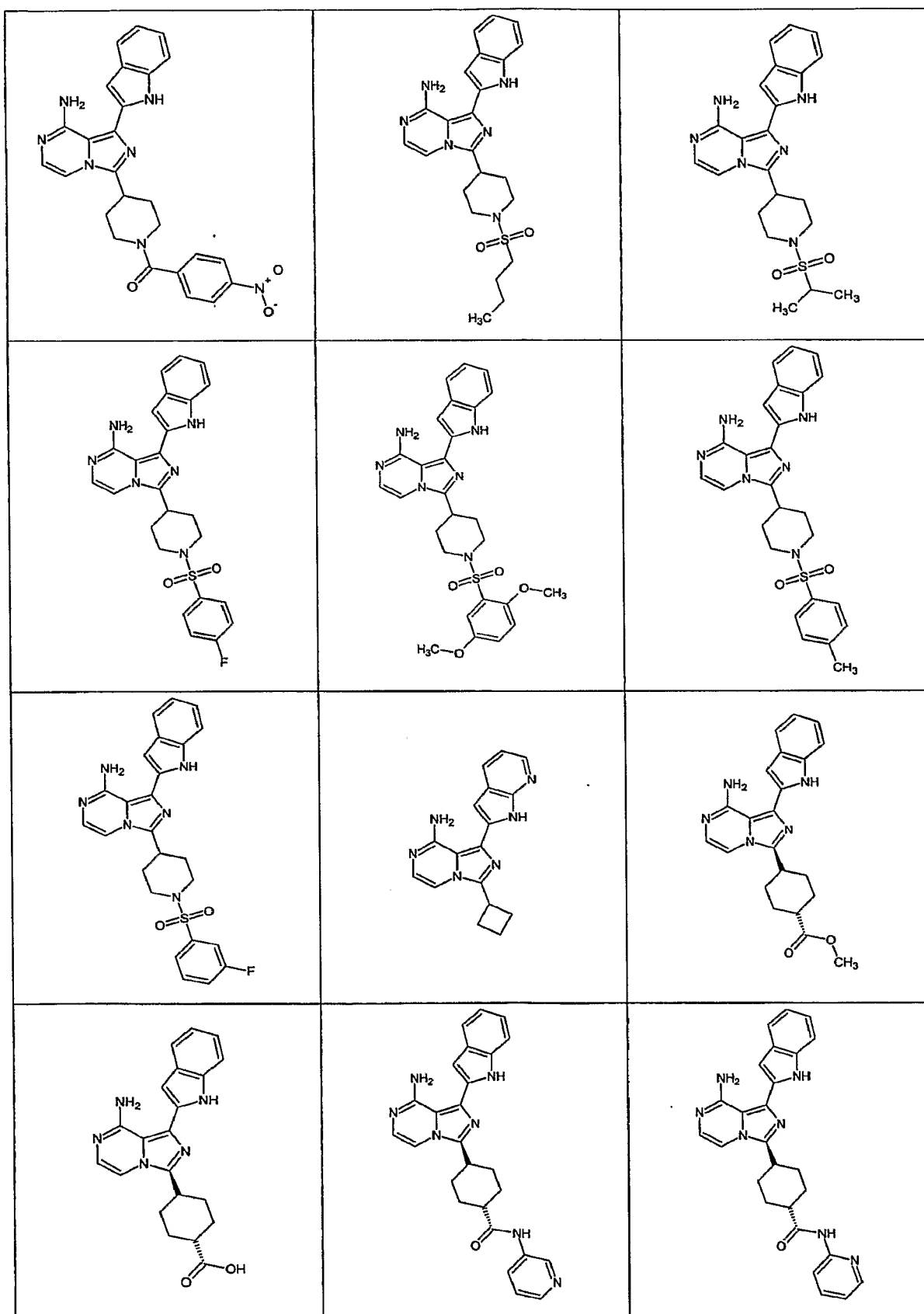


10

20

30

40

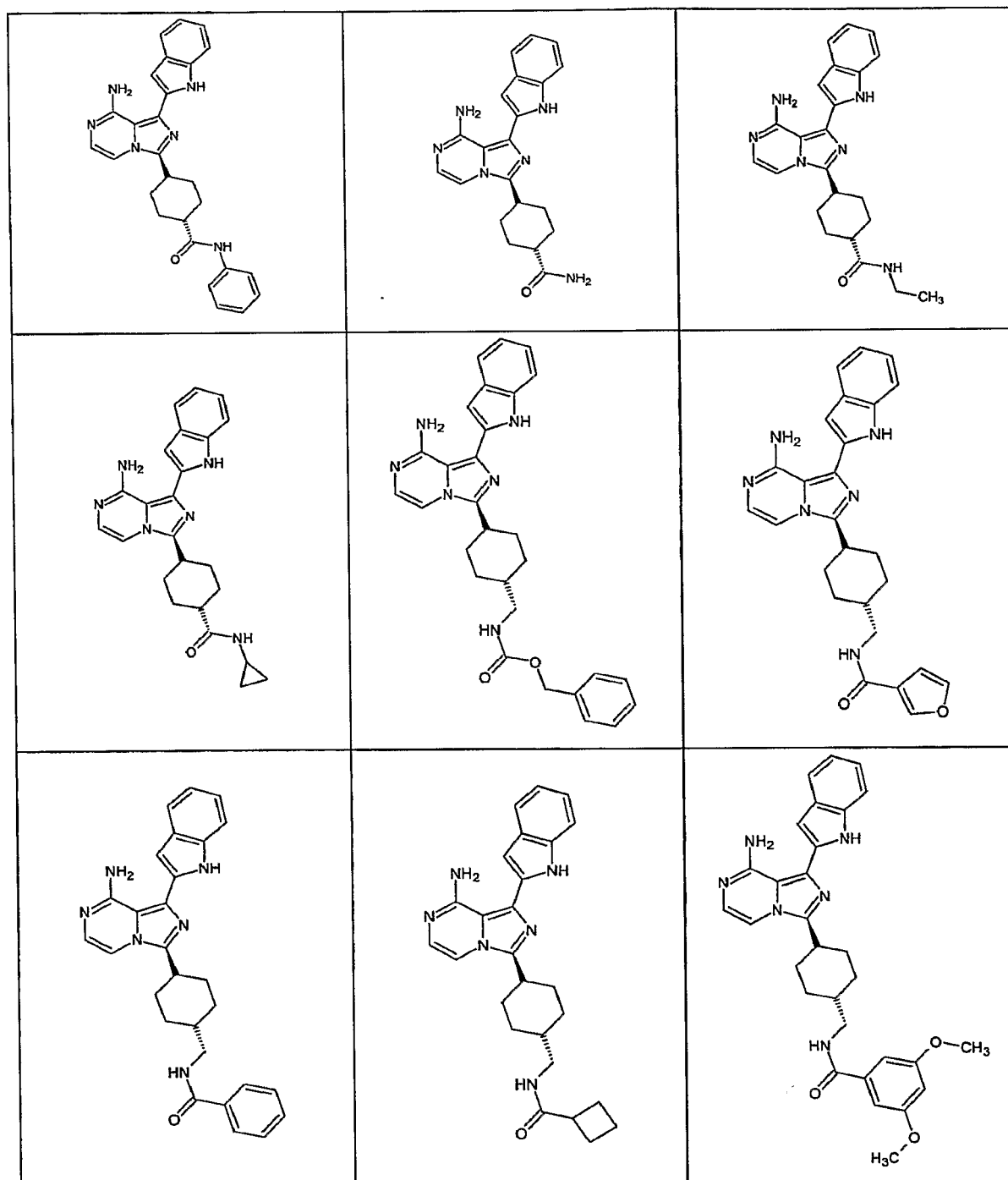


10

20

30

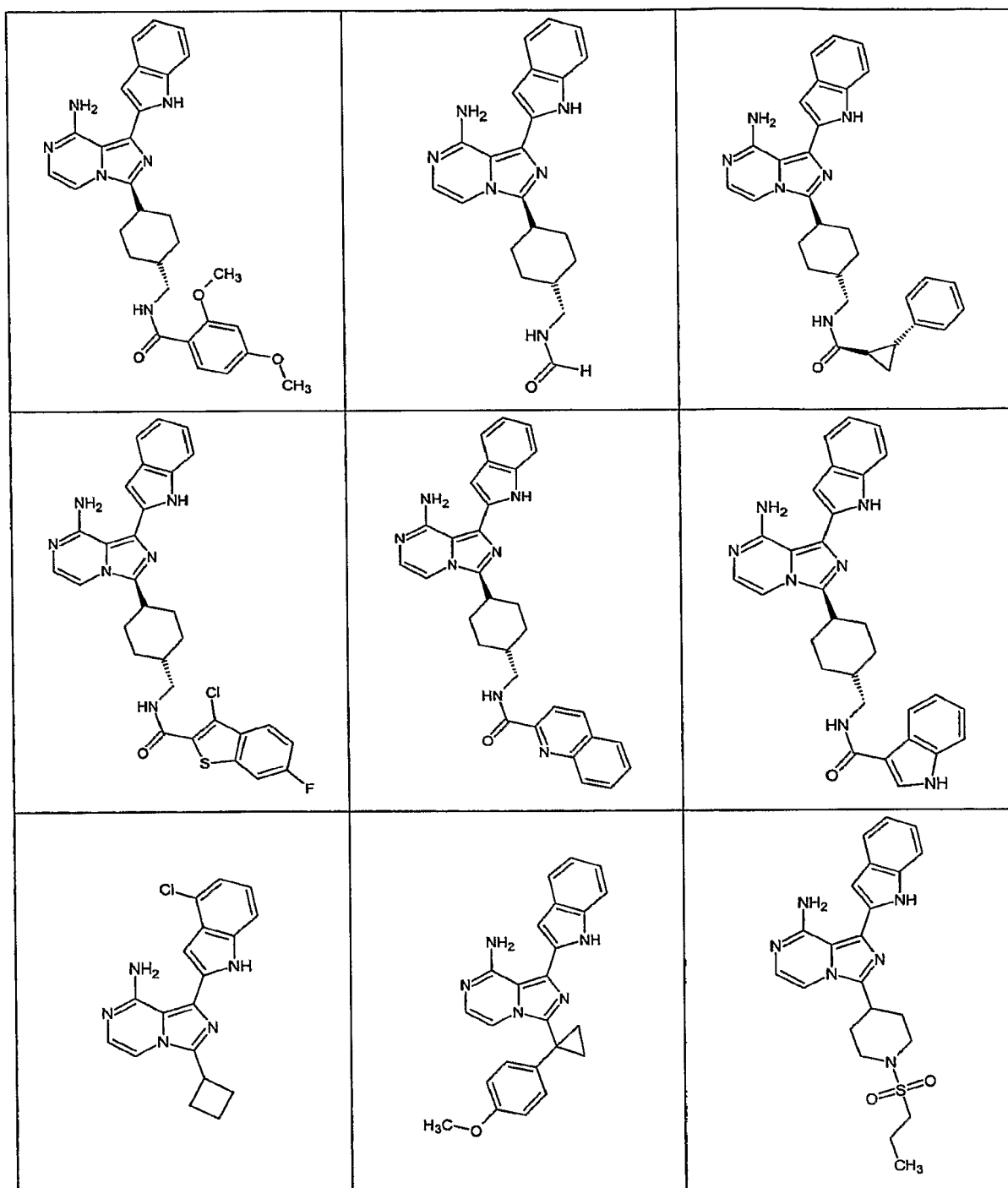
40



10

20

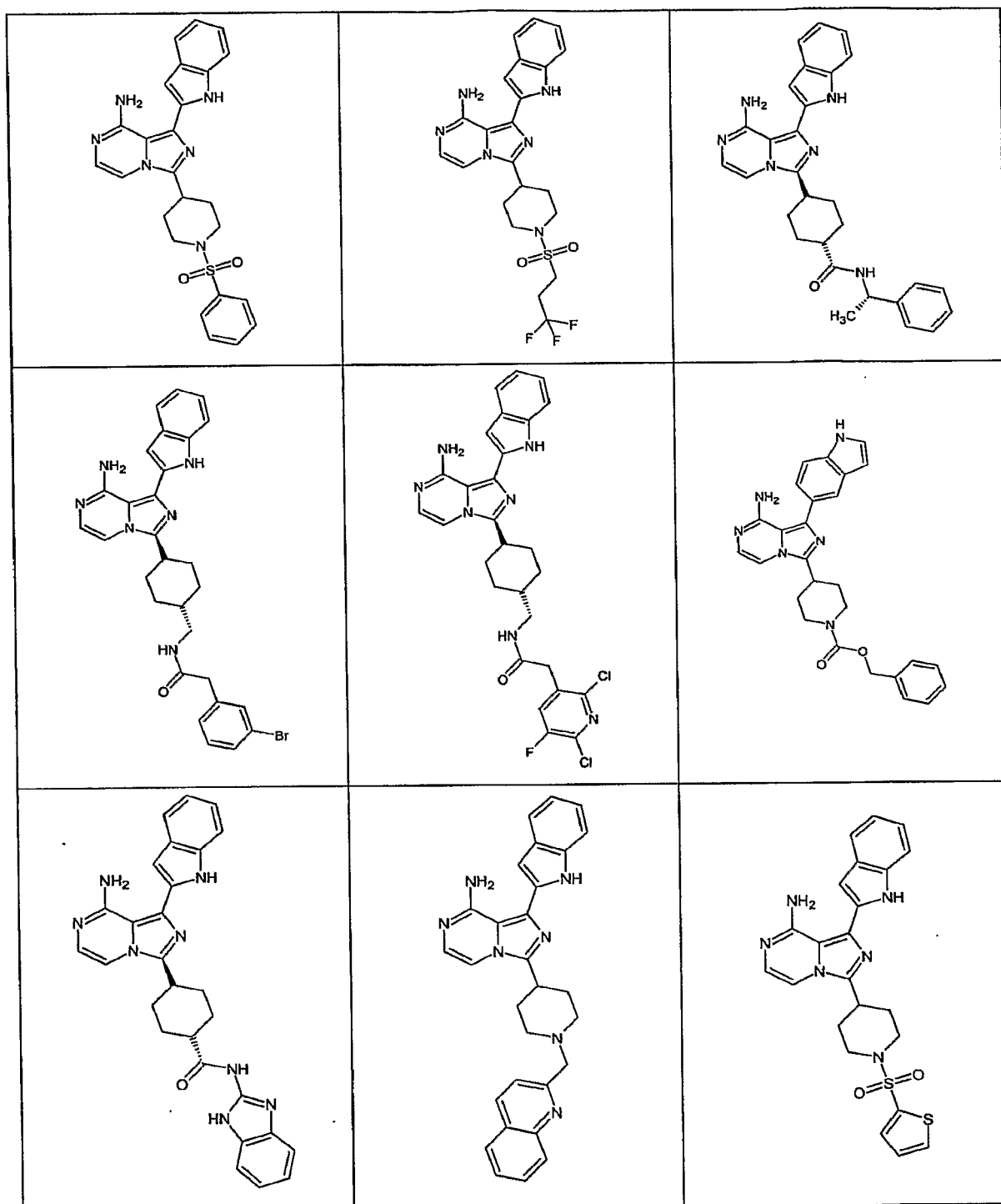
30



10

20

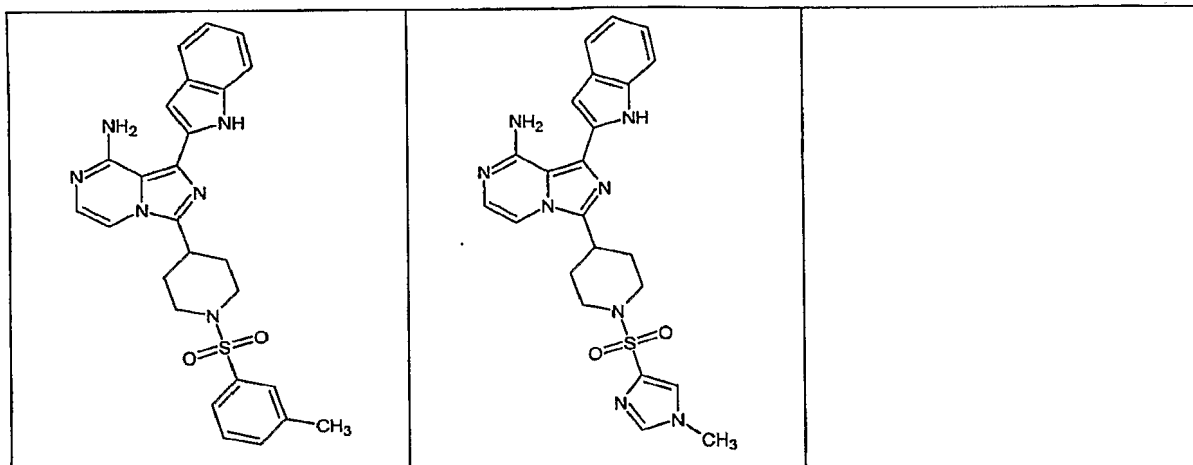
30



10

20

30



10

またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0033】

本発明は、式 I に従った化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体から成る組成物を含む。

【0034】

本発明は、式 I に従った化合物、またはその薬学的に許容される塩、および抗新生物薬、抗癌剤、血管新生阻害剤または化学療法薬から成る組成物を含む。

20

【0035】

本発明は、式 I に従った化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与するステップを含む、過剰増殖性疾患の治療方法を含む。

【0036】

本発明は、式 I に従った化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与するステップを含む、過剰増殖性疾患の治療方法を含むが、但し過剰増殖性疾患とは、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、血液癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、消化器系癌、リンパ腫、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫または子宮内膜癌である。

【0037】

本発明は、式 I に従った化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与するステップを含む、関節リウマチ、過誤腫症候群、移植片拒絶反応、IBD、多発性硬化症または免疫抑制疾患の治療方法を含む。

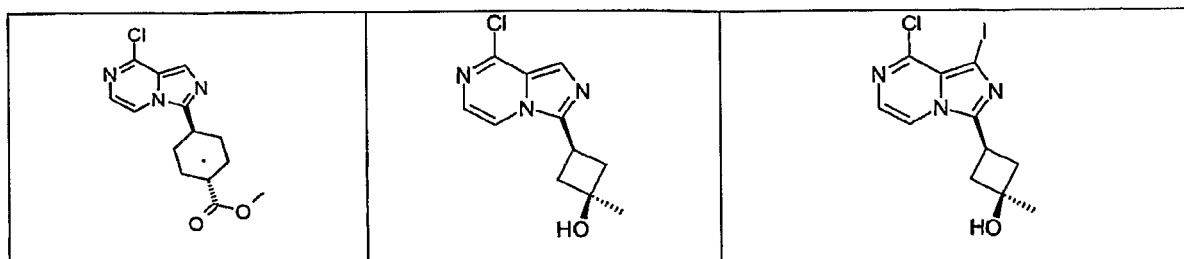
30

【0038】

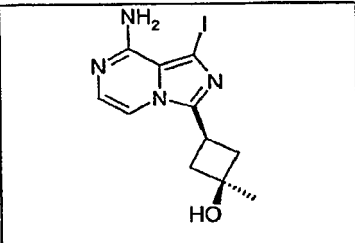
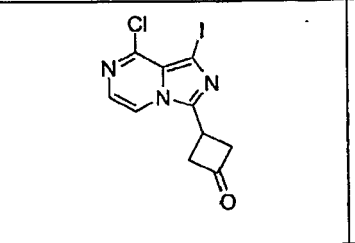
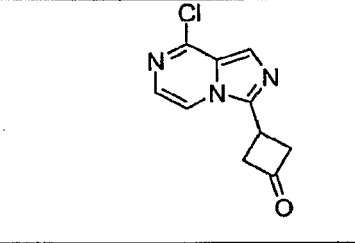
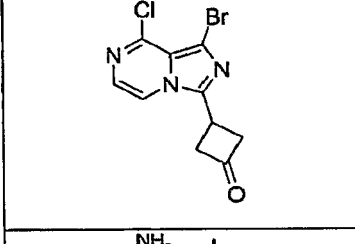
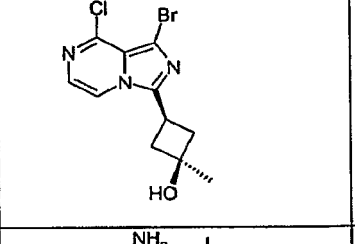
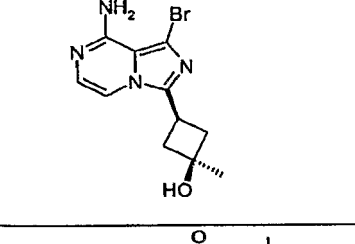
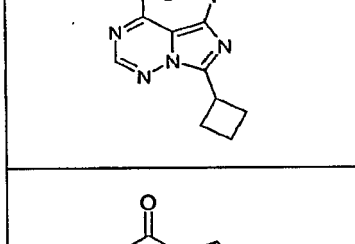
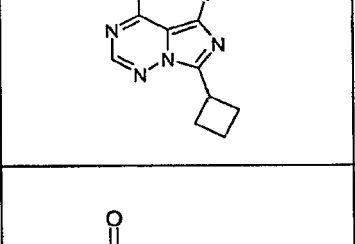
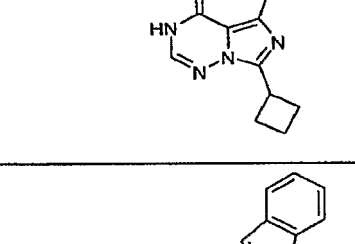
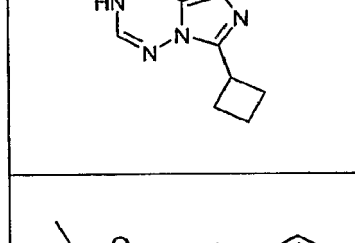
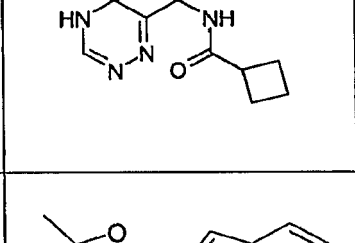
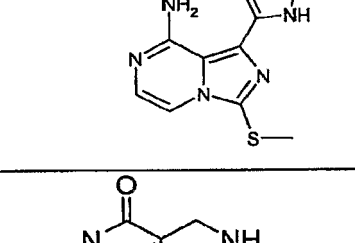
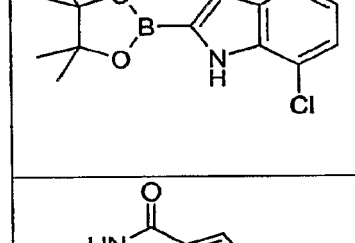
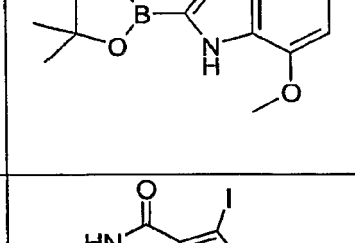
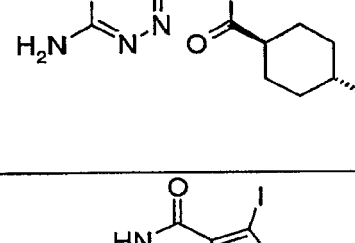
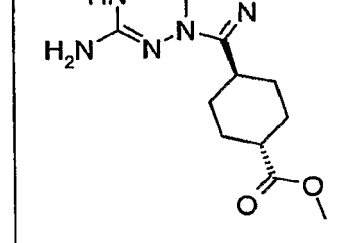
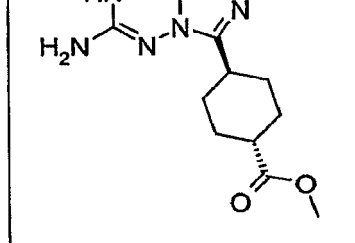
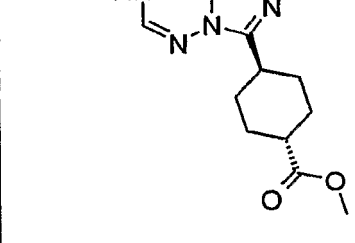
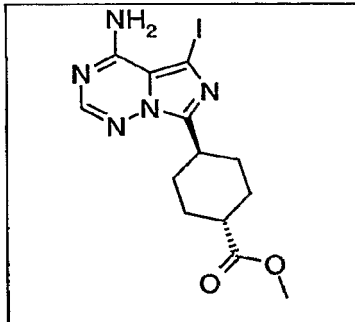
本発明は、本発明の化合物の製造に有益な中間体を含む。この中間体は、以下に示される化合物、

【0039】

【化4】



40

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0040】

上述の全ての条件において、禁制または不安定価数、N-S、N-ハロゲン結合は除外される。

【0041】

本明細書において、特に規定がない限り、「アルキル」は例えばアルコキシ、アルカニル、アルケニル、アルキニルおよびそれに類似するものなど接頭辞「alk」が付く基と同様に、線状鎖、分鎖またはその組み合わせである炭素鎖を意味する。アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびそれに類似する基を含む。「アルケニル」、「アルキニル」およびその他類似の用語は、少なくとも1つの不飽和炭素-炭素鎖を有する炭素鎖を含む。

10

【0042】

本明細書において、「C₀₋₄アルキル」は例えば0-4炭素、すなわち0、1、2、3、または4炭素の直鎖または分鎖を有するアルキルを意味することで用いられる。アルキルが末端基である場合、炭素を有さないアルキルは水素である。アルキルが基を架ける（接合する）場合、炭素を有さないアルキルは直接結合である。

【0043】

「シクロアルキル」、「炭素環」、「環式」または「シクリル」の用語は、3-10員単環または多環式芳香環、ヘテロ原子を含まない一部の芳香または非芳香環炭素環を指し、単環、2環および3環式飽和炭素環や縮合環および架橋環を含む。これらの縮合環系は、ベンゼン環など一部または完全に不飽和状態の単環を含む、ベンゾ縮合された炭素環などの縮合環系を形成する。シクロアルキルは、スピロ縮合された縮合環系を含む。シクロアルキルおよび炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびデカヒドロナフタレンなどのC₃₋₈シクロアルキル、アダマンタン、インダニル、1、2、3、4-テトラヒドロナフタレンおよびそれに類似するものを含む。

20

【0044】

「ハロゲン」の用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。

【0045】

「カルバモイル」の用語は、特に規定がない限り、-C(O)-NH-または-NH-C(O)-を指す。

30

【0046】

「アリール」の用語は、化学者には既知である。望ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。

【0047】

「ヘタリール」の用語は、化学者には既知である。前記用語は、酸素と硫黄が隣接していない、酸素、硫黄、窒素から選ばれた1-4ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロアリール環を含む。ヘテロアリール環の例には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾール、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルが含まれる。「ヘタリール」の用語は、ヘタリール環およびベンゼン環など一部または完全に不飽和状態の縮合炭素環を含む、ベンゾ縮合されたヘタリールを形成する。例えば、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリンなどである。

40

【0048】

特に規定がない限り、「複素環式環」、「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクリル」の用語は相当語句であり、環式用に定義され、さらにN、OおよびS（およびNおよびS酸化物）から独立して選択された1つ以上の原子を含むが、但しこれらの誘導体は適切かつ安定した価数を呈する。前記用語は、酸素、硫黄および窒素から選択される1つ

50

または2つのヘテロ原子を含む4-8員飽和環を含む。複素環の例は、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、チエタン、チアゾリジン、オキサゾリジン、オキサゼチジン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チエカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、アゾカン、[1, 3] ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどを含む。複素環の別の例は、酸化型硫黄含有環を含む。従って、テトラヒドロチオフェン-1-酸化物、テトラヒドロチオフェン-1、1-二酸化物、チオモルホリン-1-酸化物、チオモルホリン-1、1-二酸化物、テトラヒドロチオピラン-1-酸化物、テトラヒドロチオピラン-1、1-二酸化物、チアゾリジン-1-酸化物およびチアゾリジン-1、1-二酸化物もまた複素環と認識される。「複素環式」の用語はまた、h e t - h e t 縮合系を含む縮合環系を含み、ベンゼン環など一部または完全に不飽和状態の炭素環を含み、ベンゾ縮合された複素環を形成する。例えば、3、4、-ジヒドロ-1、4-ベンゾダイオキシン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリンなどを含む。

10

【0049】

本願に開示される化合物は1つ以上の不斉中心を含むため、ジアステレオマーおよび光学異性体を発生させる。本発明は全てのジアステレオマーとそのラセミ混合物、その実質上純粋に分離された光学異性体、全ての幾何異性体およびその薬学的に許容される塩を含む。上記式Iは、特定の位置における原子の空間的配置を限定することなく示される。本発明は、式Iの全ての立体異性体およびその薬学的に許容される塩を含む。さらに、立体異性体の混合物および分離された特定の立体異性体も含まれる。これらの化合物を調製するための合成法の過程において、または当業者には既知であるラセミ化またはエピマー化法を用いると、できあがった生成物は立体異性体の混合物となる。

20

【0050】

本発明は、薬学的に許容される担体と組み合わせた式Iの化合物から成る薬剤組成物を含む。

【0051】

組成物は、薬学的に許容される担体および上記式Iの化合物の治療的な有効量から成る（または薬学的に許容される塩）ことが望ましい。

30

【0052】

さらに、望ましい実施形態において、本発明は、m T O Rの阻害機能による疾病治療を目的とした薬剤組成物を含み、薬学的に許容される担体および上記式Iの化合物の治療的な無毒量かつ有効量から成る（または薬学的に許容される塩）。

【0053】

「薬学的に許容される塩」の用語は、薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製された塩を指す。本発明の化合物が酸性であるとき、その対応する塩は無機塩基および有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性塩基から容易に調製されることができる。これらの無機塩基から派生した塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（i cおよびo u s）、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム（i cおよびo u s）、マンガニウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を含む。特に望ましい塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から派生した塩は、第1、第2、第3アミンと環状アミン、および自然発生的かつ自然合成的置換アミンなどの置換アミンを含む。塩が生成される薬学的に許容される有機非毒性塩基の他の例は、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N'、N'-ジベンジルエチレンジンアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジンアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリ

40

50

プロピルアミン、トロメタンなどのイオン交換樹脂を含む。

【0054】

本発明の化合物塩基性であるとき、その対応する塩は無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から容易に調製されることができる。これらの酸は例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンフルスルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-ートルエンスルホン酸などを含む。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、リン酸、硝酸および酒石酸が特に望ましい。

【0055】

本発明の薬剤組成物は、活性成分として式 I で示される化合物（またはその薬学的に許容される塩）、薬学的に許容される担体および任意に治療的成分またはアジュバントを含む。組成物は、経口、直腸、局所および非経口（皮下、筋肉内および静脈）投与に適切な組成物を含むが、どの場合においても最も適切な投与経路は、活性成分が投与される対象、状態の性質および重度によって決まる。薬剤組成物は、単位剤形で提供することができ都合が良く、薬学における当業者に周知のいかなる方法により調製される。

【0056】

実際、従来の薬学的配合技術に従って、本発明の式 I で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、密な混合物で活性成分として薬剤的担体と結合できる。担体は、経口または非経口（静脈内を含む）投与などを含み投与方法に適切な調剤形によりさまざまな形態をとる。従って、本発明の薬剤組成物は、活性成分の規定量を含むカプセル、カシェーまたはタブレットなど経口投与に適切な個別単位で提供されることができる。さらに、組成物は、粉末剤、顆粒剤、溶液、水性液体または非水性液体の懸濁液、水中油型乳剤、または油中水乳剤として提供されることができる。さらに、上述の一般的剤形に加え、式 I で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、放出制御法および／または薬物送達デバイスによって投与されることもある。組成物は、どの薬剤法によっても調製される。一般的に、これらの方法は、これらの製剤または組成物の製造方法は、活性成分と、1つ以上の副成分を含む単体の結合に持ち込むステップを含む。一般的に、組成物は、活性成分を液体の担体または微粉化した固体担体またはその両方と均一かつ密に混合することによって調製される。生成物はその後、便宜的に望ましい剤形に仕上げるこ

【0057】

従って、本発明の薬剤組成物は薬学的に許容される担体および、式 I の化合物または薬学的に許容される塩を含む。式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、その他の治療的に活性のある化合物を1つ以上組み合わせた薬剤組成物に含まれる。

【0058】

使用される薬学的担体は例えば、固体、液体または気体である。固体担体の例は、乳糖、石こう、サッカロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含む。液体担体の例は、シュガーシロップ、ピーナッツ油、オリーブ油および水である。気体担体の例は、二酸化炭素および窒素を含む。

【0059】

経口投薬用の組成物を調製する場合、好都合な薬剤媒体が使用される。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、保存料、着色剤などが用いられ、懸濁液、エリキシル剤および溶液などの経口液体製剤が生成される一方、でんぷん、砂糖、微結晶性セルロース、賦形剤、象粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用い、粉末、カプセルおよびタブレットなどの経口固体製剤が生成される。投与が容易であるため、薬学的担体が用いられているタブレットおよびカプセルは経口投与に望ましい。任意に、タブレットは標準水性または非水性技術によって塗布できる。

【0060】

本発明の組成物を含むタブレットは、任意に1つ以上の副成分またはアジュバント

10

20

30

40

50

で圧縮または成形により調製される。圧縮されたタブレットは、適切な機械により、任意に結合剤、骨剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤と混合された、粉末または顆粒など自由流動型の活性製剤を圧縮して調製される。成形されたタブレットは、粉末化合物の混合物を不活性希釈剤で湿らせる適切な機械により成形して調製される。各タブレットは、活性成分を約 0.05 mg から 5 g を含むことが望ましく、各カプセルまたはカプセルは、活性成分を約 0.05 mg から 5 g を含むことが望ましい。

【0061】

例えば、ヒトへの経口投与を目的した製剤は、組成物全体の約 5 から 95 パーセントを占める適切かつ好都合の量の担体物質と混合された活性成分を約 0.05 mg から 5 g を含む。単位容量は概して活性成分を約 1 mg から 2 g を含むが、一般的には 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg または 1000 mg である。

【0062】

本発明の非経口投与に適する薬剤組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製される。適切な界面活性剤は、例えばヒドロキシプロピルセルロースなどを含む。分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中でのその混合物で調製される。さらに、保存剤は、有害な微生物の成長を防止するために含有される。

【0063】

本発明の注射投与に適する薬剤組成物は、無菌水溶液または分散剤を含む。さらに、組成物は、注射水溶液剤または分散剤の即時調製用に無菌粉末として製造することもできる。全ての場合において、最終的な注射剤型は無菌であり、注射を容易にするために有効な液体でなければならない。薬剤組成物は、製造および保存条件下で安定性を保たなければならない。望ましくは、細菌および菌類など微生物の汚染活動から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油およびその適切な混合物を含む、溶媒または分散媒である。

【0064】

本発明の薬剤組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、粉剤など局所用に適した剤形を含む。さらに、組成物は経皮的デバイスでの使用に適した剤形にもなる。製剤は、本発明の式 I で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を用い、従来の処理方法により調製される。例として、望ましい濃度のクリームまたは軟膏を生成するために、化合物の約 5 wt % から 10 wt % と併せて親水性材料と水を混合することにより、クリームまたは軟膏が調製される。

【0065】

本発明の薬剤組成物は、担体が固体であるとき、直腸投与に適する剤形にもなる。混合物は、単位容量座薬であることが望ましい。適切な担体は、ココアバターおよび当該技術分野で一般的に使用されるその他の材料を含む。座薬は、化合物をまず軟化または溶解した担体と混合させ、その後冷却し成形することで、便宜的に形成される。

【0066】

上記の担体成分に加え、上述した製剤処方は、適切であれば、賦形剤、緩衝液、香料添加剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑剤、保存料（抗酸化物質を含む）など追加で 1 つ以上の担体成分を含む。さらに、対象の受容者の血液に等張な製剤を溶かすその他のアジュバントを含む。式（I）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、粉末または液体濃縮した剤形で調製される。

【0067】

本発明の化合物および組成物は、乳癌、肺癌、腎臓癌、前立腺癌、血液癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、消化器系癌およびリンパ腫をの治療に有効である。本発明の化合物および組成物は、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、および子宮内膜癌を含む癌に有効である。さらに本発明の化合物および組成物は、関節リウマチ、誤腫症候群、移植片拒絶反応、過敏性腸疾患（IBD）、多発性硬化症、および免疫抑制

疾患などの適応症の治療に有効である。

【0068】

概して、1日の投与量レベルは体重から換算して0.01mg/kgから150mg/kgの間にあると、あるいは1人の患者に1日0.5mgから7gのレベルであると、上述した症状の治療に効果的である。例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、前立腺癌、血液癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、消化器系癌およびリンパ腫は、1日に体重1キログラムに対して0.01から50mgの化合物、あるいは1人の患者に1日0.5mgから3.5gを投与することで効果的に治療できる。

【0069】

概して、1日の投与量レベルは体重から換算して0.01mg/kgから150mg/kgの間にあると、あるいは1人の患者に1日0.5mgから7gのレベルであると、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、および子宮内膜癌の治療に効果的である、これらは、1日に体重1キログラムに対して0.01から50mgの化合物、あるいは1人の患者に1日0.5mgから3.5gを投与することで治療できる。

【0070】

1日の投与量レベルは体重から換算して0.01mg/kgから150mg/kgの間にあると、あるいは1人の患者に1日0.5mgから7gのレベルであると、関節リウマチ、誤腫症候群、移植片拒絶反応、過敏性腸疾患（IBD）、多発性硬化症、および免疫抑制疾患の治療に効果的である。これらは、1日に体重1キログラムに対して0.01から50mgの化合物、あるいは1人の患者に1日0.5mgから3.5gを投与することで治療できる。

【0071】

特定の患者に投与する実際の用量は、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与期間、投与経路、排泄速度、複合薬および治療する病気の重度などあらゆる要因によって異なることを考慮する。

【0072】

mTOR活性の阻害のための生物化学分析：

mTORキナーゼ活性を阻害する化合物の能力は、基質に組み換え型4E-BP1を用いた生体外免疫沈降（IP）キナーゼアッセイで決定した。アッセイは、mTORの公知の生理学的基質である4E-BP1がリン酸化するのを阻害する化合物の能力を決定する。HeLa細胞からの免疫捕捉mTOR複合体は、ATPを添加する前にキナーゼアッセイ緩衝液内で様々な化合物の濃度とHis-tag 4E-BP1で培養され、RTでの反応を始める。反応は30分後に終息し、リン酸化されたHis-tag 4E-BP1が一晩4℃に設定された状態でニッケルキレートプレート上で捕捉される。次いで、4E-BP1のホストレオニン含有量は、phospho-4E-BP1（T37/46）一次抗体および抗ウサギIgG HRP標識、二次抗体を用いて測定される。二次抗体は共有結合したレポーター酵素（例、わさび大根ペルオキシターゼ、HRP）を有するため、一次抗体のリン酸化4E-BP1への結合が二次抗体のそれと同等になるよう定量的に決定される。二次抗体量は、適切なHRP基質との培養により決定される。使用される試薬は以下の通りである。

【0073】

細胞溶解液：

40mM HEPES、120mM NaCl、1mM EDTA、10mM ピロリン酸ナトリウム、10mM β-グリセロリン酸塩、50mM フッ化ナトリウム、1.5mM バナジン酸ナトリウムおよび0.3% CHAPSを含むpH7.5。

Complete mini EDTA-free protease inhibitors（Roche、catalog #11836170001）

HeLa cell pellets（Paragon Bioservices）

Protein G coated plates for immunoprecipitation（Pierce、catalog #15131）

mTOR (aka FRAP) N-19 antibody (Santa Cruz Biotechnology, catalog #sc-1549)

【0074】

IP洗浄緩衝液：

50mM HEPES、150mM NaClを含むpH7.5

【0075】

キナーゼ緩衝液：

50mM HEPES、10mM MgCl₂を含む4mM MnCl₂、10mM β-メルカプトエタノールおよび200μM バナジン酸ナトリウム。アッセイ用に清潔に保つこと。

10

【0076】

Recombinant 4E-BP1 (aka PHAS T) (Calbiochem, catalog #516675)

キナーゼアッセイ用緩衝液内で4E-BP1 (1mg/mL)を120回希釈し、30μLで濃度を0.25μg/wellにする。

【0077】

ATP溶液

キナーゼ反応用緩衝液で330μM ATPを調製する。

【0078】

Nichelate Plate (Pierce, catalog #15242)

20

【0079】

抗体希釈用緩衝液：

5%脱脂乳を含むTBST

【0080】

Phospho-4E-BP1 (T37/46) 抗体：

抗体希釈用緩衝液でphospho-4E-BP1 (T37/46) 抗体の1:1000希釈 (Cell Signaling Technology, catalog #9459)

【0081】

Donkey anti rabbit IgG, HRP conjugated

抗体希釈用緩衝液でanti rabbit IgG HRP conjugatedを1:10、000で希釈 (GE Healthcare, Catalog #NA934)

30

【0082】

HRP基質：

化学発光試薬 (Pierce, catalog #37074)

【0083】

アッセイプロトコル：

HeLa細胞溶解物は、60mLの細胞抽出液で細胞ペレット25gを均質化した後、12、000rpmで30分間遠心分離することで、バルクで調製した。上澄液を清潔な管に移し、等分、冷却した後、使用するまで-80℃で保管された。

40

【0084】

Protein Gをコートされた96-ウェルプレートに溶解緩衝液で1度洗浄し、希釈したmTOR抗体を50μLを各ウェルに添加し、室温で30-60分培養する。それから、50μgのHeLa細胞溶解物が溶解緩衝液50μL内で各ウェルに添加され、4℃の冷室にあるシェーカー上で2-3時間培養された。溶解物は取り除かれ、プレートはComplete溶解緩衝液100μLで3回洗浄された。プレートはさらに、高塩濃度洗浄緩衝液100μLで2回洗浄された。希釈された4E-BP1 (基質)が30μLで各ウェルに添加される。化合物は、5μL内で様々な濃度で各ウェルに添加された。薬

50

剤濃度は、 $30\text{ }\mu\text{M}$ から $0.1\text{ }\mu\text{M}$ で異なった。最終DMSO濃度は1%であった。DMSOのみが、陽性対照ウェルに添加された。陰性対照ウェルにはATP溶液は添加されない代わりに、キナーゼ反应用緩衝液 $15\text{ }\mu\text{L}$ が添加された。 $15\text{ }\mu\text{L}$ のATPが $100\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度で、陰性対象ウェルを除いた残りのウェルに添加されると反応が開始した。反応は、室温で30分間実施された。その後、反応液 $45\text{ }\mu\text{L}$ がNi-キレートプレートに移され、 4°C で一晩培養された。プレートを溶解緩衝液で1度洗浄し、希釈したphospho-4E-BP1抗体 $50\text{ }\mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、室温で1時間培養した。その後プレートをTBSTで4度洗浄し、希釈した抗ウサギ二次抗体 $50\text{ }\mu\text{L}$ を各プレートに添加し、室温で1時間培養した。プレートは、TBST $100\text{ }\mu\text{L}$ で4度洗浄された。Pierce Femto化学発光試薬 $50\text{ }\mu\text{L}$ が各ウェルに添加され、ビクターマシーンを用いて化学発光が測定された。

10

【0085】

化合物の存在により得られるアッセイシグナルと、陽性および陰性対照のシグナルを比較することで、phospho-4E-BP1リン酸化の阻害度が化合物濃度の範囲で決定することができる。阻害値は、シグモイド型用量反応阻害曲線に整合し、 IC_{50} 値（例、4E-BP1のリン酸化を50%阻害する化合物の濃度）を決定する。

【0086】

4E-BP1のリン酸化阻害機構を測定するmTOR細胞メカニズムアッセイ（T37/46）

MDA-MB-231細胞を完全成長培地 $90\text{ }\mu\text{L}$ 内の 2×10^4 細胞/ウェルで96ウェルプレートに置き、 CO_2 インキュベータに 37°C O/Nで培養した。細胞溶解物を生成する前に、細胞は容量反応に従い CO_2 インキュベータ内に3時間 37°C で様々な化合物と処理し、T37/46で4E-BP1リン酸化阻害機構を測定する。細胞溶解物は、phospho-4E-BP1（T37/46）を捕捉するため、4E-BP1抗体でコーティングされた96ウェルプレートに移され、O/Nで 4°C で培養した。各ウェルのphospho-4E-BP1量はさらに、抗ウサギphospho-4E-BP1（T37/46）抗体および対応するヤギ抗ウサギIgG HRP標識を用いてウェルを培養することで測定される。各ウェルのHRP量は、各ウェルのphospho-4E-BP1量に対応する化学発光法で測定される。 IC_{50} 値は、6点容量反応曲線を用いて決定された。

20

30

【0087】

IGF-1R活性阻害剤の生物学分析：

IGF-1R阻害は、Sf9細胞で発現するヒトIGF-1Rの細胞質キナーゼドメインを含む生成されたGST溶解タンパク質を用いて、チロシンキナーゼアッセイで観察される。このアッセイは、キナーゼ反应用緩衝液（ 50 mM Hepes、 $\text{pH} 7.4$ 、 125 mM NaCl、 24 mM MgCl_2 、 1 mM MnCl_2 、1%グリセロール、 $200\text{ }\mu\text{M}$ Na_3VO_4 、および 2 mM DTT）で基質poly-glutyr（比率4：1）の $1\text{ }\mu\text{g}$ /ウェルで予めコーティングされたImmulon-4 96-well plate（Thermo Labsystems）上に、 $1-100\text{ nM}$ （特定活性による）を含む最終的な量 $90\text{ }\mu\text{L}$ で実施される。 $100\text{ }\mu\text{M}$ の最終的な濃度でATPを添加すると、酵素反応が始まる。30分間室温で培養した後、プレートは0.02% Tween-20の 2 mM イミダゾール緩衝生理食塩で洗浄した。その後、プレートはわさび大根ペルオキシターゼ（HRP）（Calbiochem）と共役した抗ホスホチロシンマウスモノクローナル抗体pY-20と3%ウシ血清アルブミン、0.5% Tween-20および $200\text{ }\mu\text{M}$ Na_3VO_4 を含むリン酸緩衝生理食塩（PBS）で希釈した 167 ng/mL を室温で2時間培養する。 $3 \times 250\text{ }\mu\text{L}$ 洗浄後、結合抗ホスホチロシン抗体は、室温で30分 $100\text{ }\mu\text{L}$ /ウェルABTS（Kirkegaard & Perry Labs, Inc.）で培養することで検出された。 $100\text{ }\mu\text{L}$ /ウェル1% SDSを添加することで反応は終息し、ホスホチロシン依存性シグナルは、 $405/490\text{ nm}$ でプレートリーダーにより測定された。

40

50

【0088】

本発明の実施例は、以下の少なくとも1つを示す。

【0089】

I) IC_{50} でのmTOR活性の阻害に関する生物化学分析で定義されるように、免疫捕捉ヒトmTORによる4E-BP1の阻害されたリン酸化は、 $0.001\mu M$ から $11.00\mu M$ の間である。 IC_{50} が $1.00\mu M$ 以下であると有益であり、 IC_{50} が $0.1\mu M$ 以下であるとさらに有益である。 IC_{50} が $0.01\mu M$ 以下であるとよりさらに有益である。

【0090】

II) mTOR細胞メカニズムアッセイによる4E-BP1 (T37/46) のリン酸化阻害値 IC_{50} は、 $40\mu M$ 以下である。

10

【0091】

III) IGF-1R活性の抑制を測定する生物化学分析におけるIGF-1Rの抑制値 IC_{50} は $15\mu M$ 以下である。

【実施例】

【0092】

(実験)

以下の図式、中間体および実施例は、本発明の範囲を制限することなく、本発明の化合物を合成する方法を示す。さらに、以下の略語が用いられる。Meはメチル、Etはエチル、iPrまたはiPrはイソプロピル、n-Buはn-ブチル、t-Buはtert-ブチル、Acはアセチル、Phはフェニル、4Cl-Phまたは(4Cl)Phは4-クロロフェニル、4Me-Phまたは(4Me)Phは4-メチルフェニル、(p-CH₃O)Phはp-メトキシフェニル、(p-NO₂)Phはp-ニトロフェニル、4Br-Phまたは(4Br)Phは4-ブロモフェニル、2-CF₃-Phまたは(2CF₃)Phは2-トリフルオロメチルフェニル、DMApは4-(ジメチルアミノ)ピリジン、DCCは1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、EDCは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、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、HOAtは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、TMPはテトラメチルピペリジン、n-BuLiはn-ブチルリチウム、CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾール、DEADはジエチルアゾジカルボン酸、PS-PPh₃はポリスチレントリフェニルホスファイト、DIEAはジイソプロピルエチルアミン、DIADはジイソプロピルアゾジカルボン酸、DBADはジ-tert-ブチルアゾジカルボン酸、HPFCは高速フラッシュクロマトグラフィー、rtまたはRTは室温、minは分、hは時間、Bnはベンジル、およびLAHは水素化アルミニウムリチウム。

20

30

【0093】

さらに、以下はmTOR阻害実施例の形成において中間体として有益な本発明の化合物を示す。

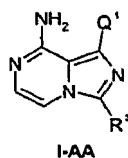
【0094】

本発明の式Iに従った化合物および本発明の化合物の合成に使用される中間体は、以下の方法に従って調製される。方法Aは、式I-AAの化合物を調製する場合に適用される。

40

【0095】

【化5】



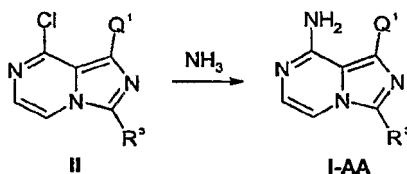
I-AAは以下の図式1に示される。

【0096】

50

方法 A :
 【0097】
 【化6】

図式 1



10

【0098】

式中 Q^1 および R^3 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりである。

【0099】

I-AA の化合物の一般的調製において、式 I I の化合物は適切な溶媒中でアンモニアと反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はイソプロパノールおよび THF とイソプロパノールの混合物であった。上記プロセスは、室温 $-78^\circ C$ から $120^\circ C$ の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 $80^\circ C$ から $120^\circ C$ の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、厚肉ガラス反応槽またはステンレス鋼 Parr bomb を含むがこれに限らない密封した反応槽ないで実施されることが望ましい。余剰反応剤、アンモニアが使われることが望ましい。

20

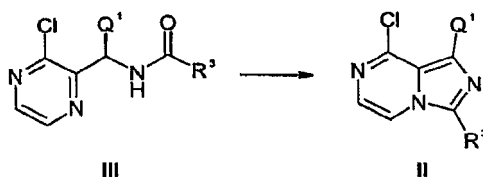
【0100】

図式 1 の式 I I の化合物は、以下の図式 2 に示されるように調製された。

【0101】

【化7】

図式 2



30

Q^1 および R^3 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりである。

【0102】

式 I I の化合物の一般的調製において、式 I I I の中間体は $POCl_3$ または適切な反応温度で適切な溶媒にある分離された「ビルスマイヤー塩」[CAS # 33842-02-3] で処理された。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、アセニトリル、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われることもあれば、溶媒が使われないこともあった。望ましい溶媒は塩化メチレンおよびアセニトリルを含む。上記プロセスは、室温 $-78^\circ C$ から $120^\circ C$ の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 $20^\circ C$ から $95^\circ C$ の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

40

【0103】

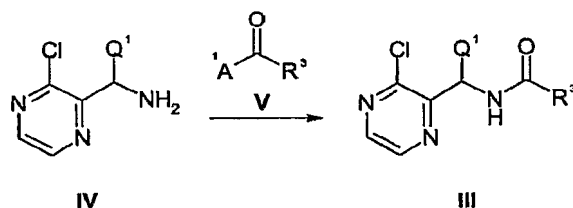
50

図式 2 の式 I I I I の化合物は、以下の図式 3 に示されるように調製された。

【0104】

【化 8】

図式 3



10

Q^1 および R^3 は式 I に対して上記に定義されているとおりであり、および $A^1 = OH$ 、アルコキシ、またはハロゲンまたはイミダゾールなどの離脱基である。

【0105】

式 I I I の化合物の一般的調製において、式 I V の化合物および式 V の化合物は適切なアミド結合条件下で反応させた。適切な条件は、式 I V および式 V の化合物 ($A^1 = OH$ の場合) を DMAP、HOBt、HOAt などと組み合わせて DCC または EDC など結合試薬で処理することを含むがこれに限らない。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は塩化メチレンおよび DMF である。上記プロセスは、室温 $0^\circ C$ から $80^\circ C$ の間で実施された。望ましくは、反応は、室温で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。あるいは、式 I V および V の化合物 ($A^1 = F$ 、 Cl 、 Br 、 I) を、DMAP などと組み合わせてトリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンなどの基と反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は塩化メチレンであった。上記プロセスは、室温 $-20^\circ C$ から $40^\circ C$ の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 $0^\circ C$ から $25^\circ C$ の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質的に等モル量の式 I V および V の化合物 ($A^1 = F$ 、 Cl 、 Br 、 I の場合) と、不足当量の DMAP が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。さらに、式 I V の化合物を式 I I I の化合物へ変換するその他の適切な反応条件は、Larock、R. C. Comprehensive Organic Transformations、2nd ed.; Wiley and Sons: New York、1999、pp 1941-1949 で参照できる。

20

30

40

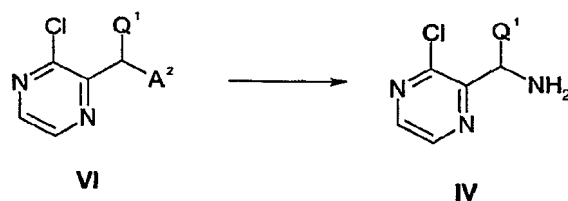
【0106】

図式 3 の式 I V の化合物は、以下の図式 4 に示されるように調製された。

【0107】

【化 9】

図式 4



Q¹ は、式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および A² = フタルイミドまたは N₃ である。 10

【0108】

式 IV の化合物の一般的調製において、式 VI の化合物は適切な溶媒で適切な反応条件下で反応させる。A² = フタルイミドの場合、適切な条件は、式 VI の化合物を適切な溶媒でヒドラジンと処理することを含む。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒、メタノールおよびエタノールなどのアルコール性溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はエタノールである。上記プロセスは、室温 0℃ から 80℃ の間で実施された。反応は、室温 22℃ で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。式 VI の化合物から式 IV の化合物の変換において、A² = N₃ である場合、当業者は PPh₃ および水またはパラジウムなど金属触媒が存在する水素化を含むがこれに限らない、アジド還元状態が適用されることを理解する。 20

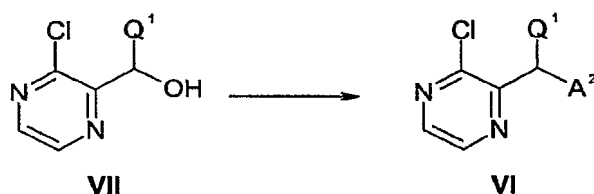
【0109】

図式 4 の式 VI の化合物は、以下の図式 5 に示されるように調製された。

【0110】

【化 10】

図式 5



Q¹ は、式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および A² = フタルイミドまたは N₃ である。 40

【0111】

式 IV (A² = フタルイミド) の化合物の一般的調製において、式 VII の化合物は適切な反応剤が存在する適切な溶媒において典型的な Mitsunobu 反応下で反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル (CH₃CN)、塩化メチレン (CH₂Cl₂) またはクロロフォルム (CHCl₃) など塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は THF であった。上記プロセスで使用される適切な反応剤は、トリフェニルホスフィンなど、およびアゾジカルボン酸 (DIAD、DEAD、DBAD) を含むがこれに限らない。望ましい反応剤は、トリフェニルホスフィンまたは樹脂結合リフェニルホスフィン (PS-PPh₃)、および DIAD である。上記プ 50

ロセスは、室温 -78°C から 100°C の間で実施された。反応は、室温 22°C で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。概して、トリフェニルホスフィン、D I A Dおよびフタルイミドの同等、微過剰、1.1当量が、式V I Iの化合物の同等量に付き使用された。さらに、式V I Iの化合物はT s ₂ O、M s ₂ O、T f ₂ O、T s C l、M s C lまたはS O C l ₂と反応させ（ここでヒドロキシ基はそれぞれトシレート、メシレート、トリフレートなどの離脱基、またはクロロなどのハロゲンに転換される。）、次いで、フタルイミド、カリウムフタルイミド、またはアジ化ナトリウムなどアミン当量と反応させることができる。酸性状態で(NH(B o c) ₂) 図式4で示されるようなヒドラジン（フタルイミド）、またはトリフェニルホスフィン／水（アジド）と処理するなど公知の方法によってアミン当量を変換することで、図式4に示される望ましいアミンが得られる。

10

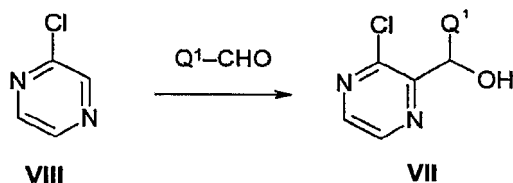
【0112】

図式5の式V I Iの化合物は以下の図式6に示されるように、アルデヒドQ¹-CHOおよび2-クロロピラジンV I I Iから調製された。

【0113】

【化11】

図式6



20

Q¹は式Iの化合物に対し上記に定義されているとおりである。

【0114】

式V I Iの化合物の一般的調製において、式V I I Iの化合物は式Q¹-CHOの化合物と適切な溶媒で適切な反応条件下で反応させた。適切な条件は、式V I I Iの化合物をリチウムテトラメチルピペリジン(L i-T M P)などの基と処理し、続いて式Q¹-C H Oの化合物と処理することを含むがこれに限らない。リチウムテトラメチルピペリジンは、テトラメチルピペリジンをn-ブチルリチウムと -78°C から 0°C まで上昇させて反応させて調製される。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン(T H F)およびグリムなどのエーテルを含むがこれに限らない。ヘキサメチルリン酸アミド(H M P A)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジオン(D M P U)などの極性溶媒が必要であれば加えられる。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はT H Fであった。上記プロセスは、室温 -80°C から 20°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 -78°C から 0°C で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

30

40

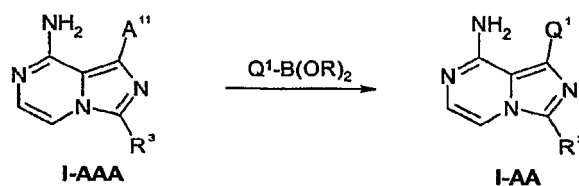
【0115】

本発明の式Iの化合物および本発明の化合物の合成に使用される中間体は、以下の方法に従って調製された。以下の図式7に示されるとおり、方法A Aは、式I-A A Aの化合物から式I-A Aの化合物を調製する場合に適用された。方法A A：

【0116】

【化 1 2】

図式 7



Q^1 および R^3 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、 $\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 、 Br または I などのハロゲンおよび $\text{B(OR)}_2 =$ 適切なボロン酸／ボロン酸エステルである。

【0117】

式 I-AA の化合物の一般的調製において、式 I-AAA の化合物は適切な溶媒で一般的な *Suzuki* 結合手順に基づきボロン酸／ボロン酸エステルと反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) グリム、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はジメトキシエタン／水であった。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 60°C から 100°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

【0118】

当業者は、I-AAA から式 I-AA の化合物を調製するために代替の方法が適用されることを理解する。例えば、式 I-AAA の化合物は、適切な溶媒で一般的な *Stille* 結合手順に基づき、適切な有機スズ試薬 $\text{Q}^1\text{-SnBu}_3$ などと反応させることができる。

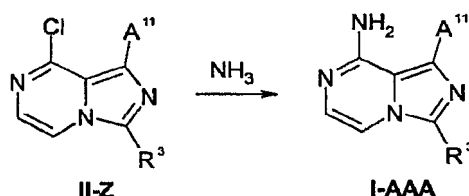
【0119】

図式 7 の式 I-AAA の化合物は、以下の図式 8 に示されるように調製された。

【0120】

【化 1 3】

図式 8



R^3 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および $\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 、 Br または I などのハロゲンである。

【0121】

式 I-AAA の化合物の一般的調製において、式 II-Z の化合物は適切な溶媒でアンモニアと反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2)

またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はイソプロパノールおよび THF とイソプロパノールの混合物であった。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 80°C から 120°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、厚肉ガラス反応槽またはステンレス鋼 Parr bomb を含むがこれに限らない密封した反応槽内で実施されることが望ましい。余剰反応剤、アンモニアが使われることが望ましい。

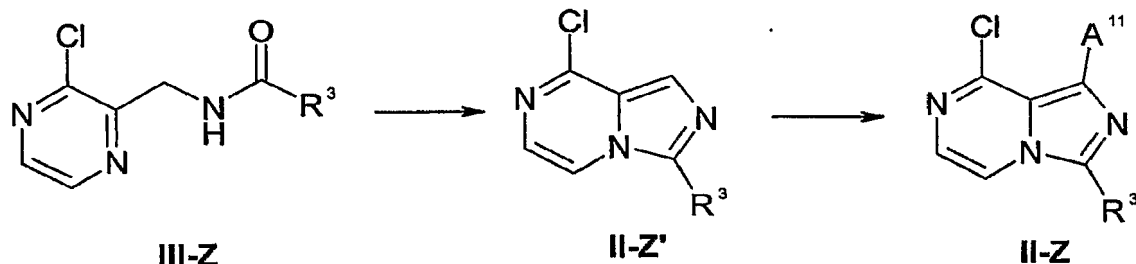
【0122】

図式 8 の式 I I - Z の化合物は、以下の図式 9 に示されるように調製された。

【0123】

【化 14】

図式 9



R^3 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および $\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 、Br または I などのハロゲンである。

【0124】

式 I I - Z の化合物の一般的調製において、中間体 I I I - Z は式 I I - Z' の化合物に転換された。式 I I I - Z の中間体は、適切な反応温度で適切な溶剤で POCl_3 と反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、アセニトリル、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われた。望ましい溶媒は塩化メチレンおよびアセニトリルを含む。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 20°C から 95°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。式 I H - Z から I I - Z' へ化合物の転換がされるとき、適切なハロゲン化剤が使われ、 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、または N-ヨードコハク酸イミドに限らない。望ましいハロゲン化剤は N-ヨードコハク酸イミドであった。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は DMF である。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。反応は、室温 40°C から約 75°C の間で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

【0125】

図式 9 の式 I H - Z の化合物は、以下の図式 10 に示されるように調製された。

【0126】

10

20

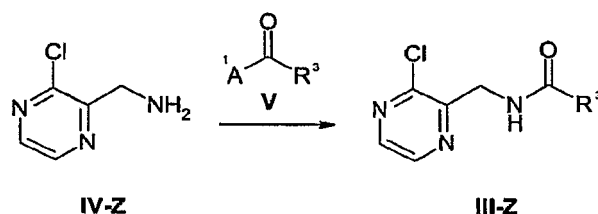
30

40

50

【化 15】

図式 10



R³ は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および A¹ = OH、アルコキシ、またはクロロまたはイミダゾールなどの離脱基である。

10

【0127】

式 I I I - Z の化合物の一般的調製において、式 I V - Z の化合物および式 V の化合物は適切なアミド結合条件下で反応させた。適切な条件は、式 F V - Z および V (A¹ = OH の場合) の化合物を、DMA P、H O B t、H O A t などと組み合わせて、D C C または E D C などの結合試薬と処理することを含むがこれに限らない。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は塩化メチレンである。上記プロセスは、室温 0 °C から 8 0 °C の間で実施された。反応は、室温 2 2 °C で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。さらに、式 I V - Z の化合物が塩またはビス塩である場合、適切な基が必要となり、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンを含むがこれに限らない。あるいは、式 I V - Z および V の化合物 (A¹ = F、C l、B r、T の場合) を、DMA P などと組み合わせてトリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンなどの基と反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は塩化メチレンであった。上記プロセスは、室温 - 2 0 °C から 4 0 °C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 0 °C から 2 5 °C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。式 I V - Z および V の化合物 (A¹ = F、C l、B r、I の場合)、基の実質上の反応物の等モル量、および DMA P の不足当量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。さらに、アミン (式 I V - Z の化合物) をアミデ (式 E H - Z の化合物) へ転換するその他の適切な反応条件は、L a r o c k、R. C. C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s、2 n d e d. ; W i l e y a n d S o n s : N e w Y o r k、1 9 9 9、p p 1 9 4 1 - 1 9 4 9 で参照できる。

20

30

40

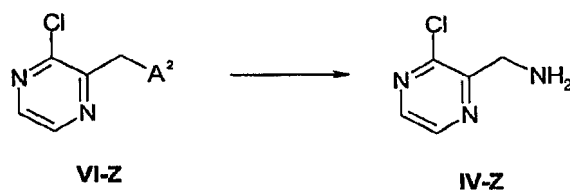
【0128】

図式 10 の式 I V - Z の化合物は、以下の図式 11 に示されるように調製された。

【0129】

【化 1 6】

図式 1 1



A^2 がフタルイミドまたは N_3 である。

10

【0 1 3 0】

式 I V - Z の化合物の一般的調製において、式 V I - Z の化合物は適切な溶媒で適切な反応条件下で反応させた。 A^2 = フタルイミドの場合、適切な条件は、式 V I - Z の化合物を適切な溶媒でヒドラジンと処理することを含む。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどハロゲン化溶媒、メタノールおよびエタノールなどのアルコール性溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はエタノールであった。上記プロセスは、室温 0°C から 80°C の間で実施された。反応は、室温 22°C で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質的に等モル量の反応剤が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

20

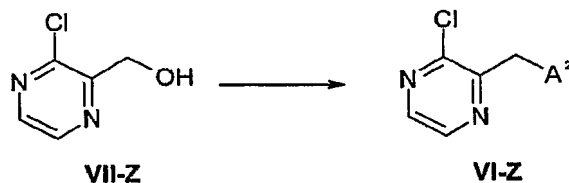
【0 1 3 1】

図式 1 1 の式 I V - Z の化合物は、以下の図式 1 2 に示されるように調製された。

【0 1 3 2】

【化 1 7】

図式 1 2



30

A^2 = フタルイミドまたは N_3 である。

【0 1 3 3】

式 V I - Z (A^2 = フタリミド) の化合物の一般的調製において、式 V I I - Z の化合物は適切な反応剤が存在する適切な溶媒において典型的な Mitsunobu 反応下でフタルイミドと反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル (CH_3CN)、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロフォルム (CHCl_3) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は THF であった。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、トリフェニルホスフィンなどアゾジカルボン酸 (DIAD、DEAD、DBAD) とを含むがこれに限らない。望ましい反応剤は、トリフェニルホスフィンまたは樹脂結合リフェニルホスフィン (PS-PPh_3)、および DIAD であった。上記プロセスは、室温 -78°C から 100°C の間で実施された。反応は、室温 22°C で実施されることが望ましい。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

40

50

概して、トリフェニルホスフィン、D I A Dおよびフタルイミドの1.0、1.1当量が、式V T I - Zの化合物の同等量に付き使用される。さらに、式V I I - Zの化合物はT s ₂ O、M s ₂ O、T f ₂ O、T s C l、M s C lまたはS O C l₂と反応させ（ここでヒドロキシ基はそれぞれトシレート、メシレート、トリフレートなどの離脱基、またはクロロなどのハロゲンに転換される。）、次いで、N H (B o c)₂、フタルイミド、カリウムフタルイミド、またはアジ化ナトリウムなどアミン当量と反応させることができる。酸性状態で(N H (B o c)₂)図式4で示されるようなヒドラジン(フタルイミド)、またはトリフェニルホスフィン/水(アジド)と処理するなど公知の方法によってアミン当量を転換することで、図式4に示される望ましいアミンが得られる。

【0134】

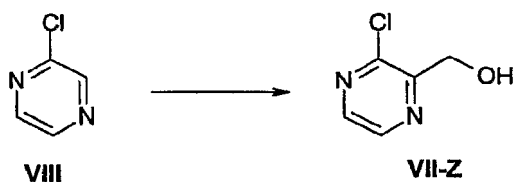
10

図式12の式V I I - Zの化合物は、以下の図式13に示されるように2-クロロピラジンV I I Iから調製された。

【0135】

【化18】

図式13



20

【0136】

式I V - Zの化合物の一般的調製において、式V I - Zの化合物は適切な溶媒で適切な反応条件下で反応させた。適切な条件は、式V I I Iの化合物をリチウムテトラメチルペリジン(L i - T M P)などの基と処理し、続いてカルボニル等量を含む試薬で処理し、その後適切な還元剤で処理することを含むがこれに限らない。リチウムテトラメチルペリジンは、テトラメチルペリジンをn-ブチルリチウムと-78℃から0℃まで上昇させて反応させて調製される。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン(T H F)およびグリムなどのエーテルを含むがこれに限らない。ヘキサメチルリン酸アミド(H M P A)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジオン(D M P U)などの極性溶媒が必要であれば加えられる。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はT H Fであった。適切なカルボニル等量試薬は、D M Fなどのホルムアミドまたはメチルあるいはエチルクロロフォーマートなどのクロロギ酸エステルを含むがこれに限らない。適切なカルボニル等量試薬を添加後、メタノールまたはエタノールを含むがこれに限らない極性プロトン性溶媒と共にチャージされているなら反応物は、その後水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤で処理する。上記プロセスは、室温-80℃から20℃の間で実施される。望ましくは、反応は、室温-78℃から0℃で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質的に等モル量の反応剤が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

30

40

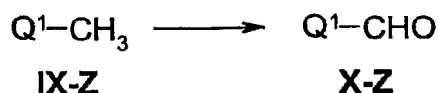
【0137】

図式6の式X - Z (Q¹ - C H O)の化合物は、以下の図式14に示されるように調製された。

【0138】

【化19】

図式14



50

Q^1 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりである。

【0139】

式 $X-Z$ (Q^1-CHO) の化合物の一般的調製において、式 $IX-Z$ (Q^1-CH_3) の化合物は適切な酸化剤で適切な反応条件下で反応させた。適切な酸化剤は二酸化セレンを含むが、これに限らない。上記プロセスにおいて使用される適切な反応条件は、二酸化セレンと式 $DC-Z$ (Q^1-CH_3) の化合物の混合物をそれだけで加熱、またはクロロベンゼンまたはスルホランを含むがこれに限らない適切な溶媒内で加熱することを含むがこれに限定されない。上記プロセスは、室温 120°C から 180°C の間で実施される。望ましくは、反応は、室温 150°C から 165°C で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。望ましくは、 $1-1.5$ 当量二酸化セレンが使われたが、必要に応じて量の増減が行なわれた。または、式 $IX-Z$ (Q^1-H_3) の化合物はまず、適切な溶媒で適切な反応条件下で、ハロゲン化剤およびラジカル開始剤と反応させ、式 Q^1-CH_2-Hal ($Hal=Cl$ または Br) の化合物を得るが、この化合物はその後適切な反応条件下で $DMSO$ および基と反応させて式 $X-Z$ (Q^1-CHO) の化合物を得る。適切なハロゲン化剤は臭素、 N -ブロモコハク酸イミドおよび塩素を含むが、これに限らない。望ましいハロゲン化剤は、 N -ブロモコハク酸イミドであった。適切なラジカル開始剤は、 $2,2'$ -アゾビスイソブチロニトリル ($AIBN$) および紫外線を含むがこれに限らない。望ましいラジカル開始剤は、 $AIBN$ であった。望ましくは、ハロゲン化ステップの溶媒には四塩化炭素が使用されたが、その他のハロゲン化溶媒も加えられる。ハロゲン化は、室温 60°C から 100°C の間で実施される。望ましくは、反応は、 80°C で実施された。適切な基は臭素、炭酸水素ナトリウム、りん酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムおよびコリジンを含むが、これに限らない。望ましい基は、炭酸水素ナトリウムであった。望ましい溶媒には $DMSO$ が使用されたが、その他の溶媒も加えられる。第2ステップは、室温 40°C から 140°C の間で実施される。望ましくは、反応は、 90°C で実施された。さらに、式 Q^1-CH_3 を式 Q^1-CHO へ転換するその他の適切な反応条件は、*Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1205-1207 および 1222-1224* で参照できる。

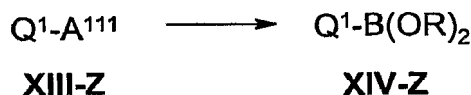
【0140】

図式7の式 $XIV-Z$ ($Q^1-B(OR)_2$) の化合物は、以下の図式15に示されるように調製された。

【0141】

【化20】

図式15



Q^1 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、 $A^{111}=Otf$ 、または Cl 、 Br または I などのハロゲン、および $B(OR)_2$ = 適切なボロン酸／ボロン酸エステルである。

【0142】

式 $XIV-Z$ ($Q^1-B(OR)_2$) の化合物の一般的調製において、式 $XIII-Z$ (Q^1-A^{111}) の化合物は適切な金属触媒および適切なホウ素化剤で適切な反応条件下で反応させた。適切な金属触媒は $1,3$ -ビス ($2,6$ -ジイソプロピルフェニル) イミダゾリウムクロライドが存在する $Pd(OAc)_2$ を含むが、これに限らない。適切なホウ素化剤はビス (ピナコラート) ジボロンを含むが、これに限らない。上記プロセスにおいて使用される適切な反応条件は、 $Pd(OAc)_2$ 、 $1,3$ -ビス ($2,6$ -ジイソプロピルフェニル) イミダゾリウムクロライド、 $KOAc$ 、およびビス (ピナコール) ボ

ランの混合物を、THFを含むがこれに限らない適切な溶媒内で加熱することを含むがこれに限らない。上記プロセスは、室温20℃から100℃の間で実施される。望ましくは、反応は、60℃から80℃で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。望ましくは、2-3当量KOAc、1-1.5当量ビス(ピナコール)ボラン、0.03-1当量Pd(OAc)₂、および0.09-3当量1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリウムクロライドが使われたが、必要に応じて量の増減が行なわれた。さらに、Q¹-A¹¹¹からQ¹-B(OR)₂への転換に適切な反応条件は、種々のQ¹-A¹¹¹またはアリール/ヘテロアリールハロゲン化物および種々の条件に関する出版物に記載されている(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 12(22), 4001; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269)。いくつかの場合、XIII-Z(Q¹-A¹¹¹)およびXIV-Z(Q¹-B(OR)₂)の化合物は、入手可能であり、出版物に記載される手順に従い合成される。そのどちらも不可能な場合、XIII-Z(Q¹-A¹¹¹)およびXIV-Z(Q¹-B(OR)₂)の化合物は、本願の実施例の項に開示される手順に従い合成された。

【0143】

ある場合には、本願に開示される化合物のR³およびQ¹は共に、さらに操作可能な官能基を含む。官能基の操作は主要な中間体または後段の化合物と併せて実施されることを当業者は理解する。このような官能基の変換は以下の図式16-26および実施例の項で例示されているが、このような変換の範囲を限定するものではない。さらに、図式16-26に例示された化学反応は、I-AA、II-Z、およびII-Z'の化合物にも適用される。

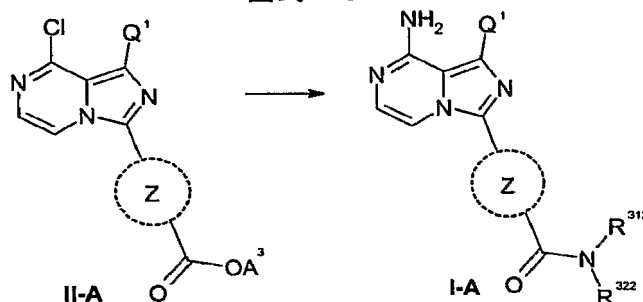
【0144】

式I-A(R³=Z-CONR³¹²R³²²である式I-AAの化合物)は、以下の図式17に示されるように調製された。

【0145】

【化21】

図式16



Q¹、R³¹²およびR³²²は式Iの化合物に対し上記に定義されているとおりであり、およびA³=水素、あるいはメチルまたはエチルなどのアルキルである。

【0146】

式 I-A の化合物の一般的調製において、 A^3 = アルキルおよび R^{312} と R^{322} が両方とも H と同等である場合、適切な溶媒内で式 I I-A の化合物 ($R^3 = Z-CO_2A^3$ である式 I I の化合物) がアンモニアと反応すると式 I-A の化合物が得られる。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はイソプロパノールおよび THF とイソプロパノールの混合物であった。上記プロセスは、室温 -78℃ から 120℃ の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 80℃ から 120℃ の間で実施される。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。式 I-A の化合物の一般的調製において、式 I I-A ($A^3 = H$ の場合) の化合物は適切な溶媒でまず $HNR^{312}R^{322}$ その後アンモニアと反応させた。 $A^3 = H$ の場合、図式 3 で開示される一般的結合手順 ($SOCl_2$ またはシュウ酸クロライドでの処理による CO_2H から $COCl$ への転換後、 $HR^{312}R^{322}$ との反応または CO_2H および $HR^{312}R^{322}$ を DMAP、HOBT、または HOAt などと組み合わせて EDC または DCC と処理する) が実施され、カルボキシル酸からアミデへの変換が生じる。 $A^3 =$ メチルまたはエチルなどのアルキルの場合、エステルを $Al(NR^{312}R^{322})$ で処理すると、 CO_2A^3 が $CO(NR^{312}R^{322})$ へ転換した。その後アンモニアと処理することで、式 I-A の化合物が得られた。

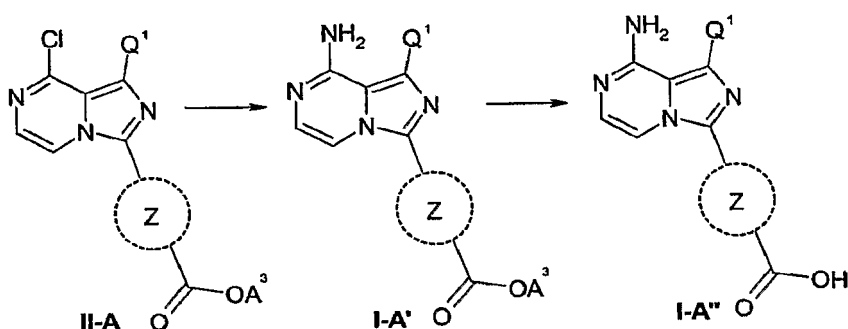
【0147】

式 I-A' ($R^3 = Z-CO_2A^3$ である式 I-A の化合物) および式 I-A'' ($R^3 = Z-CO_2H$ である式 I-A の化合物) は、以下の図式 17 に示されるように調製された。

【0148】

【化 22】

図式 17



Q^1 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および A^3 = メチルまたはエチルなどのアルキルである。

【0149】

式 I-A' の化合物の一般的調製において、式 I I-A の化合物は適切な溶媒でアンモニアと反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はイソプロパノールであった。上記

プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 100°C から 120°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。多くの場合、反応は密封された管内で観察された。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。一般的に、エステル成分へかなりの程度のアムモニアが添加されないように、過剰のアムモニアが使用され反応が観察された。さらに、式 $\text{I}-\text{A}'$ の化合物の一般的調製において、式 $\text{I}-\text{A}'$ の化合物は $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ の NaOH など一般的な鹼化状態において反応させた。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン（ THF ）およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド（ DMF ）、ジメチルスルホキシド（ DMSO ）、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン（ CH_2Cl_2 ）またはクロロフォルム（ CHCl_3 ）などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒は $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ の混合物であった。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温から 60°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

10

【0150】

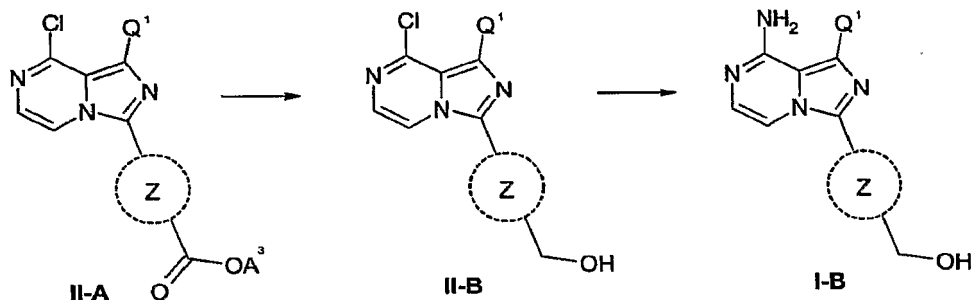
式 $\text{II}-\text{B}$ （ $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$ である式 II の化合物）および式 $\text{I}-\text{B}$ （ $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$ である式 $\text{I}-\text{A}$ の化合物）は、以下の図式18に示されるように調製された。

20

【0151】

【化23】

図式18



30

Q^1 は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および $\text{Ar}^3 = \text{H}$ あるいはメチルまたはエチルなどのアルキルである。

【0152】

式 $\text{I}-\text{B}$ の化合物の一般的調製において、 $\text{II}-\text{A}$ の化合物は、 THF などの適切な溶媒内でリチウムアムモニウム水素化合物などの適切な還元剤と処理されると、式 $\text{II}-\text{B}$ の化合物が得られる。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン（ THF ）およびグリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド（ DMF ）、ジメチルスルホキシド（ DMSO ）、アセニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびトリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン（ CH_2Cl_2 ）またはクロロフォルム（ CHCl_3 ）などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われた。望ましい溶媒は THF であった。上記プロセスは、室温 -78°C から 120°C の間で実施された。望ましくは、反応は、室温 0°C から 50°C の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。その後式 $\text{II}-\text{B}$ の化合物を前述のアムモノリシス状態（ 120°C に保たれた密封管にあるイソプロパノール内のア

40

50

ンモニア)で処理すると、式 I-B の化合物が得られた。

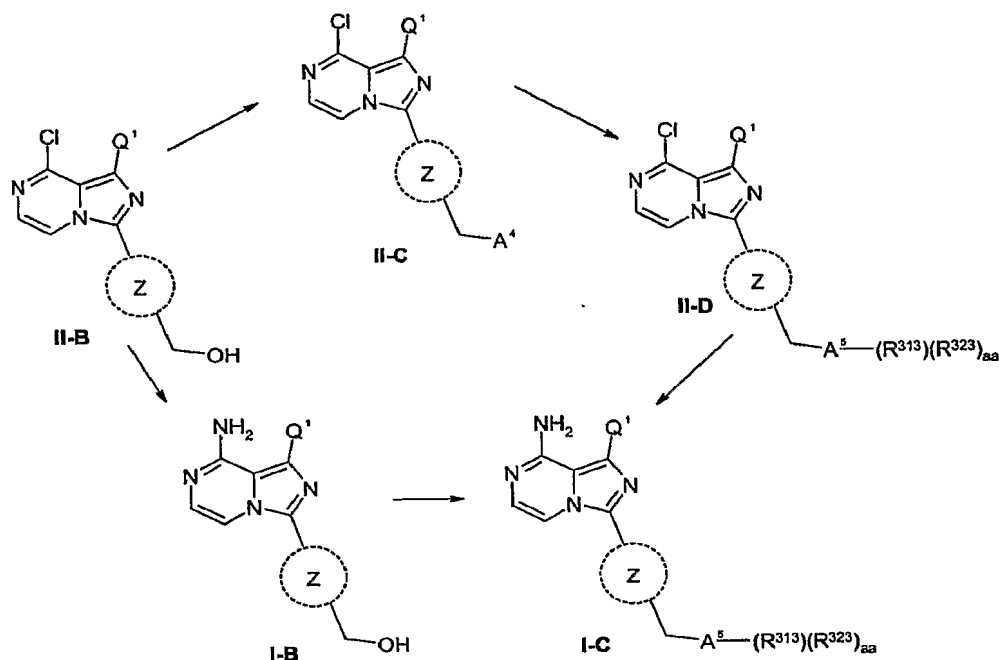
【0153】

式 I I-C ($R^3 = Z-CH_2A^4$ である式 I I の化合物)、式 I I-D ($R^3 = Z-CH_2A^5$ (R^{313}) (R^{323})_{aa} である式 I I の化合物)、式 I-B ($R^3 = Z-CH_2OH$ である式 I-A A の化合物) および式 I-C ($R^3 = Z-CH_2A^5$ (R^{313}) (R^{323})_{aa} である式 I-A A の化合物) は、以下の図式 19 に示されるように調製された。

【0154】

【化24】

図式 19



Q^1 、 R^{313} および R^{323} は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、ならびに $A^4 = OTs$ 、 OMs 、 Otf などの適切な離脱基、あるいはクロロ、臭素あるいはヨウ素などのハロ、 $d = 0$ または 1 、および $A^5 = N$ 、 O または S である。

【0155】

式 I-C の一般的調製において、 $SOCl_2$ または Ts_2O 、 Ms_2O 、または Tf_2O と反応させることで、I I-B の化合物のヒドロキシ基は適切な離脱基、 A^4 、 Cl または Ots など、 OMs 、または Otf に転換され I I-C の化合物を得た。式 I I-C の化合物と HA^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa} を反応させることで、式 I I-D の化合物が得られた。式 I I-D の化合物をその後上述したアンモノリシス条件で反応させると、式 I-C の化合物が得られた。さらに、式 I I-B の化合物は図式 18 で上述されたように、式 I-B の化合物へと転換した。さらに、式 I-B の化合物を式 I-C の化合物へと転換するには、式 I I-B の化合物を式 I I-C の化合物へと変換する場合とさらに式 I I-C の化合物を式 I I-D の化合物へと転換する場合 (OH から A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa} へのネット転換において) に関して上述した条件に従った。さらに、式 I I-B の化合物を種々のアルキル化剤またはフェノールと Mitsunobu 反応を通して処理し、式 I I-D ($R^3 = CH_2-Z-A^5$ (R^{313}) (R^{323})_{aa} である式 I I の化合物は、式中 $A^5 = O$ 、 $aa = 0$ 、および $R^{313} =$ アルキルまたはアリールである) の化合物を得ることで、式 I I-B の化合物を式 I I-D の化合物へと直接転換できる。

【0156】

式 I-C' ($R^3 = Z-CH_2-A^2$ である式 I-A A の化合物)、式 I-C'' (R

10

20

30

40

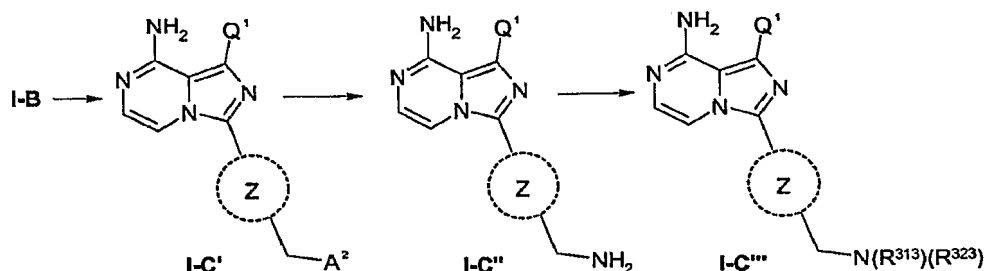
50

$^3 = Z - CH_2 - NH_2$ である式 I - A A の化合物) および式 I - C ' ' ' ($R^3 = Z - CH_2 - N(R^{313})(R^{323})$) である式 I - A A の化合物) は、以下の図式 20 に示されるように調製された。

【0157】

【化25】

図式 20



10

Q¹、R³¹³ および R³²³ は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、および A² = フタルイミドまたは N₃ である。

【0158】

式 I - C '、I - C ' ' および I - C ' ' ' の化合物の一般的調製において、式 V I I の化合物から式 V I の化合物への転換に関して図式 5 に開示されている手順に従い、式 I - B の化合物のヒドロキシ基は A² に転換された。図式 4 で開示されている条件における式 I - C の化合物の反応により、式 I - C ' ' の化合物が得られた。式 I - C ' ' の化合物が、限定されないが種々のアルキル化剤、還元アミノ化条件における種々のアルデヒド／ケトン無水酢酸、塩化ベンゾイルなどの種々のアシル化剤、H O B T または H O A T を有する E D C または D C C が存在下でのカルボキシル酸、あるいは T s₂ O または M e S O₂ C l などのスルホニル化剤と反応することで、式 I - C ' ' ' の化合物が得られた。例えば、式 I - C ' ' ' の化合物の一般的調製において、式 I - C ' ' の化合物は適切な溶媒で適切な基が存在する適切なアシル化剤と処理される。上記プロセスにおいて使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (T H F) およびグリムなどのエーテル、および塩化メチレン (C H₂ C l₂) またはクロロホルム (C H C l₃) などの塩素化溶媒を含むがこれに限らない。必要に応じて、溶媒の混合物が使われているが、望ましい溶媒はクロロホルムであった。上記プロセスにおいて使用される適切な塩基は、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、あるいは P S - D I E A などの樹脂結合トリアルキルアミンを含むがこれに限らない。望ましい塩基は P S - D I E A であった。適切なアシル化剤が無水酢酸である場合、式 I - C ' ' の化合物から R³¹³ = H および R³²³ = C O C H₃ である式 I - C ' ' ' の化合物への転換を得た。上記プロセスは、室温 - 78℃ から 120℃ の間で実施された。望ましくは、反応は、0℃ から 20℃ の間で実施された。本発明の化合物を生成する上記プロセスは、必要であれば高圧または低圧が適用されるが、大気圧で実施されることが望ましい。実質上反応剤の等モル量が使われることが望ましいが、必要に応じて量の増減が行なわれた。

20

30

40

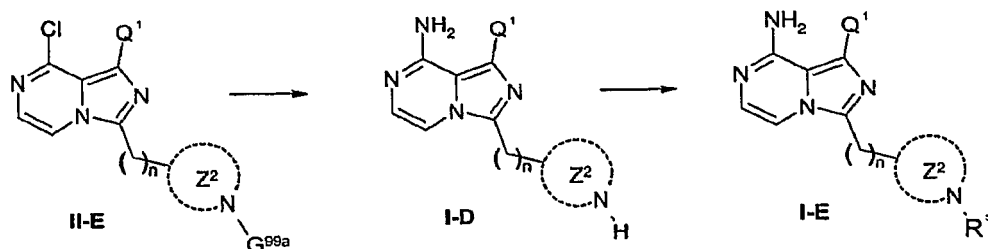
【0159】

式 I - D ($R^3 = (CH_2)_n - Z^2 - H$ であり、Z² が H に接続する窒素原子を含むヘテロシクリル環である式 I - A A の化合物) および式 I I - E ($R^3 = (CH_2)_n - Z^2 - R^{31}$ であり、Z² が R³¹ に接続する窒素原子を含むヘテロシクリル環である式 I - A A の化合物) の化合物は、以下の図式 21 に示されるように調製された。

【0160】

【化 2 6】

図式 2 1



10

Q^1 および R^{31} は式 I の化合物に対し上記に定義されているとおりであり、 G^{99a} は $C(=O)A^6$ または CO_2A^6 、 $n = 0 - 5$ 、および A^6 = アルキル、アリール、またはアラルキルである。

【0161】

式 I-E の化合物の一般的な調製において、式 I-E の化合物は、 $N-G^{99a}$ を $N-H$ に変換可能な適切な試薬で処理されることにより、式 I-D の化合物が生じる。例えば、上述のアンモノリシス条件下における式 I-E の化合物の処理 (G^{99a} が CO_2Bn と等しい場合) と、それ続く濃縮 HCl での処理および適切な基本的精密検査により、式 I-D の化合物が生じる。式 I-D の化合物は、還元的アミノ化、アルキル化およびアリール (ヘタリール) 化、およびアミド、尿素、グアニジン、カルバミン酸、チオカルバメート、スルホンアミドを提供するアシル化、および NH から NR^2 への純変換を提供する多様に置換された窒素付加物を含むがそれらに限定されない、様々な条件下にさらされることができる。

20

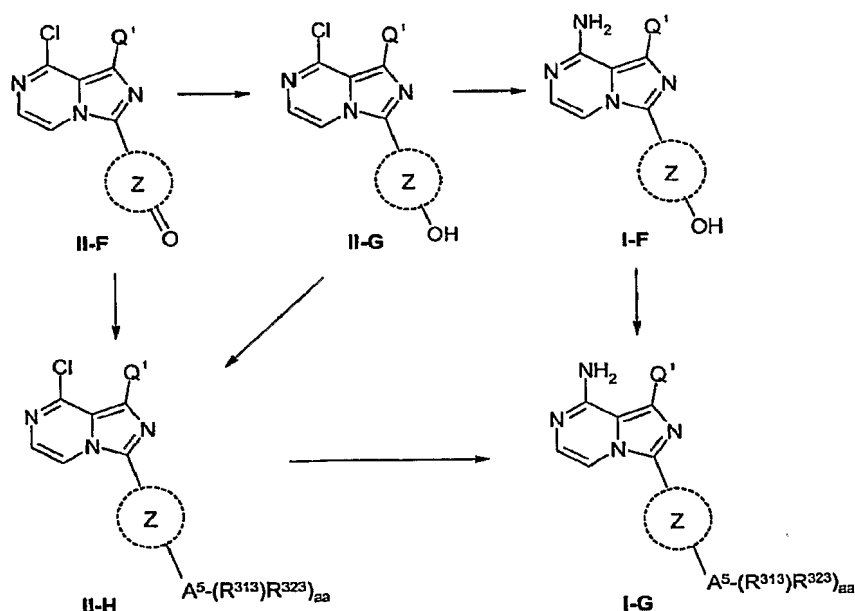
【0162】

式 I-G の化合物 ($R^3 = Z-OH$ である式 I の化合物)、式 I-H の化合物 ($R^3 = Z-A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ である式 I の化合物)、式 I-F の化合物 ($R^3 = Z-OH$ である式 I-A の化合物)、および式 I-G の化合物 ($R^3 = Z-A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ である式 I-A の化合物) は、下記の図式 2 2 で示されるように調製された。

【0163】

【化 2 7】

図式 2 2



40

式中、 Q^1 、 R^{313} 、および R^{323} は、式 I の化合物に対して上記で定義されたとお

50

りであり、 $a = 0$ または 1 、および $A^5 = N$ 、 O または S である。

【0164】

式 I-F および I-G の化合物の一般的な調製において、以下の転換が起こる。式 I-F の化合物は、式 I I-G の化合物を提供するメタノール中のナトリウム水酸化ホウ素などの適切な溶媒において、適切な還元剤を用いて還元された。式 I I-G の化合物は、式 I-F の化合物を生じる前述のアンモノリシス条件下にさらされた。さらに、式 I I-F の化合物は、式 I I-H ($d = 0$ 、 $A^5 = N$ 、ならびに R^{313} および R^{323} は式 I の化合物に対して上述されたとおり) の化合物を生じるための還元的アミノ化条件下 ($H A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ の $NaBH_3CN$ または $NaBH(OAc)_3$ であって、 $d = 0$ 、 $A^5 = N$ 、ならびに R^{313} および R^{323} はそれぞれ式 I の化合物に対して前述されたとおりである) において様々なアミンと反応させることができる。アンモノリシス条件にある式 I I-H の化合物 (式 I I の化合物であって、 $R^3 = Z - A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ であり、 $d = 0$ 、 $A^5 = N$ 、ならびに R^{313} および R^{323} は式 I の化合物に対して前述されたとおり) のその後の反応により、式 I-G の化合物を得た。さらに、I-G からおよび I-F から式 I I-H の化合物は、I I-B から I I-D および I-B から I-C へのそれぞれの転換が説明された図式 19 の条件に従って合成されることができる。

10

【0165】

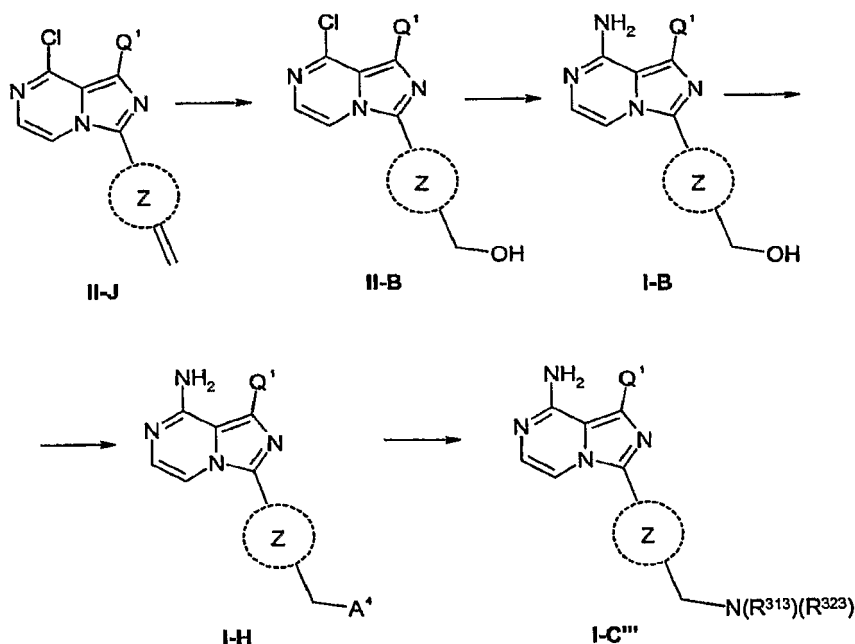
式 I-C' の化合物 ($R^3 = Z - CH_2 - N (R^{313}) (R^{323})$ である式 I-A A の化合物) は、下記の図式 23 で示されるように調製された。

20

【0166】

【化 28】

図式 23



30

40

式中、 Q^1 、 R^{313} 、および R^{323} は式 I の化合物に対して上記で定義したとおりであり、また $A^4 = Cl$ 、 OTs 、 OMs または OTf などの適切な脱離基である。

【0167】

式 I-C' の化合物 ($R^3 = Z - CH_2 - N (R^{313}) (R^{323})$ である式 I-A A の化合物) の一般的な調製において、以下の転換が起こる。式 I I-J の化合物 ($R^3 = Z = CH_2$ である式 I I の化合物) は、TEDF などの適切な溶媒においてジボラン、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (9-BBN)、カテコールボラン等の適切なヒドロホウ素化反応剤と反応させ、その後 I I-B の化合物を提供するように塩基性水溶液または $NaBO_3 \cdot H_2O$ 中の過酸化水素などの適切な酸化剤で処理された。さらに

50

、前述したアンモノリシス条件下の式 I I - B の化合物の反応により、式 I - B の化合物を生じた。式 I - B の化合物のヒドロキシ基はその後、それぞれ Ts_2O 、 Ms_2O または Tf_2O との反応によって OTs 、 OMs または OTf などの適切な脱離基 A^4 へ変換され、式 I - H の化合物を生じた。 $\text{HN}(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})$ の式 I - H (R^{313} および R^{323} が式 I の化合物に対して前述されたとおり) の化合物のさらなる反応により、式 I - C' の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})$) である式 I - A A の化合物を生じた。

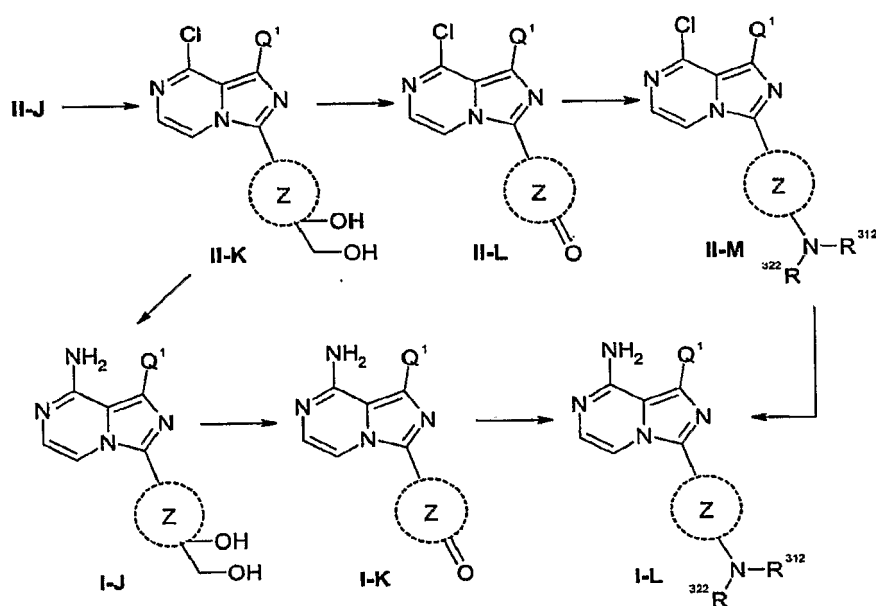
【0168】

式 I - J の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ である式 I - A A の化合物)、式 I - K の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} = \text{O}$ である式 I - A A の化合物)、および式 I - L の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{NR}^{313}\text{R}^{323}$ である式 I - A A の化合物) は、下記の図式 2 4 に示されるように調製された。

【0169】

【化29】

図式 2 4



【0170】

式中、 Q^1 、 R^{312} および R^{322} は、式 I の化合物に対して前述されたとおりである。

【0171】

式 I - J の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ である式 I - A A の化合物)、式 I - K ($\text{R}^3 = \text{Z} = \text{O}$ である式 I - A A の化合物)、および式 I - L ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{NR}^{312}\text{R}^{322}$ である式 I - A A の化合物) の調製において、式 I I - J の化合物は、($\text{R}^3 = \text{Z} = \text{CH}_2$ である式 I I の化合物) 下で処理され、シスおよびトランス異性体の混合物として式 H - K の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ である式 I I - K の化合物) を生じるための THF などの適切な溶媒に NMO が存在する場合に、四酸化オスmiumなどの適切なジヒドロキシル化剤と反応させた。式 I I - K の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ である式 I I の化合物) は、 NaIO_4 を含むがそれに限定されない適切な酸化剤で処理され、ジオールをケトン成分に変換し、式 I I - L の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} = \text{O}$ である式 I I の化合物) を生じた。式 I I - L の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} = \text{O}$ である式 I I の化合物) はその後、一般的な還元的アミノ化条件下で処理され、適切なアミン、 $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ または $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ を含むがそれらに限定されない適切な還元剤を含み、式 I I - M の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{NR}^{312}\text{R}^{322}$ である式 I I の化合物) を生じた。式 I I - M の化合物 ($\text{R}^3 = \text{Z} - \text{NR}^{312}\text{R}^{322}$ である式 I

I の化合物) は、式 I-L の化合物 ($R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$ である式 I-AA の化合物) を生じるように、110℃のステンレススチールポンプにおけるイソプロパノール内のアンモニアを用いたアンモノリシスの条件下で処理された。さらに、式 I-I-K の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2OH)$ である式 I-I の化合物) は、異性体の混合物として式 I-J の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2OH)$ である式 I-AA の化合物) を生じるように上述のアンモノリシス条件下で処理された。式 I-J の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2OH)$ である式 I-AA の化合物) は、 $NaIO_4$ を含むがそれに限定されない酸化剤で処理され、ジオールをケトン成分へ変換し、式 I-L の化合物 ($R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$ である式 I-AA の化合物) を生じるように上記の還元的アミノ化条件下で処理された式 I-K の化合物 ($R^3 = Z=O$ である式 I-AA の化合物) を生じた。

10

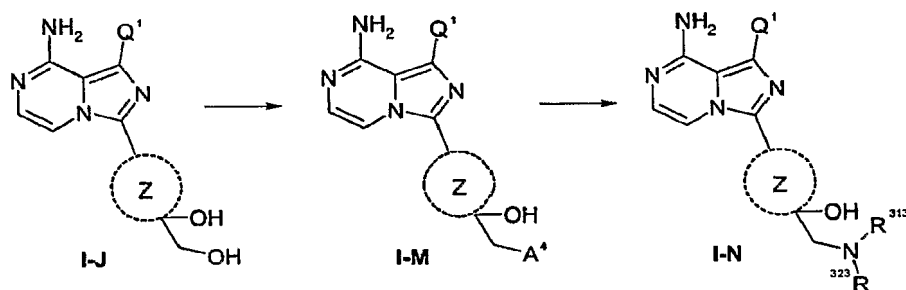
【0172】

式 I-N の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ である式 I-AA の化合物) は、以下の図式 25 で示されるように調製された。

【0173】

【化30】

図式 25



20

【0174】

ここで、 Q^1 、 R^{313} 、および R^{323} は、式 I の化合物に対して上記で定義したとおりであり、 $A^4 = OTs$ 、 OMs 、または OTf などの適切な脱離基である。

【0175】

式 I-N の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ である式 I-AA の化合物) の一般的な調製において、式 I-J の化合物の一次ヒドロキシル基 ($R^3 = Z-OH(CH_2OH)$ である式 I-AA の化合物) は、式 I-M の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2A^4)$ である式 I-AA の化合物) を提供するように、ジイソプロピルアミンまたはピリジンなどの適切な塩基ならびに THF または塩化メチレンなどの溶媒が存在する場合に、 Ts_2O 、 Ms_2O または Tf_2O との反応によって OTs 、 OMs 、または OTf などの適切な脱離基、 A^4 に変換された。THF または塩化メチレンなどの適切な溶媒における $HN(R^{313})(R^{323})$ の式 I-M の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2A^4)$ である式 I-AA の化合物) の反応により、式 I-N の化合物 ($R^3 = Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$ である式 I の化合物) を生じた。

30

【0176】

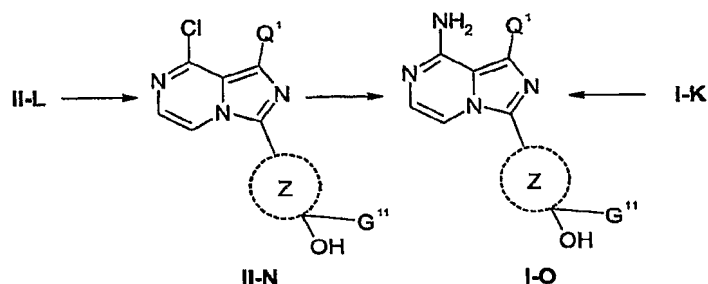
式 I-O の化合物 ($R^3 = Z^3-OH(G^{11})$ である式 I の化合物) は、下記の図式 26 に示されるように調製された。

40

【0177】

【化 3 1】

図式 2 6



10

ここで、 Q^1 および G^{11} は、式 I の化合物に対して上記で定義したとおりである。

【0178】

式 I-O の化合物 ($R^3 = Z-OH (G^{11})$ である式 I の化合物) の一般的な調製において、式 II-L の化合物 ($R^3 = Z=O$ である式 II の化合物) のケトン成分は、式 II-N の化合物 ($R^3 = Z-OH (G^{11})$ である式 II の化合物) を生じるように、THF などの適切な溶媒における $MeMgBr$ または $MeLi$ などの適切な求核試薬と反応させた。式 II-N の化合物 ($R^3 = Z-OH (G^{11})$ である式 II の化合物) は、 $110^\circ C$ のステンレススチールポンプにおけるイソプロパノール中のアンモニアを用いたアンモノリシスの条件下で反応させ、式 I-O の化合物 ($R^3 = Z-OH (G^{11})$ である式 I の化合物) を生じた。さらに、式 I-O の化合物 ($R^3 = Z-OH (G^{11})$ である式 I の化合物) は、THF などの適切な溶媒における $MeMgBr$ または $MeLi$ などの適切な求核試薬で、式 I-K の化合物 ($R^3 = Z=O$ である式 I-AA の化合物) を反応させることによって調製された。

20

【0179】

式 I-PP' および I-P' の化合物からそれぞれ I-RR、I-R へ化合物への変換は、Organic Letters、(2002)、4(6)、979 または Synlett、(2002)、(3)、447 に記載されるような所謂「Liebeskind-Srogl」条件を用いてボロン酸エステルと反応することによって達成されてよい。

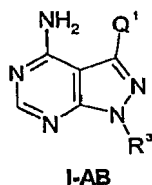
【0180】

式 I-AB の化合物は、 $X_1 = CH$ 、 X_2 、 X_4 および $X_5 = N$ 、ならびに X_3 、 X_6 および $X_7 = C$ である式 I の化合物と等しく、 Q^1 は式 I の化合物に対して定義されたとおりであり、 R^3 は、 C_{0-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、アミノメチルシクロ C_{3-10} アルキル、ビシクロ C_{5-10} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラールキル、ヘテロアラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、いずれも一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換され、また G^{11} は、式 I の化合物に対して定義されたとおりである。

30

【0181】

【化 3 2】



40

【0182】

方法 AB は、下記の図式 28 に示されるように式 I-AB の化合物を調製する際に使用された。

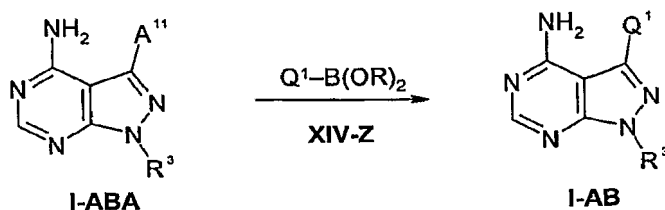
方法 AB：

50

【0183】

【化33】

図式28



10

ここで、 Q^1 および R^3 は、式 I-AB の化合物に対して上記で定義したとおりであり、 $A^{11} = Cl, Br$ または I などのハロゲン、および $Q^1 - B(OR)_2 =$ 適切なボロン酸／エステルである。

【0184】

式 I-AB の化合物の一般的な調製において、式 I-ABA の化合物は、一般的な鈴木カップリング手順を介して適切な溶媒中で式 XIV-Z ($Q^1 - B(OR)_2$) の適切なボロン酸／エステルと反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒系は THF／水および DMF／水であった。上記工程は、約 $20^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は $80^\circ C$ から約 $100^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の反応物が好適に使用された。

20

【0185】

当業者は、式 I-AB の化合物を I-ABA から調製する代替方法が適用されてよいことを理解されたい。例えば、式 I-ABA の化合物は、一般的なスチルカップリング手順を介して適切な溶媒における適切な有機スズ試薬 $Q^1 - SnBu_3$ 等と反応させることができる。

30

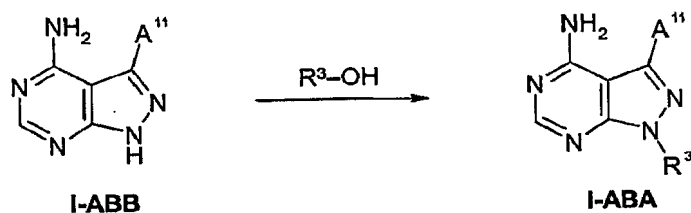
【0186】

R^3 が C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、ビスシクロ C_{5-10} アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロビスシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、それらのうちのいずれも一つ以上の独立 G^{11} 置換基によって任意に置換される、図式 28 の式 I-ABA の化合物は、下記の図式 29 で示されるように調製された。

【0187】

【化34】

図式29



40

ここで、 R^3 は、 C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、ビスシクロ C_{5-10}

50

アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、それらのうちのいずれも一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換され、 G^{11} は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl$ 、 Br 、または I などのハロゲンである。

【0188】

式 I-ABA の化合物の一般的な調製において、式 I-ABB の化合物は、適切な反応物が存在する場合に適切な溶媒における一般的な光延条件下でアルコール R^3-OH と反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethylformamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethylsulfoxide: DMSO) と、アセトニトリル (CH_3CN) と、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は THF であった。上記の工程で使用される適切な反応物は、トリフェニルホスフィン等、およびアゾジカルボン酸 (DIAD、DEAD、DBAD) を含むがそれらに限定されなかった。好適な反応物は、トリフェニルホスフィンまたは樹脂結合トリフェニルホスフィンおよび DIAD であった。上記工程は、約 $-78^\circ C$ から約 $100^\circ C$ で行われた。好ましくは、反応は約 $0^\circ C$ から $25^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合はより高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合はより多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の反応物が好適に使用された。概して、トリフェニルホスフィン、DIAD および R^3-OH の一等価物が、式 I-ABB の化合物の等価物ごとに使用された。

【0189】

あるいは、式 I-ABA の化合物は、アルキル化剤 R^3-LG を用いて式 I-ABB の化合物をアルキル化することによって調製されてよく、ここで LG は、当業者には既知である一般的なアルキル化条件下にあるクロライド、ブロマイド、ヨウ化物、トシレート、メシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸を含むがそれらに限定されない脱離基である。

【0190】

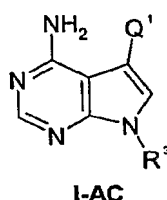
好ましくは、式 I-ABB の化合物において、 $A^{11} = Br$ および I である。これらの化合物は ($A^{11} = I$: H. B. Cottam ら、J. Med. Chem. 1993、36 (22)、3424-3430; $A^{11} = Br$: T. S. Leonova ら、Khim. Geterotsikl Soedin. 1982、(7)、982-984) において知られている。

【0191】

式 I-AC の化合物は、 X_1 および $X_5 = CH$ 、 X_2 および $X_4 = N$ 、および X_3 、 X_6 および $X_7 = C$ である式 I の化合物と等しく、 Q^1 は式 I の化合物に対して定義されたとおりであり、 R^3 は、 C_{0-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、ビシクロ C_{5-10} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、これらのいずれも一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換され、 G^{11} は式 I の化合物に対して定義されたとおりである。

【0192】

【化35】



【0193】

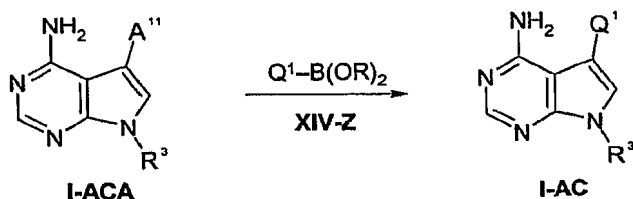
方法 A C は、下記の図式 3 0 に示されるように式 I - A B の化合物を調製する時に使用された。

方法 A C :

【 0 1 9 4 】

【 化 3 6 】

図式 3 0



10

ここで、 Q^1 および R^3 は、式 I - A C の化合物に対して上記で定義したとおりであり、 $A^{11} = Cl, Br$ または I などのハロゲンならびに $Q^1 - B(OR)_2 =$ 適切なボロン酸／エステルである。

【 0 1 9 5 】

式 I - A C の化合物の一般的な調製において、式 I - A C A の化合物は、一般的な鈴木カップリング手順を介して適切な溶媒中で適切なボロン酸／エステル X I V - Z ($Q^1 - B(OR)_2$) と反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。好適な溶媒系は THF / 水 および DMF / 水 であった。上記工程は、約 $20^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は約 $80^\circ C$ から約 $100^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の反応物が好適に使用された。

20

30

【 0 1 9 6 】

当業者は、式 I - A C の化合物を I - A C A から調製する代替方法が適用されてよいことを理解されたい。例えば、式 I - A C A の化合物は、一般的なスチルカップリング手順を介して適切な溶媒における適切な有機スズ試薬 $Q^1 - SnBu_3$ 等と反応させることができる。

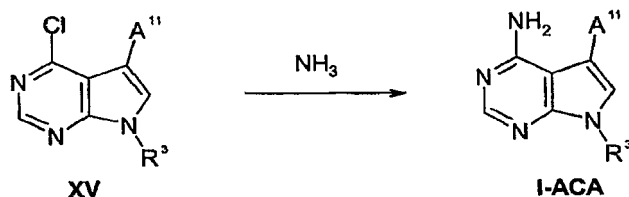
【 0 1 9 7 】

図式 3 0 の式 I - A C A の化合物は、下記図式 3 1 に示されるように調製された。

【 0 1 9 8 】

【 化 3 7 】

図式 3 1



ここで、 R^3 は式 I - A C の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl, Br$ または I などのハロゲン。

【 0 1 9 9 】

40

50

式 I - A C A の化合物の一般的な調製において、式 X V の化合物は、最適な溶媒のアンモニアと反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はイソプロパノールであった。上記工程は、約 -78°C から約 120°C の温度で行われた。好ましくは、反応は約 80°C から約 100°C で行われた。本発明の化合物を生成する上記工程は、好ましくはガラス製圧力管またはステンレス鋼製反応器内で行われた。好ましくは、過剰のアンモニアが使用された。

10

【0200】

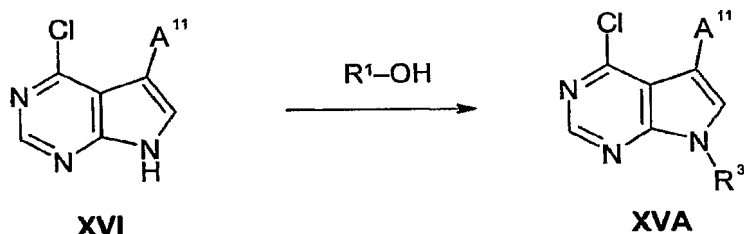
式 X V A の化合物 (= 図式 3 1 の式 X V の化合物であって、 R^3 は、 C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、ビスシクロ C_{5-10} アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロビスシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、いずれも一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換される) は、下記の図式 3 2 に示されるように調製された。

【0201】

【化 3 8】

20

図式 3 2



ここで、 R^3 は、 C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-10} アルキル、ビスシクロ C_{5-10} アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロビスシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、いずれも一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換され、 G^{11} は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 、 Br または I などのハロゲンである。

30

【0202】

式 X V A の化合物の一般的な調製において、式 X V I の化合物は、適切な反応物が存在する場合に適切な溶媒における一般的な光延条件下でアルコール R^3-OH と反応させた。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリル (CH_3CN) と、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム (CHCl_3) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は THF であった。上記工程で使用される適切な反応物は、トリフェニルホスフィン等、およびアゾジカルボン酸 (DIAD、DEAD、DBAD) を含むがそれらに限定されなかった。好適な反応物は、トリフェニルホスフィンまたは樹脂結合トリフェニルホスフィンおよび DIAD であった。上記工程は、約 -78°C から約 100°C の温度で行われてよい。好ましくは、反応は約 0°C から 25°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の反応物が好適に使用された。概して、トリフェニルホスフィン、DIAD および R

40

50

³ - OH の一等価物が、式 X V I の化合物の等価物ごとに使用された。

【0203】

あるいは、式 X V A の化合物は、アルキル化剤 $R^3 - LG$ を用いて式 X V I の化合物をアルキル化することによって調製されてよく、ここで LG は、当業者には既知である一般的なアルキル化条件下にあるクロライド、ブロマイド、ヨウ化物、トシレート、メシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸を含むがそれらに限定されない脱離基である。

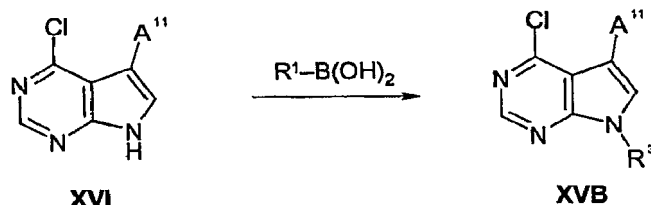
【0204】

式 X V B の化合物 (= 図式 3 1 の式 X V の化合物であって、 R^3 は、一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール) は、下記図式 3 3 で示されるように調製された。

【0205】

【化39】

図式 3 3



ここで、 R^3 は一つ以上の独立の G^{11} 置換基によって任意に置換されたアリールまたはヘテロアリールであり、 G^{11} は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl, Br$ または I などのハロゲンである。

【0206】

式 X V B の化合物の一般的な調製において、式 X V I の化合物は、一般的な銅 (I I) 介在によるカップリング手順を介して、適切な溶媒において式 $R^3 - B(OH)_2$ の適切なボロン酸と反応させる。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリム、1, 4-ジオキサンなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、N-メチルピロリドン (N-methylpyrrolidinone: NMP) と、塩化メチレン (CH_2Cl_2) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は塩化メチレン (CH_2Cl_2) であった。上記工程で使用される適切な反応物は、銅 (I I) 酢酸 ($Cu(OAc)_2$)、銅 (I I) トリフレート ($Cu(OTf)_2$) 等、および塩基 (ピリジン等) を含むがそれらに限定されなかった。好適な反応物は $Cu(OAc)_2$ およびピリジンであった。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気下の大気圧で行われた。好ましくは、反応は約 22°C で行われた。概して、式 $R^3 - B(OH)_2$ の 1.5 eq. の銅 (I I) 酢酸、2 eq. のピリジン、および 2 eq. のボロン酸が式 X V I の化合物の等価物ごとに使用された。

【0207】

式 X V I の全ての化合物は、文献 ($A^{11} = I$: L. B. Townsend ら、J. Med. Chem. 1990、33、1984-92; $A^{11} = Br, Cl$: L. B. Townsend ら、J. Med. Chem. 1988、31、2086-2092) に記載されている。好ましくは、 $A^{11} = Br$ および I である。

【0208】

本明細書で記載される化合物における R^3 および Q^1 は、さらに操作することができる官能基の場合によって含有する。当業者は、そのような官能基の操作が主要中間体または後期の化合物を用いて達せられ得ることを理解されたい。そのような官能基の転換は、以下の図式 3 4 ~ 3 5 および実験部分に例示されているが、そのような転換の範囲を限定す

10

20

30

40

50

るものではない。

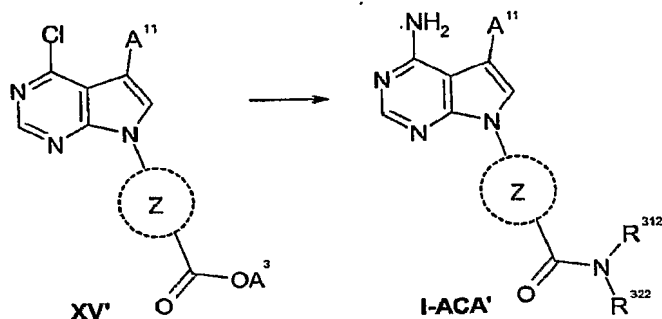
【0209】

式 I-ACA' の化合物 ($=R^3 = Z-CONR^{312}R^{322}$ である式 I-ACA の化合物) は、下記の図式 34 に示されるように式 XV の化合物 ($=R^3 = Z-CO_2A^3$ である式 XV の化合物) から調製される。

【0210】

【化 40】

図式 34



10

20

30

40

ここで、 R^{312} および R^{322} は、式 I の化合物に対して上述したとおりであり、 $A^1 = Cl$ 、 Br または I などのハロゲンであり、 $A^3 =$ 水素またはメチルまたはエチルなどのアルキルである。

【0211】

式 I-ACA' の化合物の一般的な調製において、 $A^3 =$ アルキル、ならびに R^{312} および R^{322} が H に等しい場合、適切な溶媒におけるアンモニアを用いた式 XV' の化合物の反応により、式 I-ACA' の化合物を生じた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はイソプロパノールであった。上記工程は、約 $-78^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は $80^\circ C$ から約 $100^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成する上記工程は、好ましくはガラス製圧力管またはステンレス鋼製反応器内で行われた。好ましくは、過剰のアンモニアが使用された。さらに、式 I-ACA' の化合物 ($R^3 = Z-CONR^{312}R^{322}$ である式 I-ACA の化合物) の一般的な調製において、式 XV' の化合物 ($R^3 = Z-CO_2A^3$ である式 XV' の化合物) は、適切な溶媒において $HNR^{312}R^{322}$ 、その後アンモニアと反応させた。 $A^3 = H$ の場合、一般的なカップリング手順 ($SOCl_2$ または塩化オキサリルでの処理を通じた $-CO_2H$ から $-COCl$ への変換と、その後の $HNR^{312}R^{322}$ との反応あるいは、DMA P、HOBT または HOAt 等を併用した EDC または DCC での $-CO_2H$ および $HNR^{312}R^{322}$ の処理など) は、カルボン酸からアミドへの転換を生じるように採用される。 $A^3 =$ メチルまたはエチルなどのアルキルの場合、 $Al(NR^{312}R^{322})_3$ でのエステル処理により、 $-CO_2A^3$ から $-CO(NR^{312}R^{322})$ への変換を生じた。アンモニアを用いたその後の処理により、式 I-ACA' の化合物を生じた。

【0212】

図式 34 に示される化学反応はまた、 A^{11} の代わりに Q^1 を伴う化合物に適用することができる。

【0213】

式 XVI I I の化合物 ($R^3 = Z-CH_2OH$ である式 XV、I-ACA または I-A

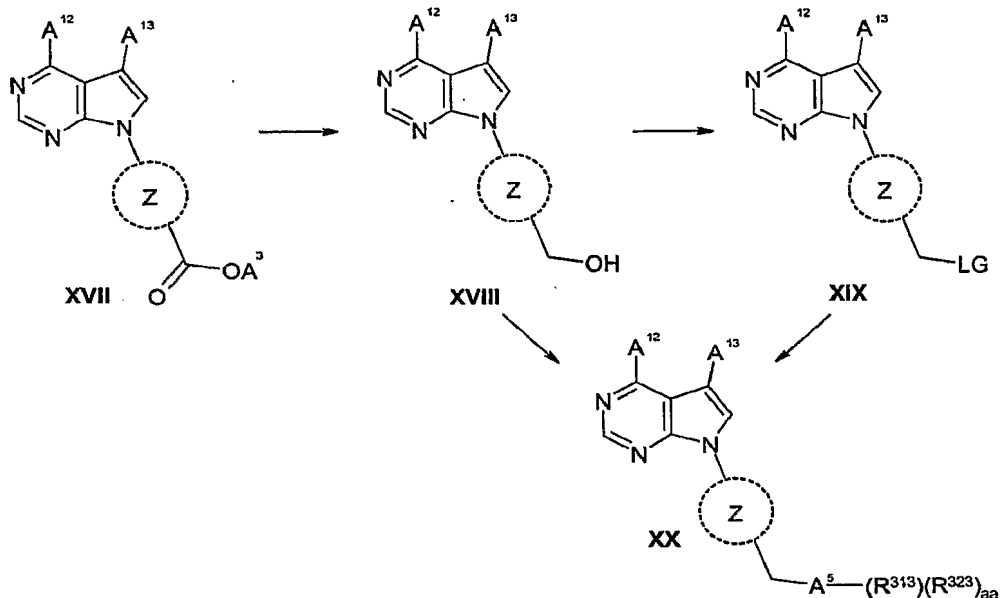
50

Cの化合物)、式XIXの化合物 ($R^3 = Z-CH_2LG$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)、および式XXの化合物 ($R^3 = Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)は、下記の図式35に示されるように調製された。

【0214】

【化41】

図式35



ここで、 Q^1 、 R^{313} および R^{323} は式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 LG =トシレート、メシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸、あるいはクロロ、ブロモまたはヨードなどのハロなどの適切な脱離基であり、 $aa = 0$ または1、 A^3 =水素またはメチルまたはエチルなどのアルキル、 $A^{11} = Cl$ 、 Br または I などのハロゲン、 $A^{12} = Cl$ または NH_2 、 $A^{13} = A^{11}$ または Q^1 、および $A^5 = N$ 、 O または S である。

【0215】

下記の表は、式XVI I-XX、 A^{12} 、 A^{13} の化合物、式I-AC、I-ACAの化合物、ならびにXVおよび R^3 の関係を示す。

【0216】

【化42】

式...の化合物	(式中、 $A^{12} =$	および $A^{13} =$)	は式... と等しい	(式中、 $R^3 =$)
XVII	Cl	A^{11}	XV	$Z-CO_2A^3$
XVII	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CO_2A^3$
XVII	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CO_2A^3$
XVIII	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2OH$
XVIII	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2OH$
XVIII	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2OH$
XIX	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2LG$
XIX	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2LG$
XIX	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2LG$
XX	Cl	A^{11}	XV	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	NH_2	A^{11}	I-ACA	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$
XX	NH_2	Q^1	I-AC	$Z-CH_2A^5R^2(R^4)_d$

【0217】

式XV I I Iの化合物 ($R^3 = Z-CH_2OH$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)の一般的な調製において、式XV I I Iの化合物 ($R^3 = Z-CO_2A^3$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)は、式XV I I Iの化合物を生じるように、THFまたは塩化メチレンなどの適切な溶媒において水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウムなどの適切な還元剤で処理される。式XXの化合物 ($R^3 = Z-CH_2A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)の一般的な調製において、式XV I I Iの化合物のヒドロキシ基は、式X I Xの化合物 ($R^3 = Z-CH_2LG$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物)を生じるように、 $SOCl_2$ もしくは Ts_2O 、または Ms_2O もしくは Tf_2O と反応させることによってClもしくはトシレート、またはメシル酸もしくはトリフレートなどの適切な脱離基に変換された。 $HA^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ との式X I Xの化合物の反応により、式XXの化合物を生じた。さらに、式XV I I Iの化合物は、様々なアルキル化剤を用いてまたは一般的な光延反応条件下で式XV I I Iの化合物を処理することにより、式XXの化合物に直接変換されることができ、式XXの化合物 ($R^3 = Z-CH_2A^5 (R^{313}) (R^{323})_{aa}$ である式XV、I-ACAまたはI-ACの化合物であって、 $A^5 = O$ 、 $aa = O$ 、および $R^{313} =$ アルキルまたはアリール)を生じる。当業者は、該当する場合、図式35に示される配列中の最も適切な段階を選択して、図式31に記載されるように $A^{12} = Cl$ を $A^{12} = NH_2$ に変換、および図式30に記載されるように $A^{13} = A^{11}$ を $A^{13} = Q^1$ に変換するであろう。

10

20

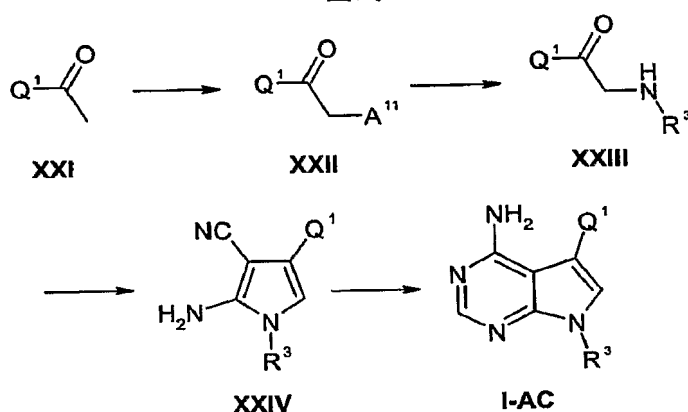
【0218】

式I-ACの化合物の代替的調製が図式36に示される。

【0219】

【化43】

図式36



30

ここで、 Q^1 および R^3 は、式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl$ 、 Br または I などのハロゲンである。

【0220】

式XX Iの化合物は、メチルリチウムまたはメチルグリニャール試薬を添加し、生じたアルコールを式XX Iのケトンに酸化させることによって、アルデヒド Q^1-CHO (これらの調製に関しては図式14参照)から調製されてよい。その他の化合物は、市販されており当業者には既知の方法によって調製することができる。Larock、R. C. Comprehensive Organic Transformationsの第2版、WileyおよびSons、New York、1999、1197ffを参照。一般的なハロゲン化試薬 (Br_2 、NBS、ピリジニウムペルブロミドまたは $CuBr_2 (A^{11} = Br)$ の場合)あるいは NCs または $SO_2Cl_2 (A^{11} = Cl)$ を含むがそれらに限定されず)を用いた一般的なハロゲン化条件下における式XX Iの化合物の反応は、式XX I Iの化合物を与える。式 H_2N-R^3 のアミンとそれらの反応は、基本条件下でマロニトリルと反応することによって式XX I Vのアミノシアノピロールに変換される式XX I I Iのアミノケトンを与える。最後に、一般的な環化条件下における式XX I V

40

50

の化合物の反応は、式 I-A C の化合物を与える。この環化条件は、ホルムアミドでの加熱、ホルムアミドおよびアンモニアでの加熱、トリアルキルオルトギ酸、アンモニアおよび塩基での連続処理、ならびにホルムアミドおよびアンモニアでの連続処理を含むがそれらに限定されない。

【0221】

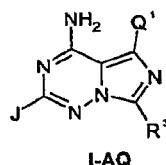
上記工程の一つにおいて修正された官能基と同一または同様の反応性を有する置換基は、状況によっては、保護を行い、その後所望の生成物を生じるように再保護をする必要があり、また所望しない副反応を回避する必要があることを当業者は理解されたい。あるいは、本発明の範囲内において記載された別の工程は、官能基の競合を回避するために採用されてよい。適切な保護基およびそれらを追加および除去する方法の例は、参考文献「Protective Groups in Organic Syntheses」、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、John Wiley および Sons、1989 年から入手できる。

【0222】

式 I-A Q の化合物は、 $X_1 = CH$ 、 X_2 、 X_3 および $X_5 = N$ 、 X_4 、 X_6 および $X_7 = C$ ならびに $J = H$ または NH_2 である式 I の化合物に等しい。

【0223】

【化44】



【0224】

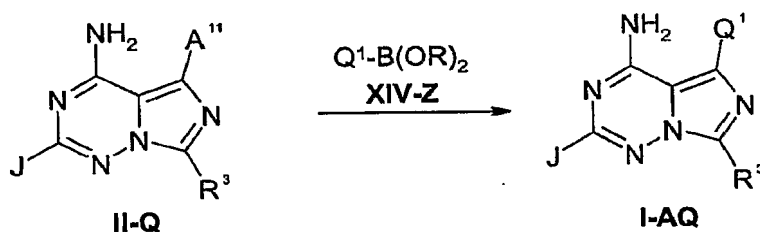
方法 A Q は、以下の図式 37 に示されるように式 I-A Q の化合物を調製する時に使用された。

方法 A Q :

【0225】

【化45】

図式 37



ここで、 Q^1 および R^3 は、式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl$ 、 Br または I などのハロゲン、 $B(OR)_2 =$ 適切なボロン酸／エステルならびに $J = H$ または NH_2 である。

【0226】

式 I-A Q の化合物の一般的な調製において、式 II-Q の化合物は、一般的な鈴木カップリング手順を介し、適切な溶媒において適切なボロン酸／エステル ($Q^1-B(OR)_2$) と反応させた。上記の工程で使用する適切な溶媒は、水と、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒と、を

含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はグリム／水であった。上記工程は、約 -78°C から約 120°C の温度で行われた。好ましくは、反応は 80°C から約 100°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合より多いまたはより少ない量を使用した、実質上等m o l量の反応物が好適に使用された。

【0227】

当業者は、式I-AQの化合物をII-Qから調製する代替方法が適用されてよいことを理解されたい。式II-Qの化合物は、一般的なスティルカップリング手順を介し、適切な溶媒において適切な有機スズ試薬 Q^1-SnBu_3 と反応させることができる。

10

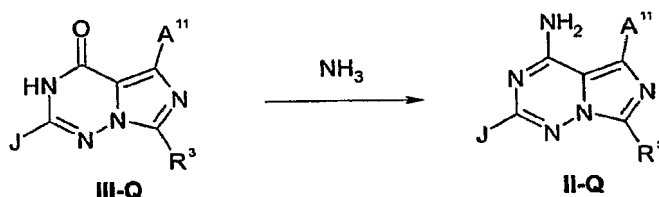
【0228】

図式37の式II-Qの化合物は、下記の図式38に示されるように調製された。

【0229】

【化46】

図式38



20

ここで、 R^3 は式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $\text{A}^{11} = \text{Cl}$ 、BrまたはIなどのハロゲンであり、 $\text{J} = \text{H}$ または NH_2 である。

【0230】

式II-Qの化合物の一般的な調製において、式III-Qの化合物は、適切な溶媒において、オキシ塩化リン(POCl_3)およびトリアゾール、およびピリジンと続くアンモニア(NH_3)と反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン(Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド(Dimethyl formamide: DMF)と、ジメチルスルホキシド(Dimethyl sulfoxide: DMSO)と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン(CH_2Cl_2)またはクロロホルム(CHCl_3)などの塩素付加溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はイソプロパノールであった。上記工程は、約 -20°C から約 50°C の温度で行われた。好ましくは、反応は 0°C から約 25°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合はより高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合はより多いまたはより少ない量を使用した、実質上等m o l量の反応物が好適に使用された。

30

【0231】

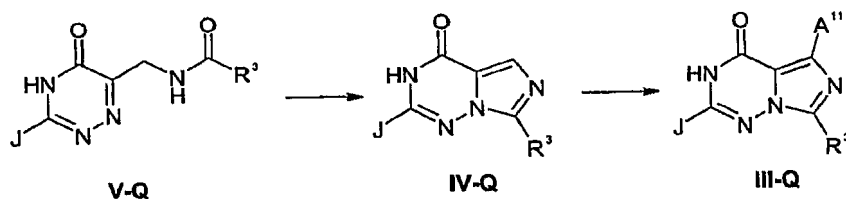
図面38の式III-Qの化合物は、下記の図面39に示されるように調製された。

40

【0232】

【化 4 7】

図式 3 9



ここで、 R^3 は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^{11} = Cl$ 、 Br または I などのハロゲンであり、 $J = H$ または NH_2 である。

10

【0 2 3 3】

式 I I I - Q の化合物の一般的な調製において、中間体 V - Q は、式 I V - Q の化合物に変換された。式 V - Q の中間体は、適切な温度の適切な溶媒においてオキシ塩化リン ($POCl_3$) を用いて処理された。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒と、アセトニトリルと、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はアセトニトリルであった。上記工程は、約 $-78^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は $40^\circ C$ から約 $95^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合はより高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。式 I I I - Q の中間体は、適切なハロゲン化剤を用いて式 I V - Q の中間体を反応させることにより調製された。適切なハロゲン化剤は、 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドまたは N-ヨードスクシンイミドを含むがそれらに限定されなかった。好適なハロゲン化剤は N-ヨードスクシンイミドであった。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は DMF であった。上記工程は、約 $-78^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は $40^\circ C$ から約 $75^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合はより高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合はより多いまたはより少ない量を使用した

20

30

【0 2 3 4】

$J = NH_2$ である式 I V - Q および I I I - Q の化合物は、当業者には既知であるジザゾ化工程によって、 $J = H$ である式 I V - Q および I I I - Q の化合物にそれぞれ変換することができる。一般的な工程は、THF または DMF などの適切な溶媒における式 I V - Q または I I I - Q の化合物の *tert*-ブチルニトリルによる処理を含む。

40

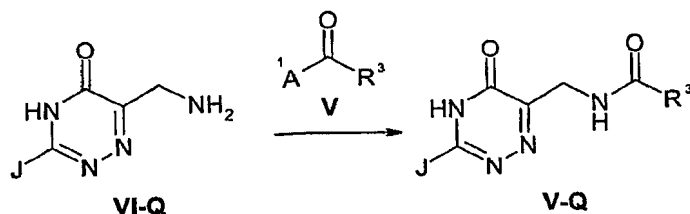
【0 2 3 5】

図式 3 9 の式 V - Q の化合物は、下記の図式 4 0 に示されるように調製された。

【0 2 3 6】

【化 4 8】

図式 4 0



ここで、 R^1 は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 $A^1 = OH$ 、アルコキシ、またはクロロもしくはイミダゾールなどの脱離基であり、 $J = H$ または NH_2 である。

【0237】

式 V-Q の化合物の一般的な調製において、式 VI-Q の化合物および式 V の化合物は、適切なアミドカップリング条件下において反応させた。適切な条件は、DMA P、HOBt、HOAt 等とともに DCC または EDC などのカップリング剤を用いて、または EEDQ のような試薬を用いて式 VI-Q および V ($A^1 = OH$ の場合) の化合物を処理することを含むがそれらに限定されない。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は塩化メチレンであった。上記工程は、約 $0^\circ C$ から約 $80^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は約 $22^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の反応物が好適に使用された。あるいは、式 VI-Q および V ($A^1 = F, Cl, Br, I$ の場合) の化合物は、DMA P 等とともにトリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンと反応させた。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、ピリジンと、クロロフォルムまたは塩化メチレンハロゲン化溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は DMF であった。上記工程は、約 $-20^\circ C$ から約 $40^\circ C$ の温度で行われた。好ましくは、反応は $0^\circ C$ から $25^\circ C$ で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 mol 量の式 VI-Q および V (ここで $A^1 = F, Cl, Br, T$) の化合物および塩基、ならびに準化学量論的な量の DMA P が好適に使用された。さらに、アミン (式 VI-Q の化合物) からアミド (式 V-Q の化合物) へ変換するためのその他の適切な反応条件は、Larock、R. C. Comprehensive Organic Transformations の第 2 版、Wiley および Sons、New York、1999、pp 1941-1949 から入手できる。

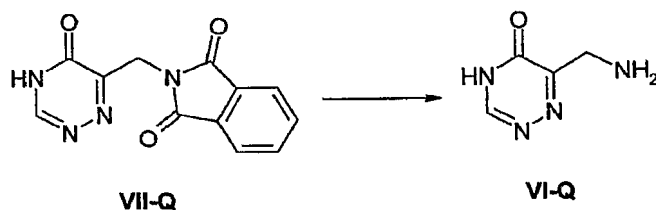
【0238】

$J = H$ である図式 40 の式 VI-Q の化合物は、下記の図式 41 に示されるように調製された。

【0239】

【化 4 9】

図式 4 1



【0 2 4 0】

10

式 V I - Q の一般的な調製において、式 V I I - Q の化合物は、適切な溶媒において適切な反応条件下で反応させる。適切な条件は、適切な溶媒におけるヒドラジンまたはメチルヒドラジンを伴う式 V I I - Q の化合物の処理を含む。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリルと、クロロフォルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶媒と、メタノールおよびエタノールなどのアルコール溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されてよいが、好適な溶媒はエタノールおよび塩化メチレンであった。上記工程は、約 0 °C から約 8 0 °C の温度で行われた。好ましくは、

20

【0 2 4 1】

J = NH₂ である式 V I - Q の化合物は、J. Het. Chem.、(1984)、21, 697 に記載される工程に従って調製されてよい。

【0 2 4 2】

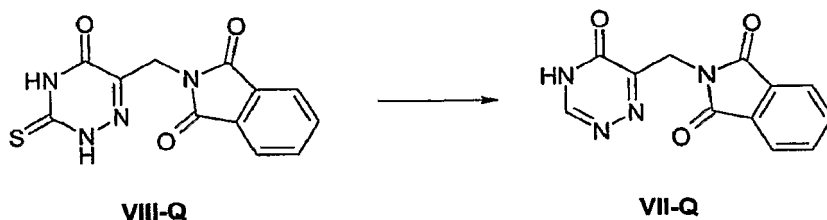
図式 4 1 の式 V I I - Q の化合物は、下記の図式 4 2 に示されるように調製された。

【0 2 4 3】

30

【化 5 0】

図式 4 2



【0 2 4 4】

40

式 V I I - Q の化合物の一般的な調製において、式 V I I I - Q の化合物は、適切な溶媒においてラネーニッケルと反応させた。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (THF)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (Dimethyl formamide: DMF) と、ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO) と、アセトニトリル (CH₃CN) と、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (CH₂Cl₂) またはクロロホルム (CHCl₃) などの塩素付加溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はエタノールであった。上記工程は、およそ室温から約 1 0 0 °C の温度で行われてよい。好ましくは、反応は約 8 0 °C で行われた。本発明の化合物を生成する上記工程は、所

50

10

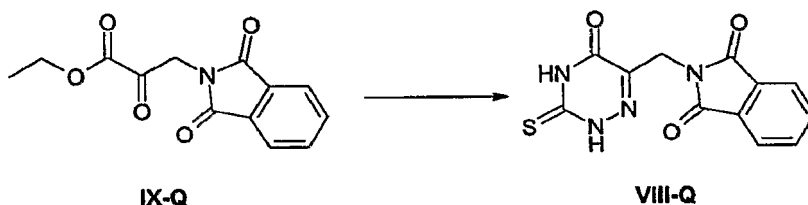
20

30

40

50

図式 4 3



30

40

上記工程の一つにおいて修正された官能基と同一または同様の反応性を有する置換基は、状況によっては、保護を行い、その後所望の生成物を生じるように再保護をする必要が

あり、また所望しない副反応を回避する必要があることを当業者は理解されたい。あるいは、本発明の範囲内において記載された別の工程は、競合する官能基を回避するために採用されてよい。適切な保護基およびそれらを追加および除去する方法の例は、参考文献「Protective Groups in Organic Syntheses」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、John WileyおよびSons、1989から入手できる。

【0249】

方法AWは、下記の図式44に示されるように式II-Qの化合物を調製する時に使用された。

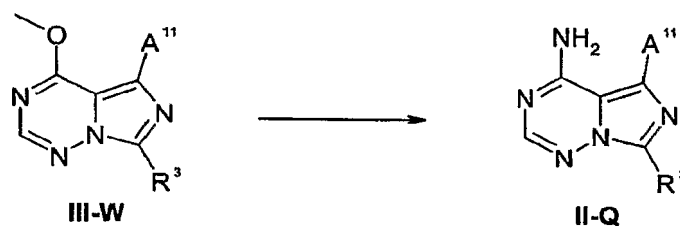
【0250】

方法AW

【0251】

【化52】

図式44



ここで、Q¹およびR³は、式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、A¹¹ = Cl、BrまたはIなどのハロゲンである。

【0252】

式II-Qの化合物の一般的な調製において、式III-Wの化合物は、適切な溶媒においてアンモニアと反応させた。上記の工程で使用する適切な溶媒は、テトラヒドロフラン（Tetrahydrofuran：THF）、グリムなどのエーテルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン（CH₂Cl₂）またはクロロホルム（CHCl₃）などの塩素付加溶媒と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はイソプロパノールであった。上記工程は、約0℃から約50℃の温度で行われた。好ましくは、反応は0℃から約22℃で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等m o l量の反応物が好適に使用された。

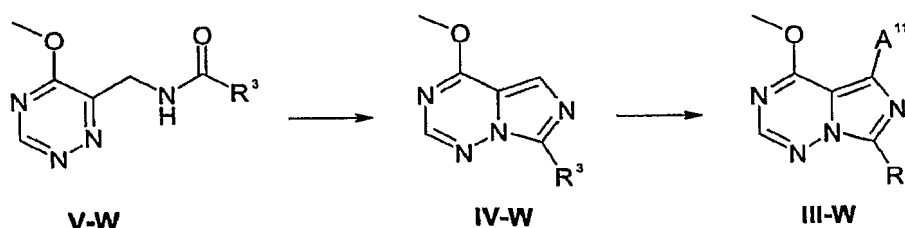
【0253】

図式44の式III-Wの化合物は、下記の図式45に示されるように調製された。

【0254】

【化53】

図式45



ここで、R³は式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、A¹¹ = Cl、BrまたはIなどのハロゲンである。

【0255】

10

20

30

40

50

式 I I I - W の化合物の一般的な調製において、化合物 V - W は、式 I V - W の化合物に変換された。式 V - W の化合物は、適切な反応温度の適切な溶媒においてオキシ塩化リン (T O C l ₃) または単離した「ピルスマイヤー塩」 (C A S # 3 3 8 4 2 - 0 2 - 3) で処理された。上記の工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (T e t r a h y d r o f u r a n : T H F)、グリムなどのエーテルと、塩化メチレン (C H ₂ C l ₂) またはクロロホルム (C H C l ₃) などの塩素付加溶媒と、アセトニトリル (C H ₃ C N) と、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒はアセトニトリルであった。上記工程は、約 - 7 8 °C から約 1 2 0 °C の温度で行われた。好ましくは、反応は 4 0 °C から約 9 5 °C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。式 I I I - W の化合物は、適切なハロゲン化剤を用いて式 I V - W の化合物を反応させることによって調製された。適切なハロゲン化剤は、B r ₂、I ₂、C l ₂、N - クロロスクシンイミド、N - ブロモスクシンイミドまたは N - ヨードスクシンイミドを含むがそれらに限定されなかった。好適なハロゲン化剤は N - ヨードスクシンイミドであった。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (T e t r a h y d r o f u r a n : T H F)、グリムなどのエーテルと、ジメチルホルムアミド (D i m e t h y l f o r m a m i d e : D M F) と、ジメチルスルホキシド (D i m e t h y l s u l f o x i d e : D M S O) と、アセトニトリルと、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコールと、塩化メチレン (C H ₂ C l ₂) またはクロロホルム (C H C l ₃) などの塩素付加溶媒とを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は D M F であった。上記工程は、約 - 7 8 °C から約 1 2 0 °C の温度で行われた。好ましくは、反応は 4 0 °C から約 7 5 °C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。所望される場合、より多いまたはより少ない量が使用されたが、実質上等 m o l 量の反応物が好適に使用された。

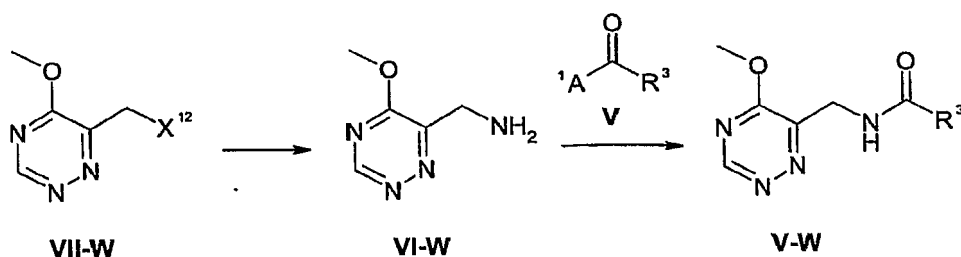
【 0 2 5 6 】

図式 4 5 の式 V - W の化合物は、下記の図式 4 6 に示されるように調製された。

【 0 2 5 7 】

【 化 5 4 】

図式 4 6



ここで、R³ は式 I の化合物に対して上記で定義されたとおりであり、X^{1 2} = アジド、または単一もしくは二重保護アミノであり、A¹ = O H、アルコキシ、またはクロロもしくはイミダゾールなどの脱離基である。

【 0 2 5 8 】

式 V - W の化合物の一般的な調製において、化合物 V I - W は、適切なアミドカップリング条件下で化合物 V と反応させた。適切な条件は、図式 1 0 に示される化合物 X I I I から化合物 X I I への変換について記載されたものを含むがそれらに限定されない。式 V I - W の化合物は、式 V I I - W の化合物から調製された。式 V I I - W の化合物から式 V I - W の化合物へ変換する一般的な工程は、X^{1 2} = アジドである式 V I I - W の化合物を、適切な反応温度の適切な溶媒における接触水素化などを含むがそれらに限定されない還元状態に晒すことを含む。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (

Tetrahydrofuran: THF)、グリム等のエーテルと、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒と、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステルと、を含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用されたが、好適な溶媒は酢酸エチルおよびメタノールであった。上記工程は、約 -78°C から約 120°C の温度で行われた。好ましくは、反応は 40°C から約 95°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。あるいは、 X^{12} = アジドの場合、式VII-Wの化合物への還元は、適切な反応温度の適切な溶媒における水が存在する場合にトリアリールホスフィンまたはトリアルキルホスフィン伴う式VII-Wの化合物を処理することによって達成され得る。上記工程で使用される適切な溶媒は、テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran: THF)、ジオキサン等のエーテルと、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒と、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステルと、DMFと、アセトニトリルと、ピリジンとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合これら溶媒の混合物が使用された。好適な溶媒はTHFおよびアセトニトリルであった。上記工程は、約 -78°C から約 120°C の温度で行われた。好ましくは、反応は 40°C から約 95°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。

10

【0259】

X^{12} = 単一または二重保護アミノの場合、脱保護は、当業者には既知であり、また「Protective Groups in Organic Syntheses」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、John WileyおよびSons、1989に開示されているような手順に影響され得る。

20

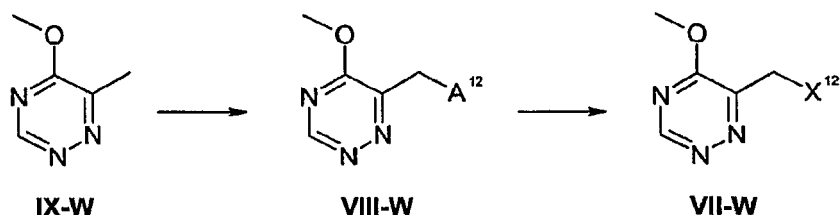
【0260】

図式46の式VII-Wの化合物は、下記の図式47に示されるように調製された。

【0261】

【化55】

図式 4 7



30

ここで、 R_3 は式Iの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 X^{12} は式VII-Wの化合物に対して上記で定義されたとおりであり、 A^{12} = ヨード、ブロモ、クロロ、トシレート、メシラートまたはその他の脱離基である。

【0262】

X^{12} = アジドである式VII-Wの化合物の一般的な調製において、化合物VII-Wは、適切な反応温度の適切な溶媒においてリチウムまたはアジ化ナトリウムなどのアジド塩と反応させた。上記工程で使用される適切な溶媒は、エタノール、ブタノールなどのアルコール溶媒と、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステルと、DMFと、アセトニトリルと、アセトンDMSOとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用された。好適な溶媒はアセトンおよびDMFであった。上記工程は、約 -78°C から約 120°C の温度で行われた。好ましくは、反応は 40°C から約 95°C で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。あるいは、 X^{12} = 単一または二重保護アミノの場合、式VII-Wの化合物は、窒素の求核性質が保持されるように、あるいは塩基などの試薬作用によって向上することができるよう、保護基が選択される適切に保護されたアミンと反応させた。そのような保護基は、BOC、CB

40

50

ZおよびFMOCなどのベンジル、トリチル、アリールおよびアルキルオキシカルボニル誘導体を含むがそれらに限定されないことを当業者は認識されたい。

【0263】

A¹² = ハロゲンである式VII-Wの化合物は、式XI-Wの化合物から調製される。一般的な工程において、式XI-Wの化合物は、好ましくは、適切な反応温度の適切な溶媒中に過酸化ジベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルまたは光線などの一つ以上のラジカル源が存在下に、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸、N, N'-1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、臭素およびヨウ素などを含むがそれらに限定されないハロゲン化試薬と反応させる。上記工程で使用される適切な溶媒は、四塩化炭素、ジクロロメタン、α, α, α-トリフルオロトルエンなどの塩素付加溶媒と、ギ酸メチル、酢酸メチルなどのエステルと、DMFと、アセトニトリルとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用された。好適な溶媒は四塩化炭素およびα, α, α-トリフルオロトルエンであった。上記工程は、約-78℃から約120℃の温度で行われた。好ましくは、反応は40℃から約95℃で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。

10

【0264】

あるいは、A¹² = トシレートまたはメシル酸である式VII-Wの化合物は、図式48に示されるように式X-Wの化合物から調製された。式VII-Wの化合物の一般的な調製において、式X-Wの化合物は、適切な反応温度の適切な溶媒においてDIPAまたはトリエチルアミンを含むがそれらに限定されない塩基が存在する場合に、塩化メタンスルホンまたは塩化p-トルエンスルホンなどのスルホン化剤と反応させた。上記反応で使用される適切な溶媒は、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素付加溶媒と、THF、ジエチルエーテル等のエーテルと、DMFと、アセトニトリルとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用された。好適な溶媒はTHFおよびジクロロメタンであった。上記工程は、約-78℃から約120℃の温度で行われた。好ましくは、反応は40℃から約95℃で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。

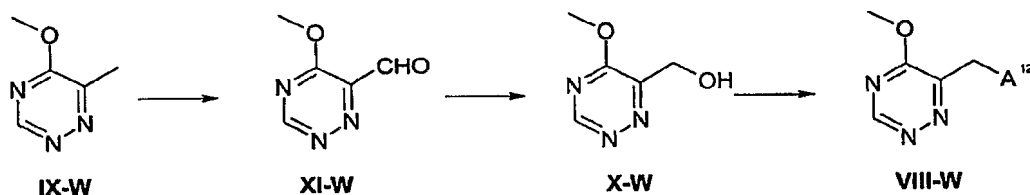
20

30

【0265】

【化56】

図式48



【0266】

式X-Wの化合物は、式XI-Wの化合物から調製された。式X-Wの化合物の一般的な調製において、式XI-Wの化合物は、適切な反応温度の適切な溶媒において水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムまたは水素化アルミニウムリチウムなどを含むがそれらに限定されない還元剤と反応させた。上記反応で使用される適切な溶媒は、THF、ジエチルエーテルなどのエーテルと、エタノール、メタノール、イソプロパノールなどのアルコールとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用された。好適な溶媒はTHFおよびメタノールであった。上記工程は、約-78℃から約120℃の温度で行われた。好ましくは、反応は40℃から約95℃で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。

40

50

【0267】

式XI-Wの化合物は、式XI-Wの化合物から調製された。式XI-Wの化合物の一般的な調製において、式IX-Wの化合物は、適切な反応温度の適切な溶媒において二酸化セレン、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどを含むがそれらに限定されない酸化剤と反応させた。上記反応で使用される適切な溶媒は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどの塩素付加溶媒と、水と、酢酸と、スルホランとを含むがそれらに限定されなかった。所望される場合、これら溶媒の混合物が使用された。上記工程は、約-78℃から約120℃の温度で行われた。好ましくは、反応は40℃から約95℃で行われた。本発明の化合物を生成するための上記工程は、所望される場合、より高いまたは低い圧力が用いられたが、好ましくはおよそ大気圧で行われた。

10

【0268】

式IX-Wの化合物は、例えば、Bulletin de la Societe Chimique de France、(1973)、(6)(Pt. 2)、2126に見られるような文献で開示される手段によって作られてよいことを当業者は理解されたい。

【0269】

式I-AQの化合物および／またはそれらの前駆体は、不適合化学の結果として直接的には導入され得ないいくつかの機能にアクセスするための手段として、様々な官能基の相互変換を受けてよい。式I-AQの化合物およびそれらの前駆体に該当するそのような官能基操作の例は、式I-AA、I-P、I-P'、I-Q、I-R、I-ABおよびI-ACの化合物に関連する図式16～27、34および35に説明されているものと同様である。

20

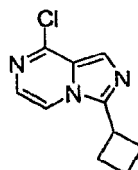
【0270】

実験手段

8-クロロ-3-シクロブチルイミダゾ[1,5-α]ピラジン

【0271】

【化57】



30

【0272】

この化合物は、4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロブタンカルボン酸塩を使用し、トランスメチル4-(8-クロロイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩およびその前駆体トランスメチル4-({[(3-クロロピラジン-2-イル)メチル]アミノ}カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸塩に対して記載されたものと類似した手法を用いて調製された。

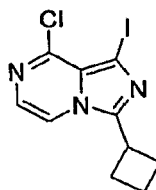
【0273】

8-クロロ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン

40

【0274】

【化58】



【0275】

無水 DMF (10 mL) 中の 8-クロロ-3-シクロブチルイミダゾ[1,5-α]

50

ピラジン (1058 mg、5.1 mmol) およびNIS (1146 mg、5.1 mmol) を、Ar 下において60℃で6時間攪拌した。反応物を、DCM (~400 mL) で希釈し、洗浄し (H₂O、かん水)、乾燥し (Na₂SO₄)、および減圧下で濃縮した。シリカゲル (50 g カートリッジ、10:1-8:1-7:1-6:1 ヘキサン:EtOAc) 上でのフラッシュクロマトグラフィーによる粗材料の精製により、淡黄色固体として表題化合物 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 4.8 Hz、1H)、7.26 (d, J = 4.8 Hz、1H)、3.75 (quintet d, J = 1.2 Hz、8.4 Hz、1H)、2.62-2.42 (m、4H)、2.32-1.98 (m、2H); MS (ES+) : m/z 334.0 (100) [MH⁺]; HPLC : t_R = 3.38 min (OpenLynx、polar_5 min) を得た。

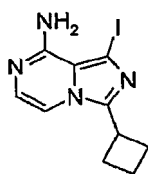
10

【0276】

3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ [1, 5-α] ピラジン-8-アミン

【0277】

【化59】



【0278】

20

I PA (100 mL) 中に8-クロロ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ [1, 5-α] ピラジン (759 mg、2.3 mmol) を含有するパールポンプを、NH₃ (g) を用いて0℃で5分間飽和して封着し、その後115℃で38時間加熱した。その後、反応混合物を、減圧下で濃縮し、DCM (200 mL) およびH₂O (50 mL) に分配し、DCM (50 mL) で抽出した。混合した有機留分をかん水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) および減圧下で濃縮し、白色固体として表題化合物 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 4.8 Hz、1H)、7.01 (d, J = 5.2 Hz、1H)、5.63 (br、2H)、3.73 (quintet d, J = 0.8 Hz、8.4 Hz、1H)、2.60-2.38 (m、4H)、2.20-1.90 (m、2H); MS (ES+) : m/z 315.9 (100) [MH⁺]; HPLC : t_R = 1.75 min (OpenLynx、polar_5 min) を得た。

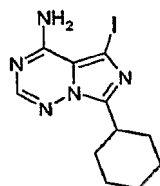
30

【0279】

7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ [5, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0280】

【化60】



40

【0281】

アセトニトリル (23 mL) 中の1H-1, 2, 4-トリアゾール (1 g、0.02 mol) 懸濁液に0℃の塩化ホスホリル (0.6 mL、0.007 mol) およびトリエチルアミン (3 mL、0.02 mol) を滴下により加えた。この混合物に7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ [5, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4 (3H)-オン (77 mg、0.224 mmol) を加え、生じた混合物を一晩還流した。その後、冷却した混合物を、¹PrOH (pH 8) 内の余剰NH₃で急冷し、室温で30分攪拌し、その後、ろ過および単離された固体をDCMで洗浄した。ろ液を、DCM中2% MeOHで

50

溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより真空で濃縮および精製することにより、7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ 1.14-1.91 (m, 10H)、3.11-3.18 (m, 1H)、6.75 (br. s, 1H)、7.84 (s, 1H) 8.42 (bs, 1H); MS (ES+): m/z: 344.01 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3.10 min (OpenLynx: polar_5 min)。

【0282】

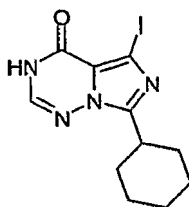
7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4

(3H)-オン

10

【0283】

【化61】



【0284】

20

DMF (0.6 mL) 中の7-シクロヘキシルイミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4 (3H)-オン (130 mg、0.6 mmol) の溶液にN-ヨードスクシンイミド (700 mg、0.003 mol) を加え、反応混合物を55℃で20時間攪拌した。その後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (4 x 40 mL) で抽出した。有機抽出液を、水 (4 x 40 mL) で洗浄し、チオ硫酸ナトリウムおよびかん水で処理し、Na₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮し7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4 (3H)-オンが得られた。¹H NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ 1.34-1.37 (m, 3H)、1.52-1.56 (m, 2H)、1.76-1.88 (m, 5H)、3.06-3.08 (m, 1H) 7.87 (s, 1H) 11.78 (s, 1H); MS (ES+): m/z: 344.95 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2.95 min (OpenLynx: polar_5 min)。

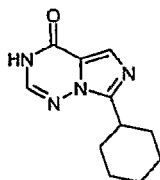
30

【0285】

7-シクロヘキシルイミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4 (3H)-オン

【0286】

【化62】



40

DMF (7.5 mL) 中の6-アミノメチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアジン-5-オンの懸濁液 (250 mg、1.98 mmol) に、2 (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (760 mg、2.38 mmol)、シクロヘキサカルボン酸 (305 mg、2.38 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL、8.6 mmol) を加えた。1時間後、アセトニトリル (40 mL) を混合物に加え、塩化ホスホリル (0.28 mL、3.0 mmol) を滴下により加え、反応混合物を55℃で1時間攪拌した。その後、混

50

合物を、DCM中3%MeOHで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより真空で濃縮し、7-シクロヘキシルイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オンを得た。¹H NMR(400MHz-DMSO-d₆) δ 1.24-1.91(m, 10H)、3.08-3.16(m, 1H)、7.68(s, 1H) 7.88(s, 1H) 11.76(s, 1H); MS(ES⁺): m/z: 219.24(100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2.44 min (OpenLynx: polar_5 min)。

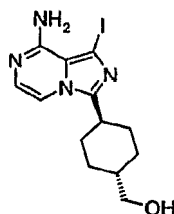
【0287】

トランス-[4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノール

10

【0288】

【化63】



【0289】

トランス-[4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノール(26.50g、67.66mmol)を、400mLのスチールポンプに投入し、イソプロパノール(300mL)および無水THF(10mL)中2M NH₃に溶解した。反応混合物を-78℃まで冷却した。アンモニアガスを、8分間溶液内へ勢いよく泡立て、その後、ポンプを強く封着し、20時間120℃まで加熱した。粗反応混合物を真空で濃縮し、その後、反応残留物をMeOH/CHCl₃に溶解し、シリカゲル上に装着した。混合物を、シリカゲルガラスカラムクロマトグラフィー(MeOH/CHCl₃中1:1CH₂Cl₂/EtOAcから10%~7NNH₃で溶離)により精製し、ベージュ乳白色固体として所望の生成物MS(ES⁺): m/z 373.01(100) [MH⁺], 373.98(50) [MH⁺2]; t_R (polar-5min/openlynx) 1.57minを得た。

20

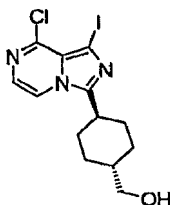
30

【0290】

トランス-[4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノール

【0291】

【化64】



40

【0292】

無水DMF(360mL)中のトランス-[4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノール(18.00g、67.74mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(19.81g、88.06mmol)をN₂下で6時間攪拌した。反応物をDCM(~600mL)で希釈し、水およびかん水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、その後真空で濃縮した。粗材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(1:2EtOAc/DCMから1:1EtOAc/DCMで溶離)で精製し、淡黄色固体の所望する生成物を得た。¹H NMR分析により、生成物は0.35eqのNIS不純物で汚染されていた。生成物は、さらに精製されることなく次

50

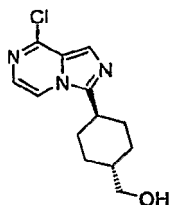
の反応に持ち込まれた。MS (ES+) : m/z 391.92 (100) [MH⁺]、393.88 (50) [MH⁺2]、394.89 (10) [MH⁺3] ; t_R (polar-5min/openlynx) 2.79min。

【0293】

トランス-[4-(8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノール

【0294】

【化65】



10

【0295】

トランス-メチル4-(8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩 (29.70g、101.1mmol) のTHF溶液を-78℃まで冷却し、LAH (THF中1M、25.3mmol、25.3mL) で滴下により投入した。30分後、反応混合物を-78℃で追加のLAH (25.3mmol) を投入し、その後1時間半-78℃で攪拌した。反応物を、室温まで徐々に温め、さらに30分間攪拌した。酢酸エチル、Na₂SO₄・10H₂O、およびシリカゲルを反応混合物に加え、真空で濃縮し、オレンジ色の固体を得た。粗混合物を、シリカゲルガラスコラムクロマトグラフィー (2:3 EtOAc/DCM から100% EtOAc で溶離) によって精製し、僅かに黄色がかった白色固体として表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.14-1.30 (m, 2H)、1.61-1.75 (m-, 1H)、1.84 (dddd, J=13.2, 13.2, 13.2, 3.2Hz, 2H)、1.98-2.13 (m, 4H)、2.19 (s, br, -OH)、2.94 (tt, J=11.6, 3.2Hz, 1H)、3.56 (d, J=6.0Hz, 2H)、7.31 (d, J=5.2Hz, 1H)、7.64 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H)、7.79 (d, J=0.8Hz, 1H) ; MS (ES+) : m/z 266.21/268.17 (100/89) [MH⁺]。HPLC : t_R = 2.38min (OpenLynx, polar-5min)。MS (ES+) : m/z 266.21 (100) [MH⁺]、268.17 (80) [MH⁺2]、289.18 (20) [MH⁺3] ; t_R (polar-5min/openlynx) 2.36min。

20

30

【0296】

カルボキシルエステルの加水分解の基本手順

エタノール (200mL) 中のカルボキシルエステル (30.17mmol) の溶液/スラリーに、水中 (15.1mL) の水酸化ナトリウム 3.0M を加え、混合物を40℃で4時間攪拌した。溶媒を40℃の減圧下で除去し、残留物に水 (10mL) およびエタノール (10mL) を加え、スラリーをろ過した。ろ過ケーキをエタノール (2x10mL) で洗浄し、真空下で乾燥し、ナトリウム塩を得た。遊離酸を単離するため、水をこの塩に加え、スラリーをギ酸で酸性化し、室温で10分間攪拌してろ過した。ろ過ケーキを水およびその後エタノールで洗浄し、カルボン酸を得た。

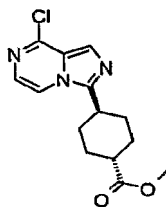
40

【0297】

トランス-メチル4-(8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩

【0298】

【化 6 6】



【0299】

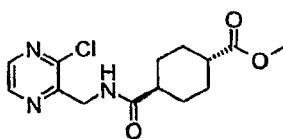
トランス-メチル4-（{〔（3-クロロピラジン-2-イル）メチル〕アミノ}カルボニル）-シクロヘキサンカルボン酸塩（29.00g、93.02mmol）を無水アセトニトリル（930mL）および無水DMF（9mL）に溶解し、55℃の窒素下で3時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、固形残留物をDCMに溶解し、その後イソプロパノールの2MアンモニアでpH10まで塩基性化した。混合物を真空中で濃縮し、DCM中で再溶解し、その後、TEA-塩基性化されたシリカゲル上に負荷した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製（2：3EtOAc／DCMで溶離）し、黄色い粉末として表題化合物¹H NMR（CDCl₃、400MHz）δ1.63（ddd, J=13.2、13.2、13.2、3.2Hz、2H）、1.85（ddd, J=13.2、13.2、13.2、2.8Hz、2H）、2.10（dd, J=14.4、3.2Hz、2H）、2.19（dd, J=14.0、3.2Hz、2H）、2.46（tt, J=12.4、3.6Hz、1H）、2.96（tt, J=11.6、3.2Hz、1H）、3.70（s, 3H）、7.33（dd, J=5.2、1.2Hz、1H）、7.61（d, J=4.8Hz、1H）、7.79（s, 1H）。MS（ES+）：m/z 294.17／296.14（100／86）[MH⁺]。HPLC：t_R=2.85min（OpenLynx、polar_5min）を得た。

【0300】

トランス-メチル4-（{〔（3-クロロピラジン-2-イル）メチル〕アミノ}カルボニル）シクロヘキサンカルボン酸塩

【0301】

【化 6 7】



【0302】

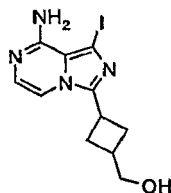
4-（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸（15.14g、81.30mmol）およびCDI（13.18g、81.30mmol）のTHF（370mL）溶液を窒素雰囲気下に置き、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、その後、（3-クロロピラジン-2-イル）メチルアミンビス-ハイドロクロライド塩（16.00g、73.91mmol）およびDEPEA（31.52g、244.00mmol、42.5mL）を加えた。6℃で20時間攪拌した後、反応物を真空中で濃縮した。粗反応混合物をシリカゲルガラスカラムクロマトグラフィー（3：2DCM／EtOAcで溶離）で精製し、僅かに黄色がかった乳白色の粉末として所望の純生成物¹H NMR（CDCl₃、400MHz）δ1.43-1.65（m, 4H）、2.01-2.14（m, 4H）、2.25（tt, J=12.0、3.6Hz、1H）、2.34（tt, J=11.6、3.2Hz、1H）、3.68（s, 3H）、4.70（d, J=4.4Hz、2H）、6.81（s, br, -NH）、8.32-8.36（m, 1H）、8.46（d, J=2.4Hz、1H）；MS（ES+）：m/z 312.17／314.12（84／32）[MH⁺]；HPLC：t_R=2.44min（OpenLynx、polar_5mm）を得た。

【0303】

[3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-シクロブチル]メタノール

【0304】

【化68】



10

【0305】

i-PrOH (200 mL) 中の [3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブチル]メタノール (6.9 g) を、アンモニアのゆっくりとした流れを -20℃ で 10 分間通過させることにより NH₃ (g) で飽和させ、その後、110℃ のパールポンプで 2 時間加熱した。反応混合物をその後室温まで冷却し、焼結ガラスを介してろ過し、固形残留物およびパール容器を i-PrOH で何回かすすいだ。濾液を減圧下で濃縮することで、依然 NH₄Cl を含有するオレンジ色の固体が提供された。材料を還流 MeCN (250 mL) 内へ溶解し、熱ろ過した。熱 MeCN (200 mL) の別の部分にこのステップを繰り返した。混合した MeCN 濾液を減圧下で濃縮し、オレンジ色の固体として表題化合物 HPLC: (polar 5 min) 0.53 および 1.51 min; MS (ES+): 345.1 (100, M⁺+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 5.2 Hz, 0.27H、微量異性体)、6.95 (d, J = 5.2 Hz, 1.29H、微量異性体と重複) 6.63 (br, 2H)、4.61 (t, J = 5.2 Hz, 0.27H、微量異性体)、4.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、3.69 (quintet, J = 5.6 Hz, 0.32H、微量異性体)、3.54 (quintet, J = 5.6 Hz, 1H)、2.52-2.25 (m, 4H)、2.10-2.00 (m, 1H) を得た。

20

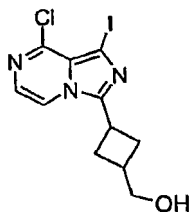
【0306】

30

[3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-シクロブチル]メタノール

【0307】

【化69】



40

【0308】

Ar 下の無水 DMF (100 mL) 中の NIS の溶液 (6.31 g、28.0 mmol) に、無水 DMF (30 mL) 中に溶解されたドリ [3-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブチル]メタノール (6.67 g) を加えた。[3-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブチル]メタノールを含有するフラスコを、無水 DMF (20 mL) の別の部分ですすぎ、すすぎ液を反応混合物に加えた。反応物を 60℃ まで加熱 (室温 → 60℃、~30 分) し、この温度で 3 時間攪拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、IM aq Na₂S₂O₃ (60 mL)、かん水 (60 mL) および DCM (160 mL) に分割した。ap 層を DCM (3 x 100 mL) で抽出した。混合された有機物を乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃

50

縮し、 SiO_2 (DCM中0-8% MeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、依然DMFを含有するTLCおよびHPLC上のUV別に同種の材料が提供された。材料をDCM (200 mL) に溶解し、水 (3 x 40 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮することで、淡黄色固体として表題化合物HPLC (polar 5 min) 2.52 min; MS (ES+): m/z (rel. int.) 364.0 (100, $\text{M}^+ + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.22 H、微量異性体)、7.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)、7.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.23 H、微量異性体)、3.83-3.80 (m, 0.7 H)、3.72-3.62 (m, 3 H)、2.75-2.55 (m, 4 H)、2.42-2.32 (m, 1-2 H) が提供された。

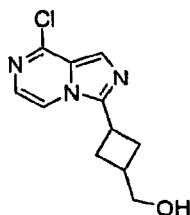
10

【0309】

[3-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-シクロブチル]-メタノール

【0310】

【化70】



20

【0311】

Ar下-78℃の無水 THF (255 mL) の8-クロロ-3-(3-メチレンシクロブチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン (4.48 g, 20.4 mmol) の溶液に、9-BBN (61.2 mL, THF中0.5 M, 30.6 mmol) を8分間にわたって滴下により加えた (懸濁液)。冷却槽を氷 H_2O と交換し、反応物は徐々に室温まで温めることができた。17時間攪拌した後、 H_2O (100 mL) を加え、その後5分以下後に $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.2 g, 122.3 mmol) を1ロットに加えた。反応物を5時間室温で攪拌し、その後セリットを介してろ過した。セライトおよび残留物をDCMおよびEtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮することによりaq溶液を得、これを、NaClで飽和させ、EtOAc (3 x) で抽出した。抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、 SiO_2 (9:1 DCM: MeOH) のフラッシュクロマトグラフィーによって精製された淡黄色の油が産出され、淡黄色の油として表題化合物HPLC: t_R (質量分析HPLC, polar 7 min) 2.52 min; MS (ES+): 238.0を得た。添加は0℃で行われてもよい。懸濁液は、冷却槽の交換後に早急に片付ける。最終生成物は9-BBN由来の1,5-シス-オクタンジオールを含有した。 ^1H NMRに基づき、66%の標的材料と33%の副生成物を推定した。粗生成物は次のステップで使用され、生成物の立体選択性は ^1H NMRで判断されたように4-5:1であった。

30

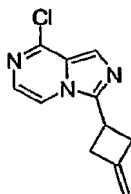
40

【0312】

(8-クロロ-3-(3-メチレンシクロブチル)-イミダゾ[1,5-a]ピラジン)

【0313】

【化 7 1】



【0314】

3-メチレン-シクロブタンカルボン酸 (3-クロロピラジン-2-イルメチル) - アミド (52.1 g、219.2 mmol) を 1.0 L の無水 MeCN に溶解した。その後、DMF (1.0 mL) および POCl₃ (100 mL、1.09 mol) を加えた。反応物をゆっくりと泡立てる N₂ を用いて、反応物を 30 分間 55℃ まで加熱した。反応物をその後真空中で濃縮し、CH₂Cl₂ を伴う IPA 中の 2.0 M の冷 NH₃ で塩基性化した。IPA/CH₂Cl₂ を真空中で濃縮し、その塩を最小限の水で溶解および CH₂Cl₂ (4 x) で抽出した。sat. NaHCO₃ (1 x) で混合および洗浄された有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [2:1 Hex:EtOAc で溶離] を介して精製し、淡黄色の固体として表題化合物 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.24-3.30 (4 H、m)、3.78-3.85 (1 H、m)、4.89-4.94 (2 H、m)、7.33 (1 H、d、J=4.99 Hz)、7.53 (1 H、d、J=5.09 Hz)、7.82 (1 H、s) ; MS (ES+) : m/z 220.28/222.30 (100/80) [MH⁺] ; HPLC : t_R = 2.87 min (OpenLynx、polar_5 min) を生じた。

10

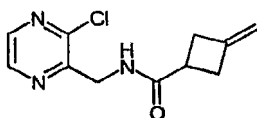
20

【0315】

3-メチレン-シクロブタンカルボン酸 (3-クロロピラジン-2-イルメチル) アミド

【0316】

【化 7 2】



30

【0317】

C- (3-クロロピラジン-2-イル) -メチルアミンビス-HCl (1.0 g、4.62 mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) (1.31 g、6.47 mmol、1.4 eq.)、4-ディメチルアミノピリジン (DMAP) (0.141 g、1.15 mmol、0.25 eq.) およびジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (2.42 mL、1.79 g、13.9 mmol、3.0 eq.) を、無水 CH₂Cl₂ (25 mL) 中に溶解した。この溶液に、無水 CH₂Cl₂ (25 mL) 中の 3-メチレンシクロブタンカルボン酸 (0.622 g、5.54 mmol、1.2 eq.) を N₂ 下に加え、その反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、生じた残留物を水 (2 x)、NaHCO₃ (1 x)、水 (1 x) およびかん水 (1 x) で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥、真空中で濃縮することで茶色の油として表題化合物を得た。粗材料をシリカゲル上のクロマトグラフィー [Jones Flashmaster、20 g/70 mL カートリッジ、EtOAc で溶離: Hex 10% → 20% → 40% → 70%] によって精製し、淡黄色固体として表題化合物を得た。さらに、表題化合物を以下の手段によって調製した。1, 1'-カルボニルジイミダゾール (カルボニルジイミダゾール: CDI) (0.824 g、5.08 mmol、1.1 eq.) および 3-メチレンシクロブタンカルボン酸 (0.570 g、5.08 mmol、1.1 eq.) を無水 THF (12 mL) 中に溶解し、60℃ で 2 時間攪拌した。無水 CH₂Cl₂ (13 mL) 中の C- (3-クロロピラジン-2-イル) -メチルアミンビス-HCl (

40

50

1.0 g、4.62 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (2.42 mL、1.79 g、13.9 mmol、3.0 eq.) の溶液を酸混合物に加え、その反応物を一晩 N_2 下で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、生じた残留物を EtOAc に溶解し、 $NaHCO_3$ (2x) およびかん水 (1x) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮し、茶色の油として表題化合物を生じた。粗材料は、シリカゲル上のクロマトグラフィー [Jones Flashmaster、20 g/70 mL カートリッジ、EtOAc:Hex で溶離 10% → 20% → 40% → 70%] で精製され、淡黄色固体として表題化合物 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.86–2.96 (m, 2H), 3.03–3.19 (m, 3H), 4.72 (dd, $J=4.4, 0.8$ Hz, 2H), 4.79–4.84 (m, 2H), 6.78 (s, $-NH$), 8.32–8.34 (m, 1H), 8.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); MS (ES+): m/z 238.19 (90) [MH^+]; HPLC: $t_R=2.67$ min (OpenLynx, polar_7 min) を得た。

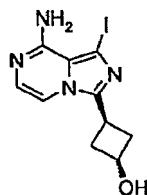
10

【0318】

3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノール

【0319】

【化73】



20

【0320】

パール圧力反応器において、イソプロピルアルコール (40 mL) 内でアンモニアを用いて溶解した。混合物を $-20^\circ C$ まで冷却し、アンモニアで飽和した。反応物を $110^\circ C$ で63時間加熱し、この時点で冷却して真空中で濃縮した。粗生成物を5~8% MeOH で溶離するHPFC Jones 25 gのシリカゲルカラムを使用して精製し、表題化合物 m/z 330.88 (100) [MH^+], 331.89 (10) [MH^{++}]; HPLC: $t_R=0.48$ min (OpenLynx, polar_5 min); ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.55–2.76 (m, 2H) 3.06–3.22 (m, 2H) 3.32–3.50 (m, 1H) 4.51–4.69 (m, 1H) 6.15 (br. s., H) 7.24 (d, $J=5.05$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=5.05$ Hz, 1H) を得た。

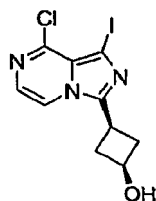
30

【0321】

3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノール

【0322】

【化74】



40

【0323】

3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノール (5.0 g、14 mmol) を、メタノール (35.0 mL) および CH_2Cl_2 (35.0 mL) の1:1混合物に溶解した。溶液混合物に、テトラヒドロホウ酸

50

ナトリウム (560 mg、14.0 mmol) をゆっくりと加え、ガス発生が見られた。4.5 時間後、窒素下の室温で反応物を真空中で濃縮した。粗混合物を EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物を、50% EtOAc (Hex から 100% EtOAc) で溶離する HPLC Jones 50 グラムシリカゲルカラムを使用して精製し、淡黄色の固体として表題化合物 MS (ES+) : m/z 349.81 (100) [MH⁺], 351.50 (30) [MH⁺⁺]; HPLC : t_R = 2.49 min (OpenLynx, polar_5 min); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.41–2.54 (m, 2H) 2.78–3.05 (m, 1H) 3.12–3.32 (m, 1H) 4.08–4.75 (m, 1H) 5.30 (s, 1H) 7.31 (d, J = 5.05 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 4.80 Hz, 1H) を得た。

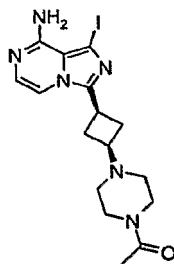
10

【0324】

1- {4- [3- (8-アミノ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロブタノール] ピペラジン-1-イル} エタノン

【0325】

【化75】



20

【0326】

1- {4- [3- (8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロブチル] ピペラジン-1-イル} エタノン (13.2 g、0.029 mol) を、イソプロピルアルコール (100 mL) 内でパル圧力反応器へ溶解した。容器を -78 °C まで冷却し、アンモニアガスで飽和して封着した。反応物を 110 °C で 19 時間加熱し、この時点で反応物を冷却および溶媒を真空中で濃縮した。粗生成物を MeOH (7 M NH₃) : CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル クロマトグラフィーを介して精製し、灰色がかった白色の固体として表題化合物 MS (ES+) : m/z 440.89 (100) [MH⁺], 441.89 (20) [MH⁺⁺]; HPLC : t_R = 0.46 min (OpenLynx, polar_5 min); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.09 (s, 3H) 2.28–2.48 (m, 6H) 2.54–2.71 (m, 2H) 2.80–2.99 (m, 1H) 3.27–3.43 (m, 1H) 3.43–3.54 (m, 2H) 3.56–3.70 (m, 2H) 7.02 (d, J = 5.05 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 5.05 Hz, 2H) を得た。

30

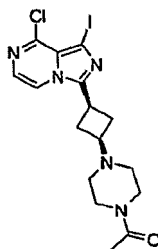
【0327】

1- {4- [3- (8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロブチル] ピペラジン-1-イル} エタノン

40

【0328】

【化 7 6】



【0329】

10

RBF3- (8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) シクロブタノン (1.00 g, 0.0029 mol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.30 g, 0.006 mol) に1, 2-ジクロロエタン (65.0 mL) を溶解し、1, 2-ジクロロエタン内の1-アセチルピペラジンの溶液 (0.39 g, 0.003 mol) を反応物へ加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗生成物を真空中で濃縮しCH₂Cl₂ (25.0 mL) に溶解し、飽和NaHCO₃ 溶液 (1 x 40 mL) で洗浄した。生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して淡黄色の固体MS (ES+) : m/z 459.84 (100) [MH⁺], 461.80 (40) [MH⁺⁺]; HPLC: t_R = 1.81 min (OpenLynx, polar_5 min); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.04-2.15 (m, 3H) 2.26-2.50 (m, 6H) 2.55-2.72 (m, 2H) 2.83-2.99 (m, 1H) 3.29-3.52 (m, 3H) 3.56-3.67 (m, 2H) 7.29 (d, 1H) 7.58 (d, 1H) を得た。

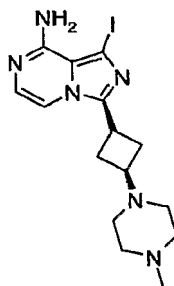
20

【0330】

(1-ヨード-3- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -シクロブチル] -イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-イルアミン)

【0331】

【化 7 7】



30

【0332】

イソプロピルアルコール (350 mL) およびTHF (30 mL, 0.4 mol) 中の2 Nアンモニアの溶液を、パールポンプ中の8-クロロ-1-ヨード-3- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -シクロブチル] -イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (19.91 g, 0.04612 mol) に加え、-78℃まで冷却した。アンモニアを8~10分間溶液内へ吹込んだ。ポンプを封着、攪拌および3 dで110℃まで加熱した。溶媒をその後真空中で蒸発させ、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl₃ で湿潤、シリカで乾燥搭載、CHCl₃ 中8% (7N NH₃) MeOHで溶離) によって精製し、表題化合物 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (1H, d, J = 5.01), 7.16 (1H, d, J = 6.25), 5.83 (2H, s), 3.49 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.76 (4H, m), 2.64 (8H, m), 2.46 (3H, s); MS (ES+) : m/z 412.89/413.91 (50/10) [MH⁺]; HPLC: t_R = 0.31 min. (OpenLynx, polar_5 min.) を得た。

40

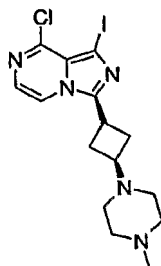
50

【0333】

(8-クロロ-1-ヨード-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン)

【0334】

【化78】



10

【0335】

1,2-ジクロロエタン(1096.7mL、13.892mol)中の1-メチルピペラジン(5.75mL、0.0514mol)を3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブタノン(17.00g、0.04892mol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(21.8g、0.0978mol)に加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、CH₂Cl₂に溶解し、その後飽和NaHCO₃溶液およびかん水で洗浄した。生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空で濃縮した。生成物をクイックシリカゲルプラグ(100%CHCl₃で湿潤、CHCl₃中8%(7N NH₃)MeOHで溶離)を介して流して、表題化合物¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ7.63(1H, d), 7.30(1H, d), 3.42(1H, m), 2.94(1H, m), 2.65(4H, m), 2.44(8H, m), 2.32(3H, s); MS(ES+): m/z 431.85/433.87(100/45)[MH⁺]; HPLC: t_R=1.82min. (OpenLynx, polar_5min.)を得た。

20

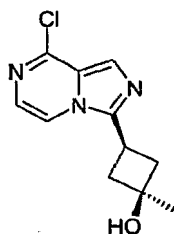
【0336】

3-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール

30

【0337】

【化79】



【0338】

窒素雰囲気下-78℃の無水THF(77.78mL)中3-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブタノン(1.95g、8.80mmol)を、THF(5.9mL)中の塩化メチルマグネシウム溶液3.0Mでゆっくりと処理した。溶液を-78℃で3時間攪拌し、その後、40mLの半飽和の水溶性NH₄Cl(水との1:1混合物中NH₄Cl希釈物)を用いて-78℃で冷却し、室温まで温めることができた。その後、混合物をEtOAc(3x40mL)で抽出し、混合された抽出物をかん水(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して真空で濃縮した。粗固体を、(1:1)EtOAc/DCM中1:1EtOAc/DCMから4%MeOHで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、所望の精製物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54(s, 3H), 2.74-2.6

40

50

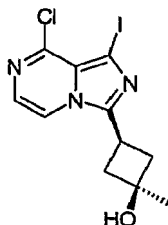
0 (m, 4H), 3.75–3.39 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 5.04$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 5.00$ Hz, 1H) および 7.86 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 238.15 および 240.17 [MH^+]。

【0339】

3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1, 5- α]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール

【0340】

【化80】



10

【0341】

3-(8-クロロイミダゾ[1, 5- α]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール (2.20 g、9.26 mmol) および NIS (2.71 g、12.0 mmol) を DMF (36.6 mL、0.472 mol) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。混合物をその後真空で濃縮し、残留物を EtOAc (100 mL) 中で再構成した。この溶液を重炭酸ナトリウム (2 x 20 mL) で洗浄し、これらの洗浄液を EtOAc (2 x 20 mL) で逆抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗固体を、EtOAc:ヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.53 (s, 3H), 2.72–2.59 (m, 4H), 3.37–3.29 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 4.91$ Hz, 1H) および 7.60 (d, $J = 4.96$ Hz, 1H)。MS (ES⁺): m/z 363.95 および 365.91 [MH^+]。

20

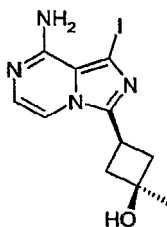
【0342】

3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1, 5- α]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール

30

【0343】

【化81】



【0344】

イソプロパノール (80 mL) および THF (5 mL) 中の 2 M アンモニアの溶液を、パール圧力反応器内の 3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1, 5- α]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール (2.77 g、7.62 mmol) に加えた。混合物を -78℃まで冷却し、その後アンモニアガスを4～6分間溶液中へ吹込んだ。反応器を封着し、その後、110℃で15時間加熱した。溶媒をその後真空で除去し、残留物を DCM 中の 7% MeO で溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 3H), 2.32–2.51 (m, 4H), 3.33–3.52 (m, 1H), 6.61 (br. s., 2H), 7.03 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H) および 7.62 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H)。

40

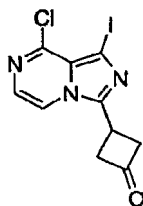
50

【0345】

(3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)シクロブタノン)

【0346】

【化82】



10

【0347】

THF (120 mL) および水 (40 mL) 中の 3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチルシクロブタノール (4.08 g、0.011 mol) を、0℃で過ヨウ素酸ナトリウム (2.8 g、0.013 mol) を用いて投入した。混合物を室温まで温め、5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その後かん水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として表題化合物¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (1H, d, J=4.94), 7.32 (1H, d, J=4.98), 3.64 (5H, m); MS (ES+): m/z 347.82 および 349.85 [MH⁺]; HPLC: t_R = 2.89 min. (OpenLynx, polar_5 min.) を得た。

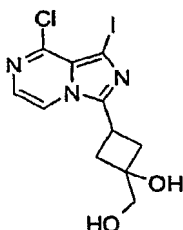
20

【0348】

3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチルシクロブタノール

【0349】

【化83】



30

【0350】

不活性雰囲気下でN-ヨードスクシンイミド (3.6 g、0.016 mol) および 3-(8-クロロイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチルシクロブタノール (3.16 g、0.012 mol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、60℃で3時間加熱した。次に、反応混合物をダーク油になるまで真空中で濃縮し、5% MeOH:CH₂Cl₂ で溶離するHPLC Jones 20 g シリカゲルカラムにより精製し、薄茶色のふわふわした固体を得て、これをジエチルエーテルおよびヘキサンで粉砕して表題化合物MS (ES+): m/z 379.85 および 381.80 [MH⁺]; HPLC: t_R = 2.30 min (OpenLynx, polar_5 min) を得た。

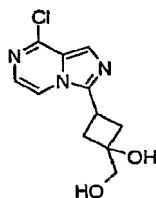
40

【0351】

3-(8-クロロイミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-1-ヒドロキシメチルシクロブタノール

【0352】

【化 8 4】



【0 3 5 3】

8-クロロ-3-(3-メチレンシクロブチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(3.1 g、14 mmol)のTHF溶液(170 mL)に、水(18 mL)、水(3.2 mL)中の50%N-メチルモルホリン-N-酸化物および脱水オスミウム酸カリウム(200 mg、0.70 mmol)を加え、反応物を室温で4時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム(8.0 g、70.0 mmol)を反応混合物に加え、30分間攪拌し、この時点で反応物を真空で濃縮した。粗生成物を水溶性EtOAcから抽出した。有機物をかん水で洗浄し、混合された水溶性洗浄液をEtOAc(5 x 50 mL)で逆抽出した。混合された有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空で濃縮し、粘着性のある黄褐色/灰色がかった白色の固体として表題化合物MS(ES+): m/z 254.17(100)[MH⁺], 256.19(50)[MH⁺⁺]; HPLC: t_R = 1.95 min(OpenLynx, polar_5 min)を得た。

10

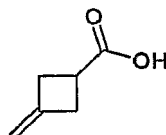
【0 3 5 4】

20

3-メチレンシクロブタンカルボン酸

【0 3 5 5】

【化 8 5】



【0 3 5 6】

エタノール(1.00 L)および水(1.00 L)中の3-メチレンシクロブタンカルボニトリル(100.0 g、1.042 mol)の溶液に、水酸化カリウム(230.0 g、4.2 mol)を加えた。生じた混合物を還流で7時間加熱し、その後EtOHを真空で除去し、溶液を0℃まで冷却し、濃度HClからpH=1で酸性化した(300.0 mL)。混合物をジエチルエーテル(4 x 1 L)で抽出し、混合された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空で濃縮し、所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64-3.44(m, 5H), 4.60-4.98(m, 2H)および10.64(br. s., 1H)。

30

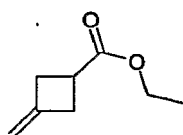
【0 3 5 7】

エチル 3-メチレンシクロブタンカルボン酸塩

【0 3 5 8】

40

【化 8 6】



【0 3 5 9】

ヨードエタン(7.5 mL、93.0 mmol)を室温で、窒素雰囲気下無水N,N-ジメチルホルムアミド(500.00 mL)中の3-メチレンシクロブタンカルボン酸(10.0 g、80.0 mmol)および炭酸セシウムの混合物に加えた。反応物を16時間

50

核酸し、その後ジエチルエーテル（1 L）およびかん水（1 L）に分割した。水層をジエチルエーテル（3 x 500 mL）で抽出し、混合された有機層を水（2 x 1 L）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空中で濃縮し、所望の生成物 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 1.26（t, 3H）、2.71–3.27（m, 5H）、4.15（q, $J=7.07\text{ Hz}$, 2H）および4.53–4.96（m, 2H）を得た。

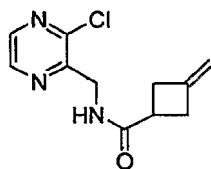
【0360】

N-[(3-クロロピラジン-2-イル)メチル]-3-メチレンシクロブタンカルボキサミド

【0361】

10

【化87】



【0362】

1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）（8.24 g、50.81 mmol）および3-メチレンシクロブタンカルボン酸（5.70 g、50.81 mmol）を無水THF（100 mL）に溶解し、60℃で4時間攪拌した。無水 CH_2Cl_2 （150 mL）中のC-[(3-クロロピラジン-2-イル)メチル]アミンビス-ハイドロクロライド（10.0 g、46.19 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（32.30 mL、184.76 mmol）の溶液を混合物に加え、反応物を室温で24時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、生じた溶液を飽和 NaHCO_3 （aq.）水 H_2O およびかん水で洗浄した。混合された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空中で濃縮し、粗生成物を得た。これを50～70% EtOAc/ヘキサンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 2.92–2.94（2H, m）、3.05–3.14（2H, m）、4.60（2H, d, $J=4.24\text{ Hz}$ ）、4.80–4.84（2H, m）、6.75（1H, br s）、8.33（1H, d, $J=4.22\text{ Hz}$ ）および8.45（1H, d, $J=2.54\text{ Hz}$ ）。MS（ES+）： m/z 238および240 [MH+]

20

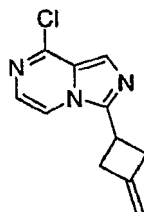
30

【0363】

8-クロロ-3-[(3-メチレンシクロブチル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン

【0364】

【化88】



40

【0365】

無水MeCN（1.0 L）中のN-[(3-クロロピラジン-2-イル)メチル]-3-メチレンシクロカルボキサミド（52.1 g、219.2 mmol）をDMF（1.0 mL）および POCl_3 （100 mL、1.09 mol）で処理し、混合物を N_2 暖流下において55℃で30分間攪拌した。反応物をその後真空中で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 中で再構成し、IPA中の2.0 M冷 NH_3 で処理した。この混合物を真空中で濃縮し、

50

水を加えて塩を溶解して CH_2Cl_2 (4 x 60 mL) で抽出した。混合された有機層を sat. NaHCO_3 (1 x 70 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して真空中で濃縮した。粗材料を、2 : 1 ヘキサン : EtOAc で溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.24–3.30 (4H, m), 3.78–3.85 (1H, m), 4.89–4.94 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 4.99$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 5.09$ Hz) および 7.82 (1H, s)。MS (ES+) : m/z 220.28 および 222.30 [MH⁺]。

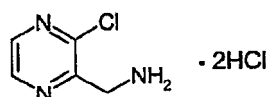
【0366】

C- (3-クロロピラジン-2-イル) メチルアミンビス-ハイドロクロライド

10

【0367】

【化89】



【0368】

無水 CH_2Cl_2 (200 mL) 中の2- (3-クロロピラジン-2-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジオン (10.0 g、36.5 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下において室温でヒドラジン (2.87 mL、2.93 g、91.3 mmol、2.5 eq.) を投入した。2.5時間後、MeOH (300 mL) を加え、溶液が均質になるまで反応物を加熱した。反応混合物を19時間攪拌した。形成された白色ppt (2, 3-ジヒドロフタラジン-1, 4-ジオン副生成物) を数回ろ過およびエーテルで洗浄した。透明な濾液を真空中で濃縮し、濃縮物をEtOAcに溶解し、再びろ過して白色pptを除去した。すべての溶媒を除去して黄色油が得られ、これをEtOAcおよびエーテル中に溶解し、HCl (g) を投入した。淡黄色固体の表題化合物は即座に沈殿した。表題化合物を40℃の乾燥器で72時間乾燥し、暗い黄色の固体として表題化合物 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.55 (2H, s), 8.27 (1H, d, $J = 2.52$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.56$ Hz); MS (ES+) : m/z 143.96 / 145.96 (100 / 60) [MH⁺]; HPLC : $t_R = 0.41$ min (OpenLynx, polar_7 min) を得た。

20

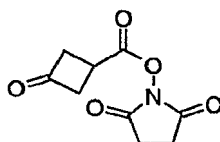
30

【0369】

1- { [(3-オキソシクロブチル) カルボニル] オキシ } ピロリジン-2, 5-ジオン

【0370】

【化90】



40

【0371】

窒素流を備える5 Lの反応器およびオーバーヘッド攪拌器に、N-ヒドロキシスクシンイミド (250.0 g、2.172 mol) および3-オキソシクロブタンカルボン酸 (248 g、2.17 mol) を加えた。酢酸エチル (3.4 L) を加え、反応物を16℃まで冷却した。滴下漏斗を介して、7分間におよびEtOAc (2.17 mol) 中25% DCCの溶液を反応混合物にゆっくりと加え、その後45℃で加熱した。2時間後、混合物をろ過し、濾液をEtOAc (1 L x 1) で一度洗浄して真空中で乾燥物へ蒸着して所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.83 (bs, 4H), 3.30–3.39 (m, 2H), 3.52–3.60 (m, 2H) および 3.67–3.73 (m, 1H)。

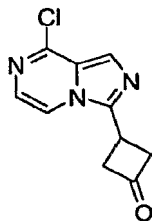
50

【0372】

3-(8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノン

【0373】

【化91】



10

【0374】

丸底1つ口フラスコ(5 L)中に、3-オキソシクロブタンカルボン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル(217.2 g、0.937 mol)、C-(3-クロロピラジン-2-イル)-メチルアミンヒドロクロライド塩(153.3 g、0.852 mol)およびTHF(760 mL)を加えた。その後、10% NaHCO₃(1.07 kg)の溶液を加え、20分後に層を分離することができ水層が除去された。水層を、EtOAc(1 x 700 mL、1 x 300 mL)で逆抽出した。混合された有機物をかん水(350 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過して真空中で濃縮し、表題化合物を得た。この固体を酢酸エチル(915 mL)およびDMF(132 mL)中で再懸濁し、溶液を窒素雰囲気下に置いて10.5℃まで冷却した。その後、オキシ塩化リン(159 mL、1.70 mol)を15分間にわたって加え、反応物を45分間攪拌した。その後、反応溶液を22%水溶性Na₂CO₃溶液中に10℃でゆっくりと加えた。水(1 L)を加え、層を分離させた。有機層を除去し、含水物をEtOAc(1 x 1 L、1 x 0.5 L)で逆抽出した。混合された有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、約0.5 Lの溶媒が残るまで真空中で濃縮した。ヘプタンを加え、スラリーをEtOAcの殆どが除去されるまで真空中で濃縮した。得られたスラリーをろ過し、所望の生成物が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.59–3.68 (m, 2H), 3.72–3.79 (m, 2H), 3.86–3.94 (m, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 5.2 Hz) および 7.85 (s, 1H)。

20

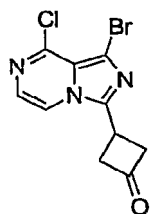
30

【0375】

3-(1-ブロモ-8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノン

【0376】

【化92】



40

【0377】

窒素雰囲気下で3-(8-クロロイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロブタノン(47.7 g、215 mmol)をDMF(200 mL)に溶解し、-4℃まで冷却した。N-ブロモスクシンイミド(40.3 g、226 mmol)をDMF(140 mL)に溶解し、ゆっくりと反応混合物に加えた。5分後、水(400 mL)を加え、得られた個体をろ過により単離し、水を含む固体で洗浄し、表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.45–3.53 (m, 2H), 3.58–3.67 (m, 2H), 4.08–4.16 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 5.2 Hz) および 8.30 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

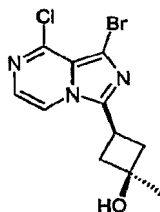
50

【0378】

3-(1-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール

【0379】

【化93】



10

【0380】

-78℃の窒素下における無水THF(550g、620mL)中の3-(1-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブタノン(51.98g、0.17mol)を、THF(130mL、0.38mol)中の塩化メチルマグネシウムの3.0M溶液で30分以上におよび処理した。混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、冷却槽を除去し、混合物を14%NH₄Cl(132g)で冷却した。EtOAcを水相へ加え、pHを20%HClで~5までに調節し、層を分離した。混合された有機相を真空中で濃縮し、スラリーに0.5Lのトルエンを加え、EtOAcが除去されるまで混合物を真空中で濃縮した。スラリーを均質になるまで還流で加熱し、その後冷却して所望の生成物を得た。これをろ過により単離し、真空中で乾燥した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.37(s, 3H)、2.35-2.49(m, 4H)、3.52(dddd, 1H, J=9.6, 9.6, 9.6, 9.6Hz)、5.18(bs, 1H)、7.37(d, 1H, J=5.2Hz)および8.26(d, 1H, J=5.2Hz)。

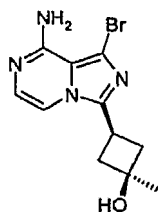
20

【0381】

3-(8-アミノ-1-ブromoイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール

【0382】

【化94】



30

【0383】

35%アンモニア溶液(132mL、2.9mol)を、2-ブタノール(81mL)中の3-(1-ブromo-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1-メチルシクロブタノール(22.0g、0.06463mol)の懸濁液に加えた。混合物を圧力容器内で90℃で15時間加熱し、その後~130mLまでに濃縮し、室温まで冷却し、固体をろ過により収集した。この材料を水(3x22mL)洗浄し、真空中において40℃で乾燥して所望の生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.5(d, 1H)、7.0(d, 1H)、6.6(bs, 2H)、5.1(s, 1H)、3.4(pentet, 1H)、2.3-2.4(m, 4H)および1.4(s, 3H)。

40

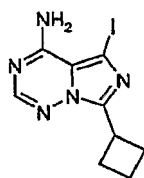
【0384】

7-シクロブチル-5-ヨドイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミン

50

【0385】

【化95】



【0386】

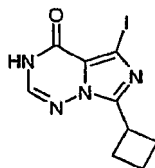
無水ピリジン（10 mL）中の1, 2, 4-トリアゾール（1.28 g、18.59 mmol）の溶液に、オキシ塩化リン（POCl₃）（0.578 mL、6.20 mmol）を加え、室温にて15分間攪拌した。混合物に無水ピリジン（14 mL）中の7-シクロブチル-5-ヨード-3H-イミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-1（0.653 mg、2.07 mmol）溶液を滴下により投入（3.5分）し、90分間攪拌した。反応混合物を、塩基性になるまでイソプロパノール（IPA）中の2 M NH₃で0℃に急速冷却し、次に室温になるまで静置し、さらに2時間攪拌した。反応混合物をフリットブフナー漏斗でろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、シリカゲル使用のクロマトグラフィーで精製し〔30% DCM中EtOAcで溶離〕、灰白色の固形物（¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 1.93–2.04（m, 1H）、2.05–2.18（m, 1H）、2.35–2.45（m, 2H）、2.49–2.62（m, 2H）、4.00–4.12（m, 1H）、7.82（s, 1H）；MS（ES⁺）：m/z 316.08（100）〔MH⁺〕, HPLC：t_R = 2.59 min（Micromass ZQ, polar_5 min）として表記の化合物を得た。

【0387】

7-シクロブチル-5-ヨード-3H-イミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-1

【0388】

【化96】



【0389】

7-シクロブチル-3H-イミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-1（789 mg、4.15 mmol）溶液と無水DMF（40 mL）中のN-ヨードスクシンイミド（NIS、933 mg、4.15 mmol）を、一晚室温にて攪拌した。4等量のNISをさらに加え、反応物を6時間55℃まで加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMとH₂Oを分割し分離した。水層をDCM（3X）で洗浄し、混合した有機留分をIMチオ硫酸ナトリウム（Na₂S₂O₃）（1X）、塩水（1X）で洗浄し、硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）で乾燥し、ろ過して真空中で濃縮した。固形物をDCM中の20% EtOAcとともに粉碎し、フリットブフナー漏斗でろ過すると、灰白色の固形物として表記の化合物¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 1.84–1.96（m, 1H）、1.98–2.13（m, 1H）、2.25–2.43（m, 4H）、3.84–3.96（m, 1H）、7.87（s, 1H）；MS（ES⁺）：m/z 317.02（100）〔MH⁺〕, HPLC：t_R = 2.62 min（Micromass ZQ, polar_5 min）を得た。

【0390】

7-シクロブチル-3H-イミダゾ〔5, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-1

【0391】

10

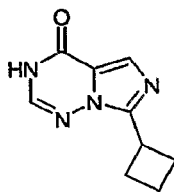
20

30

40

50

【化 9 7】



【0 3 9 2】

オキシ塩化リン (POCl_3) (10 mL) 中のシクロブタンカルボン酸 (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) アミド (1.33 g、6.39 mmol) の粗溶液を 55 °C に加熱した。反応物を 2 時間加熱し、次に真空中で濃縮し、粗油を氷浴で 0 °C に冷却し、イソプロパノール (IPA) 中で 2 M NH_3 でやや塩基性になるまで急冷した。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、DCM と H_2O を分割し分離した。水層を DCM (3 X) で抽出し、混合した有機留分を硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥し、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル使用のクロマトグラフィーで精製し [5 % DCM 中の MeOH で溶離]、灰白色の固形物として表記の化合物 (^1H NMR 400 MHz) δ 1.86–1.96 (m, 5 H)、2.00–2.13 (m, 1 H); 2.26–2.46 (m, 4 H); 3.87–4.00 (m, 1 H); 7.71 (s, 1 H); 7.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H); 11.7 (br s, 1 H); MS (ES+): m/z 191.27 (100) [MH^+], HPLC: t_R = 2.06 min (Micromass ZQ, polar_5 min) を得た。

10

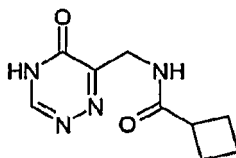
20

【0 3 9 3】

シクロブタンカルボン酸 (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) アミド

【0 3 9 4】

【化 9 8】



30

【0 3 9 5】

6-アミノメチル-4H-[1, 2, 4] トリアジン-5-1 (500 mg、3.96 mmol) と N_s N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.829 mL、4.76 mmol) の溶液に、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) と無水ピリジン (2 mL) 中にシクロブタン塩化カルボニル (0.451 mL、3.96 mmol) を 0 °C で滴下により充填し、室温まで温め、さらに 90 分間攪拌した。反応混合物を H_2O (2 mL) で急冷し、真空中で濃縮し、シリカゲル使用のクロマトグラフィーで精製し [DCM (200 mL) 中 5 % MeOH で溶離 → DCM (800 mL) 中 10 % MeOH]、表記の化合物 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.7–1.82 (m, 1 H)、1.70–1.92 (m, 1 H); 1.97–2.07 (m, 2 H); 2.07–2.19 (m, 2 H); 3.55–3.67 (m, 1 H); 4.19 (d, 2 H); 7.97 (br t, $J=5.6$ Hz, 1 H); 8.67 (s, 1 H); MS (ES+): m/z 209.25 (100) [MH^+], HPLC: t_R = 1.56 min (Micromass ZQ, polar_5 min) を得た。

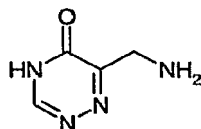
40

【0 3 9 6】

6-アミノメチル-4H-[1, 2, 4] トリアジン-5-1

【0 3 9 7】

【化 9 9】



【0398】

DCM/EtOH (1:1) (150 mL) 中の 2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) イソインドール-1, 3-ジオン (4 g、15.6 mmol) のスラリーを、無水ヒドラジン (1.23 mL、39.0 mmol) で充填し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、灰白色の固形物を温かい CHCl₃ とともに粉碎し、フリット漏斗でろ過した。次に、固形物を沸騰したメタノール (MeOH) とともに粉碎し、フリット漏斗でろ過すると、灰白色の固形物を得た。この材料を、前と同じく 2 度目の粉碎をし、一晚乾燥すると白色の固形物として表記の化合物を得、これをさらなる精製を経ずに次のステップに移した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.88 (s, 2H)、8.31 (2, 1H); MS (ES+): m/z 127.07 (100) [MH⁺], HPLC: t_R = 0.34 min (Micromass ZQ, polar_5 min).

10

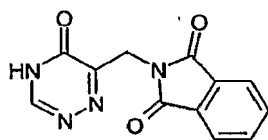
【0399】

2-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) イソインドール-1, 3-ジオン

20

【0400】

【化 100】



【0401】

EtOH (40 mL) 中の 2-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) イソインドール-1, 3-ジオン (1.0 g、3.47 mmol) のスラリーを、過剰 Raney Ni (3 スパチュラ) とともに充填し、還流まで 2 時間加熱した。反応混合物を熱いまま小さいセリットのパッドでろ過し、EtOH/THF (1:1) (100 mL) の高温混合液で洗浄し、ろ液を真空中で濃縮すると、灰白色の固形物として表記の化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4.75 (s, 2H)、7.84-7.98 (m, 4H)、8.66 (s, 1H); MS (ES+): m/z 257.22 (100) [MH⁺].

30

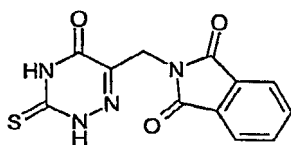
【0402】

2-(5-オキソ-3-チオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルメチル) インダン-1, 3-ジオン

【0403】

40

【化 101】



【0404】

無水 EtOH (300 mL) 中の 3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-オキソプロピオン酸エチルエステル (20 g、76.6 mmol) のスラリーを、チオセミカルバジド (6.98 g、76.6 mmol) とともに 1

50

度に充填し、80℃まで2時間加熱した。反応混合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（26.7 mL、76.56 mmol）とともに充填し、40℃まで6時間加熱し、次に室温でさらに10時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、固形物は高温 EtOH/EtOAc とともに粉碎し、ろ過し、EtOAc で洗浄した。固形物を真空オーブン内で一晚乾燥すると（40℃）、灰白色の固形物として表記の化合物を得た。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 4.68（s, 2H）、7.85–7.95（m, 4H）；MS（ES+）：m/z 289.2（100）[MH+].

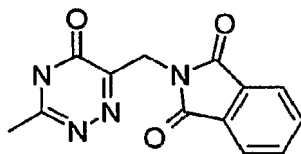
【0405】

2-[(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

10

【0406】

【化102】



【0407】

エチル 3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-オキソプロパノエート [J. Org. Chem., (1985), 50(1), 91] (4.29 g, 16.4 mmol)、無水 EtOH (85.8 mL) 中のアセトアミドラズル塩酸塩 (1.80 g, 16.4 mmol) の水溶液は 80℃まで3時間加熱し、次に室温で冷却し、さらに16時間攪拌した。反応混合物をフリット漏斗でろ過し、白色固形物として 3.28 g, (73% 収率) の表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.28 (s, 3H)、4.73 (s, 2H)、および 7.74–8.12 (m, 4H)；MS (ES+)：m/z 271.08 [MH+].

20

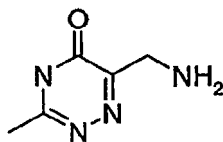
【0408】

6-(アミノメチル)-3-メチル-1,2,4-トリアジン-5(4H)-1

【0409】

30

【化103】



【0410】

DCM (10.0 mL) および EtOH (10.0 mL) 中の 2-[(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (2.00 g, 7.40 mmol) の水溶液は、ヒドラジン (0.58 mL, 18.5 mmol) とともに充填し、室温で8時間攪拌され、次に45℃までさらに16時間加熱した。反応物を0.5等量のヒドラジン (0.116 mL, 3.70 mmol) とともに充填し、45℃まで4時間加熱した。反応混合物を静置して室温まで冷却し、次にフリット漏斗でろ過し、ケーキを低温の1:1 EtOH/DCM (75 mL) 2部で洗浄し、ろ液を濃縮して622 mgの黄白色の固形物を得、これをさらなる精製を経ずに次のステップに移した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 (s, 3H)、3.72 (s, 2H)；MS (ES+)：m/z 141.06 [MH+].

40

【0411】

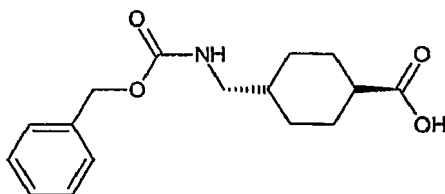
トランス-4-({[(ベンゾルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサン

50

カルボン酸

【0412】

【化104】



【0413】

10

10% NaOH (55 mL 中 5.60 g) 水溶液中のトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 (10.00 g、0.06361 mol) を 0℃ に冷却し、15 分以上クロロギ酸ベンジル (11 mL、0.076 mol) とともに激しく攪拌して処理した。1 時間後、溶液を酸性化し (1M HCl (水溶液))、得られた白色沈殿物をろ過によって回収し、水とヘキサンで洗浄し、次に真空オーブンで一晩乾燥して、17.23 g の表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.93–0.99 (m, 2H)、1.38–1.46 (m, 2H)、1.82–1.85 (m, 2H)、2.03–2.06 (m, 2H)、2.25 (m, 1H)、3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、4.83 (m, 1H)、5.09 (s, 2H)、7.31–7.36 (m, 5H)。MS (ES+) : m/z 292 [MH⁺]。

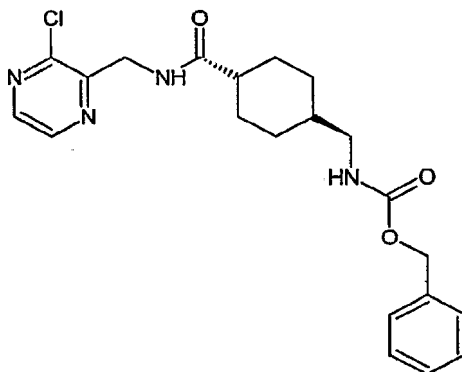
20

【0414】

ベンジル ((トランス-4-{[(3-クロロピラジン-2-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0415】

【化105】



30

【0416】

DCM (1.35 mL) 中の C-(3-クロロピラジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩 (0.100 g、0.533 mmol) の溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N¹-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.16 g、0.83 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.83 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.075 g、0.56 mmol) およびトランス-A-({[(ベンゾルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸 (0.21 g、0.70 mmol) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌し、次に DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) と塩水で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、溶剤を真空で除去した。このように分離した残留物を、シリカゲルを使用したクロマトグラフィーで EtOAc/ヘキサン (1:1) で溶離して、0.173 g の表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.00–1.03 (m, 2H)、1.45–1.51 (m, 2H)、1.83–1.89 (m, 2H)、1.99–2.03 (m, 2H)、2.20 (m, 1H)、3.05–3.12 (m, 3H)、4.68 (d, J = 4.4 Hz

40

50

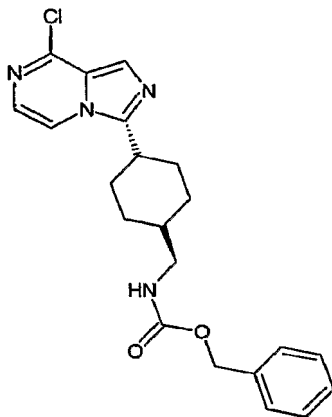
, 2 H)、4. 79 (b r, 1 H)、5. 10 (s, 2 H)、6. 79 (b r, 1 H)、7. 31-7. 37 (m, 5 H)、8. 33 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H)、8. 46 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 417. 14 [MH+].

【0417】

ベンジル { [トランス-4-(8-クロロイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート

【0418】

【化106】



10

20

【0419】

0℃のEtOAc (0. 9 mL) とDMF (0. 068 mL) 中のベンジル [(トランス-4-{ [(3-クロロピラジン-2-イル) メチル] カルバモイル} シクロヘキシル) メチル] カルバメート (0. 100 g、0. 220 mmol) の懸濁液に、POCl₃ (0. 082 mL、0. 88 mmol) をゆっくりと加えた。室温にて1時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、NaHCO₃の固体を加えた。さらに0℃で10分、室温で20分後、混合物を再び0℃に冷却し、水 (20 mL) を加えた。反応混合物をEtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、抽出物を水 (2 x 30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮して、0. 096 gの表記の化合物を得た。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1. 15-1. 19 (m, 2 H)、1. 76-1. 87 (m, 3 H)、1. 93-2. 00 (m, 2 H)、2. 04-2. 08 (m, 2 H)、3. 07 (m, 1 H)、3. 15 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H)、4. 84 (b r, 1 H)、5. 09 (s, 2 H)、7. 31-7. 40 (m, 6 H)、7. 61 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H)、7. 79 (s, 1 H). MS (ES+): m/z 399. 26 [MH+].

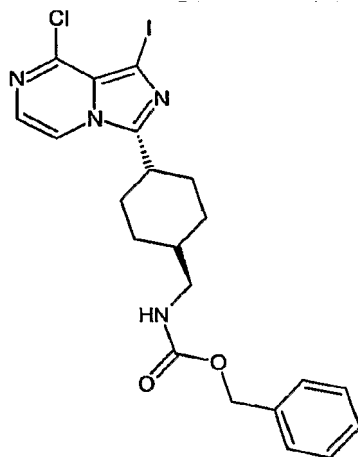
30

【0420】

ベンジル { [トランス-4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート

【0421】

【化 107】



10

【0422】

DMF (0.6 mL) 中のベンジル { [トランス-4-(8-クロロイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート (1.49 g、0.00374 mol) の溶液に、NIS (1.0 g、0.0045 mol) を加えた。反応混合物を 55 °C で一晩攪拌し、次に EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 x 40 mL) を塩水 (20 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、真空で濃縮した。このように分離した粗混合物を、ヘキサン→: EtOAc 1:1 1.7 g ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーにかけ、表記の化合物を得た。MS (ES+) : m/z 525.01 [MH⁺].

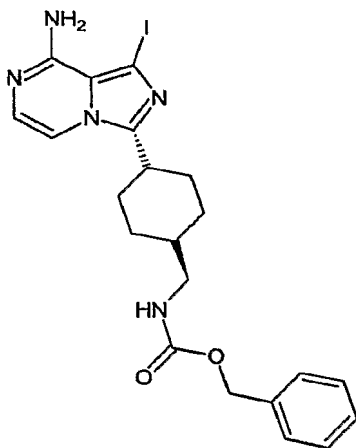
20

【0423】

ベンジル { [トランス-4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート

【0424】

【化 108】



30

40

【0425】

I PA (30 mL) 中のベンジル { [トランス-4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート (1.70 g、0.00324 mol) の水溶液を -78 °C に冷却し、アンモニアガスで 3 分間処理し、次に Parr 社製容器内で 110 °C で一晩加熱した。反応液を真空で濃縮し、残留物を水で洗浄すると、1.37 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.08–1.17 (m, 2H)、1.88 (m, 1H)、1.71–1.81 (m, 2H)、1.91–1.94 (m, 2H)、2.00–2.04 (m, 2H)、2.90 (m, 1H)、3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、4.86 (b

50

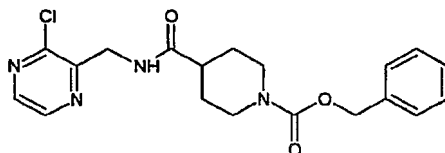
r, 1H)、5.11 (s, 2H)、5.76 (br, 2H)、7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.31–7.37 (m, 5H)。MS (ES+) : m/z 5.7.36 [MH+]。

【0426】

ベンジル 4- { [3-クロロピラジン-2-イル) メチル] カルバモイル} ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0427】

【化109】



10

【0428】

DCM (27.0 mL) 中の C- (3-クロロピラジン-2-イル) メチルアミンビス塩酸塩 (2.00 g、0.0107 mol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.2 g、0.017 mol) の水溶液を、N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.2 g、0.017 mol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 g、0.011 mol)、および 1- [(ベンゾルオキシ) カルボニル] -4-ピペリジンカルボン酸 (3.8 g、0.014 mol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に DCM (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) と塩水 (20 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。こうして得た粗生成物を、EtOAc : ヘキサン、1 : 1 で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析し、3.38 g の表記の化合物を生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.68–1.78 (m, 2H)、1.91–1.94 (m, 2H)、2.44 (m, 1H)、2.89–2.92 (m, 2H)、4.24–4.26 (m, 2H)、4.70 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、5.14 (s, 2H)、6.85 (br, 1H)、7.30–7.37 (m, 5H)、8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H)。MS (ES+) : m/z 389.17 [MH+]

20

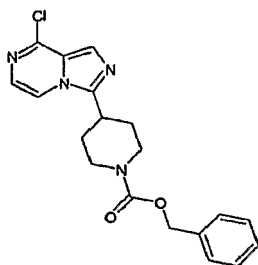
30

【0429】

ベンジル 4- (8-クロロイミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0430】

【化110】



40

【0431】

0℃の EtOAc (0.9 mL) と DMF (0.068 mL) 中のベンジル 4- { [(3-クロロピラジン-2-イル) メチル] カルバモイル} ピペリジン-1-カルボン酸塩 (0.100 g、0.220 mmol) 懸濁液に、POCl₃ (0.082 mL、0.88 mmol) をゆっくりと加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、次に固形の NaHCO₃ で処理した。混合物を室温で20分間攪拌し、水で希釈し、EtO

50

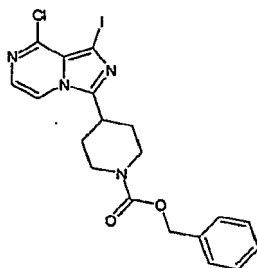
Ac (3 x 20 mL) で抽出した。混合した抽出物を水 (2 x 30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄し、次に Na_2SO_4 で乾燥し、真空で濃縮すると、2.07 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.98–2.04 (m, 4 H)、3.03–3.20 (m, 3 H)、4.30–4.33 (m, 2 H)、5.16 (s, 2 H)、7.33 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H)、7.35–7.38 (m, 5 H)、7.26 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H)、7.79 (s, 1 H)。MS (ES+) : m/z 371.22 [MH+]。

【0432】

ベンジル 4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0433】

【化111】



【0434】

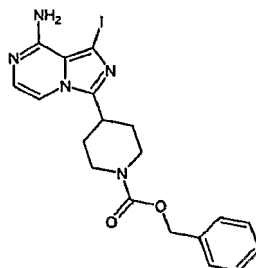
DMF (0.6 mL) 中のベンジル 4-(8-クロロイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.31 g, 0.00354 mol) の溶液に、NIS (1.6 g, 0.0071 mol) を加えた。反応混合物を静置し、55℃で20時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 x 40 mL) と塩水で洗浄し、次に Na_2SO_4 で乾燥し、真空で濃縮した。粗反応混合物を、シリカゲルを使用するクロマトグラフィーで、ヘキサン→ヘキサン:EtOAc 1:1で溶離し、1.63 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.95–2.04 (m, 4 H)、3.02–3.15 (m, 3 H)、4.29–4.32 (m, 2 H)、5.15 (s, 2 H)、7.32 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H)、7.34–7.37 (m, 5 H)、7.66 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H)。MS (ES+) : m/z 497.03 [MH+]。

【0435】

ベンジル 4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0436】

【化112】



【0437】

IPA (20 mL) 中のベンジル 4-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸塩 (0.500 g, 0.00101 mol) 混合物を-78℃に冷却し、アンモニアガスを噴霧して3分間処理した。得られた溶液を、真空で濃縮し、DCM中で懸濁し、セライトでろ過する前に Parr 社製容器

内で 110℃ に加熱した。ろ液を真空中で濃縮すると、0.504 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.88–2.02 (m, 2H), 2.99–3.10 (m, 3H), 4.24–4.41 (m, 2H), 5.15 s, 2H), 6.03 (br, 2H), 7.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31–7.40 (m, 5H). MS (ES+) : m/z 479.33 [MH⁺].

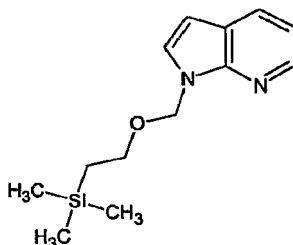
【0438】

1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0439】

【化113】

10



【0440】

DMF (57 mL) 中の水酸化ナトリウム (934 mg, 0.0358 mol) の懸濁液に、DMF (20 mL) 中の 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.00 g, 0.0254 mol) 溶液を滴下により N₂ 下で加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌し、次に 0℃ に冷却し、滴下で [2-(トリメチルシリル)エトキシ]塩化メチル (6.32 mL, 0.0357 mol) で処理した。混合物を室温で 12 時間攪拌し、次に水 (10 mL) に注ぎ入れ、30 分間攪拌し、Et₂O (4 x 10 mL) で抽出した。混合した抽出物を塩水 (20 mL) で洗浄し、硝酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を生じ、これをヘキサン→1:9 の Et₂O:ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用してクロマトグラフィー分析すると、6 g の所望の生成物を得た。

20

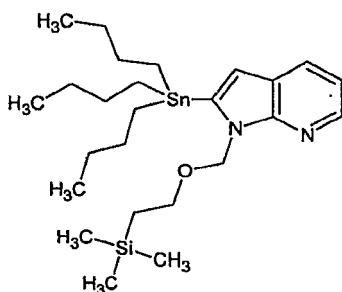
【0441】

N-(2-トリメチルシリル-1-エトキシメチル)-2-(トリブチルスタンニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

30

【0442】

【化114】



40

【0443】

-10℃ の THF (5 mL) 中の 1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg, 0.0020129 mol) の溶液に、シクロヘキサン (1.2 mL) 中の 2.0 M の n-BuLi を加えた。-10℃ で 10 分間後、混合物を -20℃ に冷却し、塩化トリブチルスズ (0.65 mL, 0.0024 mol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、5% 硫酸アンモニウム水溶液 (20 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、混合した抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。こうして得た材料を、1:9 の EtOAc:ヘキサンで溶

50

離するシリカゲルを使用するクロマトグラフィーにかけ、0.7 g の表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 0.01 (s, 9H)、0.10 (s, 2H)、0.92–0.94 (m, 9H)、1.14–1.27 (m, 6H)、1.37–1.46 (m, 6H)、1.60–1.72 (m, 6H)、3.48–3.52 (m, 2H)、5.71 (s, 2H)、6.74 (s, 1H)、7.16–7.19 (m, 1H)、8.02 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H)、および 8.31 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H)。

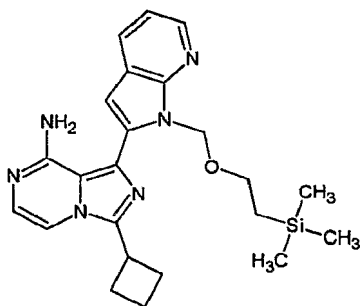
【0444】

3-シクロブチル-1-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

10

【0445】

【化115】



20

【0446】

N-(2-トリメチルシリル-1-エトキシメチル)-2-(トリブチルスタンニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(110 mg、0.20 mmol)、3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン(50 mg、0.1592 mmol)およびエタノール(2 mL)中のビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(10 mg、0.02 mmol)の混合物を、48時間還流で加熱し、次に混合物を室温に冷却し、セライトのパッドでろ過し、真空中で濃縮した。こうして得た残留物を、ヘキサン：EtOAcで溶離するシリカゲルを使用するクロマトグラフィーにかけ、17.2 mg の表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0.22 (s, 9H)、0.70 (t, 2H)、1.87–2.19 (m, 2H)、2.49–2.64 (m, 4H)、3.37 (t, 2H)、3.81–3.86 (m, 1H)、5.51 (bs, 2H)、6.07 (s, 2H)、6.67 (s, 1H)、7.10–7.16 (m, 3H)、7.93 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H)、および 8.41 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H)。MS (ES⁺): m/z: 435.21 [MH⁺]。

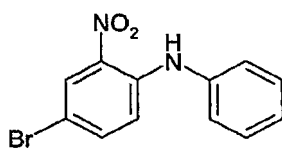
30

【0447】

4-ブロモ-2-ニトロ-N-フェニルアニリン

【0448】

【化116】



40

【0449】

1-ブロモ-4-フルオロ-3-ニトロベンゼン(2270 mg、10.01 mmol)とアニリン(3 mL)の混合物とDMF(20 mL)を窒素雰囲気下で100℃で7時間加熱し、次に混合物を真空中で濃縮し、残留物をヘプタン(30 mL)とともに粉碎し、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (d, 1

50

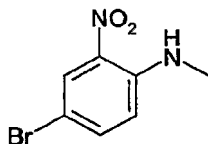
H, $J = 9.2 \text{ Hz}$)、 $7.25 - 7.29$ (m, 3H)、 $7.40 - 7.45$ (m, 3H)、 8.35 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、および 9.45 (brs, 1H)。

【0450】

4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン

【0451】

【化117】



10

【0452】

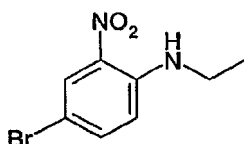
4-ブロモ-2-ニトロ-N-フェニルアニリンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : $\delta = 3.02$ (d, 3H, $J = 5.2 \text{ Hz}$)、 6.76 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$)、 $7.51 - 7.54$ (m, 1H)、 8.02 (brs, 1H)、および 8.32 (d, 1H, $J = 2.8 \text{ Hz}$)。MS (ES+) : m/z 231.05、および 233.08 [MH+]。

【0453】

4-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン

【0454】

【化118】



20

【0455】

4-ブロモ-2-ニトロ-N-フェニルアニリンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) $\delta = 1.37$ (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、 $3.31 - 3.37$ (m, 2H)、 6.76 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、 $7.48 - 7.51$ (m, 1H)、 7.95 (brs, 1H)、および 8.31 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)。MS (ES+) : m/z 245.07、および 247.11 [MH+]。

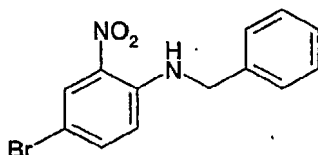
30

【0456】

N-ベンジル-4-ブロモ-2-ニトロアニリン

【0457】

【化119】



40

【0458】

4-ブロモ-2-ニトロ-N-フェニルアニリンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) $\delta = 4.54$ (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$)、 6.72 (d, 1H, $J = 9.2 \text{ Hz}$)、 $7.30 - 7.40$ (m, 5H)、 7.44 (dddd, 1H, $J = 0.4 \& 2.4 \& 9.2 \text{ Hz}$)、 8.34 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、および 8.41 (brs, 1H)。MS (ES+) : m/z 245.07、および 247.11 [MH+]。

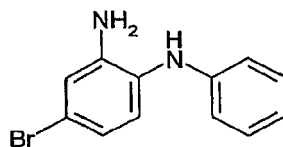
50

【0459】

4-ブロモ-N¹-フェニルベンゼン-1,2-ジアミン

【0460】

【化120】



【0461】

10

4-ブロモ-2-ニトロ-N-フェニルアニリンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz, OMSO-d₆) δ = 3.80 (br s, 2H)、5.07 (br s, 1H)、6.70–6.75 (m, 2H)、6.82–6.86 (m, 2H)、6.93 (d, 1H, J = 2.4 Hz)、6.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、および7.17–7.24 (m, 2H)。MS (ES+) : m/z 263.17、および265.20 [MH+].

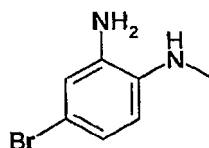
【0462】

4-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【0463】

【化121】

20



【0464】

EtOH (100 mL) 中の4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン (5328 mg、22.04 mmol) 懸濁液を、SnCl₂·2H₂O (25.61 g、110.2 mmol) で処理し、得られた混合物を窒素雰囲気下で70℃で5時間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、氷水 (50 mL) で、次いでNaOH水溶液 (4 N) で、pH > 8となるまで処理した。次に、この塩基性混合物をEtOAcで抽出し (3 x 150 mL)、混合した抽出物を塩水 (3 x 100 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 2.68 (s, 3H), 4.74 (br s, 3H)、6.27 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、6.61 (dd, 1H, J = 2.0 & 8.4 Hz)、および6.66 (d, 1H, J = 2.0 Hz)。MS (ES+) : m/z 201.10、および203.12 [MH+].

30

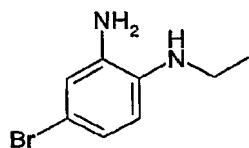
【0465】

4-ブロモ-N¹-エチルベンゼン-1,2-ジアミン

【0466】

【化122】

40



【0467】

4-ブロモ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.19 (t, 3H, J = 6.8 Hz)、3.01 (quartet, 2H, J = 6.8 Hz)、4

50

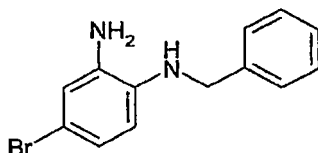
. 46 (b r s, 1H)、4.81 (b r s, 2H)、6.30 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)、6.58 (dd, 1H, $J=2.4$ & 8.4 Hz)、および6.66 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)。MS (ES+) : m/z 215.07、および217.16 [MH+]。

【0468】

N¹-ベンジル-4-ブロモベンゼン-1, 2-ジアミン

【0469】

【化123】



10

【0470】

4-ブロモ-N¹メチルベンゼン-1, 2-ジアミンの手順の記載と同様の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3.39 (b r s, 2H)、3.61 (b r s, 1H)、4.28 (s, 2H)、6.51 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)、6.85-6.89 (m, 2H)、および7.27-7.38 (m, 5H)。MS (ES+) : m/z 277.20、および279.20 [MH+]。

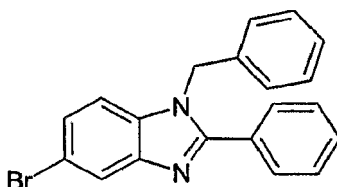
20

【0471】

1-ベンジル-5-ブロモ-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【0472】

【化124】



30

【0473】

p-TsOH-H₂O (311.7 mg, 1.606 mmol) を N¹-ベンジル-4-ブロモベンゼン-1, 2-ジアミン (4451 mg, 16.06 mmol) とトリメチルオルト安息香酸 (3096 μ l, 17.66 mmol) のDCM (50 mL) 溶液に加え、得られた混合物を、窒素雰囲気下で室温で40時間攪拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮すると黄色の固体を生じ、これを40% MeOH/水 (375 mL) とともに粉碎し、ろ過し、飽和NaHCO₃ (20 mL) + H₂O (80 mL) で2度および40% MeOH/H₂O (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥すると表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, OMSO-d₆) δ ppm = 5.44 (s, 2H)、7.05-7.08 (m, 3H)、7.30-7.36 (m, 4H)、7.44-7.50 (m, 3H)、7.66-7.68 (m, 2H)、および7.99 (dd, 1H, $J=0.4$ & 1.6 Hz)。MS (ES+) : m/z 363.20、および365.26 [MH+]。

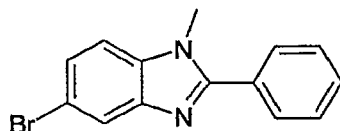
40

【0474】

5-ブロモ-1-メチル-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【0475】

【化 1 2 5】



【0 4 7 6】

1-ベンジル-5-ブロモ-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.86 (s, 3H)、7.26–7.29 (m, 1H)、7.42 (dd, 1H, J = 2.0 & 8.4 Hz)、7.53–7.56 (m, 3H)、7.74–7.76 (m, 2H)、および 7.95 (dd, 1H, J = 0.4 & 1.6 Hz). MS (ES+): m/z 287.18、および 289.14 [MH+].

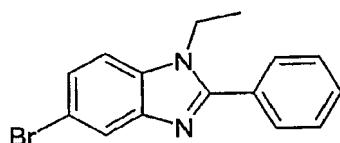
10

【0 4 7 7】

5-ブロモ-1-エチル-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【0 4 7 8】

【化 1 2 6】



20

【0 4 7 9】

1-ベンジル-5-ブロモ-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.46 (t, 3H, J = 7.2 Hz)、4.27 (quartet, 2H, J = 7.2 Hz)、7.27 (m, 1H)、7.30 (dd, 1H, J = 0.4 & 8.8 Hz)、7.42 (dd, 1H, J = 1.6 & 8.8 Hz)、7.53–7.55 (m, 3H)、7.70–7.72 (m, 2H)、および 7.96 (dd, 1H, J = 0.4 & 1.6 Hz). MS (ES+): m/z 301.18、および 303.11 [MH+].

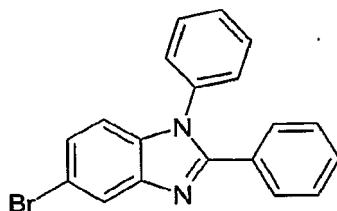
30

【0 4 8 0】

5-ブロモ-1, 2-ジフェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【0 4 8 1】

【化 1 2 7】



40

【0 4 8 2】

1-ベンジル-5-ブロモ-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.11 (dd, 1H, J = 0.4 & 8.4 Hz)、7.27–7.39 (m, 6H)、7.48–7.56 (m, 5H)、および 8.01 (dd, 1H, J = 0.4 & 1.6 Hz). MS (ES+): m/z 349.20、および 351.22 [MH+].

【0 4 8 3】

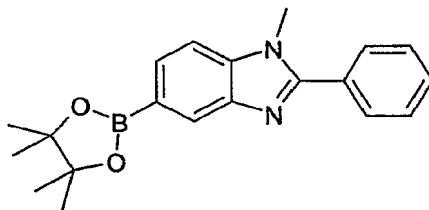
1-メチル-2-フェニル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオ

50

キサボロラン-2-y I)-1H-ベンゾイミダゾール

【0484】

【化128】



10

【0485】

5-ブロモ-1-メチル-2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール (616 mg、2.14 mmol)、ジクロロメタン (1:1) (52.6 mg、0.0644 mmol) との複合体 [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)、ビス (ピナコラート) ジボロン (667 mg、2.57 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (36.8 mg、0.0644 mmol) の混合物と、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の AcOK (638 mg、6.44 mmol) を、N₂ で 5 分間パージし、次に窒素雰囲気下で 100 °C で 16 時間過熱した。次に、混合物を飽和 NH₄Cl (20 mL) で処理し、EtOAc で抽出し (3 x 20 mL)、混合した抽出物を塩水 (3 x 20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これを 30% (250 mL) および 40% (250 mL) EtOAc / ヘプタンで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、白色の固形物を得、これを 50% EtOAc / ヘプタン (10 mL) で粉砕すると表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.38 (s, 12H)、3.86 (s, 3H)、7.39 (dd, 1H, J = 1.2 & 8.0 Hz)、7.50–7.55 (m, 3H)、7.76–7.79 (m, 3H)、および 8.29 (d, 1H, J = 0.8 Hz)。MS (ES+) : m/z 335.29 (100) [MH+].

20

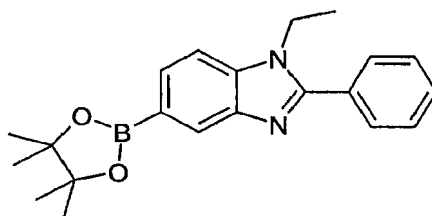
【0486】

1-エチル-2-フェニル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

30

【0487】

【化129】



【0488】

40

1-メチル-2-フェニル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.38 (s, 12H)、1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz)、4.28 (quartet, 2H, J = 7.2 Hz)、7.42 (dd, 1H, J = 0.8 & 8.0 Hz)、7.51–7.54 (m, 3H)、7.71–7.74 (m, 2H)、7.77 (dd, 1H, J = 0.8 & 8.0 Hz)、および 8.31 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 349.33 [MH+].

【0489】

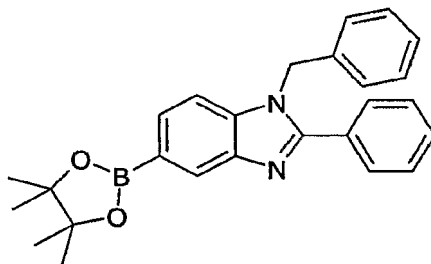
1-ベンジル-2-フェニル-5-(4, 4, 5, 5-テトラ- [1, 3, 2] ジオキサ

50

ボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0490】

【化130】



10

【0491】

1-メチル-2-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジ
オキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従
って調製された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.36 (s, 12H)、5.45 (s, 2H)、7.05-7.08 (m, 1H)、7.21 (dd, 1H, J = 0.8 & 8.0 Hz)、7.26-7.31 (m, 3H)、7.44-7.48 (m, 3H)、7.66-7.71 (m, 3H)、および 8.36 (m, 1H)。MS (ES⁺): m/z 411.42 [MH⁺]。

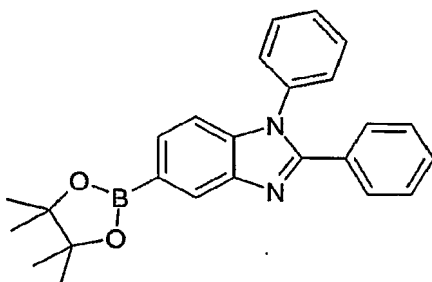
【0492】

20

1,2-ジフェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジ
オキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0493】

【化131】



30

【0494】

1-メチル-2-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジ
オキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾールの手順の記載と同様の手順に従
って調製された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.38 (s, 12H)、7.22 (dd, 1H, J = 0.8 & 8.0 Hz)、7.29-7.35 (m, 5H)、7.47-7.50 (m, 3H)、7.55-7.57 (m, 2H)、および 7.71 (dd, 1H, J = 0.8 & 8.0 Hz)、8.38 (m, 1H)。MS (ES⁺): m/z 397.43 [MH⁺]。

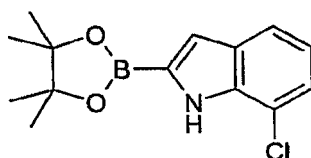
40

【0495】

7-クロロ-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)-1H-インドール

【0496】

【化132】



50

【0497】

Ir(Ome)₂(COD)₂[Inorganic Syntheses (1985)
23, 126] (850mg、0.0013mol)、4,4'-ジ-tert-ブ
チル-[2,2']ピピリジニル(686mg、0.00256mol)と4,4',
,4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ジ-1,3,2-ジオキサボロ
ラン(15.2g、0.0600mol)の入ったフラスコを空にし、Ar(3x)を入
れ、次に、無水DME(400mL、3mol)とDME(10mL)中の7-クロロ
-1H-インドール(0.086mol)溶液を充填した。得られた混合物をアルゴン下で
16時間攪拌し、次に濃縮し、10%EtOAc/ヘプタンで溶離するシリカゲルを使用
してクロマトグラフィーにかけ、ろう様固形物として収率96%の所望の生成物を得た。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39(s, 12H)、7.04
(t, J=7.71Hz, 1H)、7.15(d, J=2.27Hz, 1H)、7.21
-7.30(m, 1H)、7.58(d, J=8.08Hz, 1H)、および8.72(b r. s., 1H)。

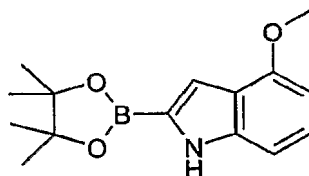
10

【0498】

4-メトキシ-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)-1H-インドール

【0499】

【化133】



20

【0500】

4-メトキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と
同様の手順に従って調製された。

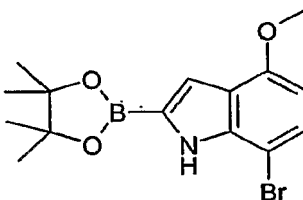
【0501】

30

7-ブロモ-4-メトキシ-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)-1H-インドール

【0502】

【化134】



40

【0503】

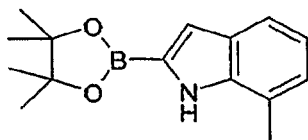
7-ブロモ-4-メトキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4,4,5,
5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの
手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0504】

7-メチル-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)-1H-インドール

【0505】

【化 1 3 5】



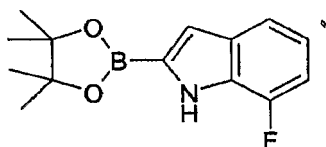
【0 5 0 6】

7-メチル-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

7-フルオロ-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)-1H-インドール

【0 5 0 7】

【化 1 3 6】



【0 5 0 8】

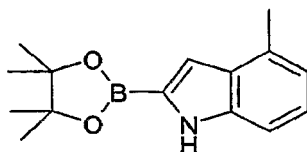
7-フルオロ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0 5 0 9】

4-メチル-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)-1H-インドール

【0 5 1 0】

【化 1 3 7】



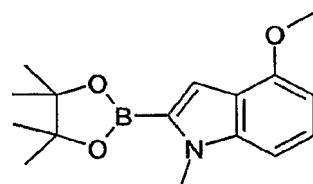
【0 5 1 1】

4-メチル-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

4-メトキシ-1-メチル-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)-1H-インドール

【0 5 1 2】

【化 1 3 8】



【0 5 1 3】

4-メトキシ-1-メチル-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの

10

20

30

40

50

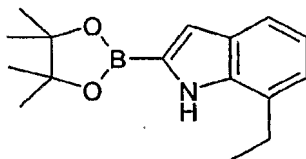
手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0514】

7-エチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラ-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【0515】

【化139】



10

【0516】

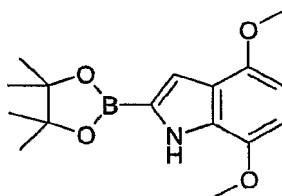
7-エチル-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0517】

4, 7-ジメトキシ-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)-1H-インドール

【0518】

【化140】



20

【0519】

4, 7-ジメトキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

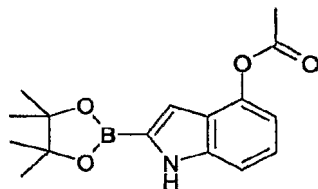
30

【0520】

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)-1H-インドール-4-イルアセテート

【0521】

【化141】



40

【0522】

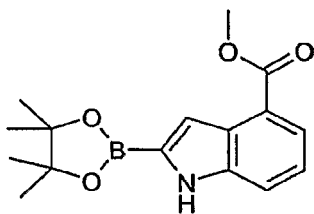
1H-インドール-4-イルアセテート使用の7-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0523】

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)-1H-インドール-4-カルボン酸、メチルエステル

【0524】

【化 1 4 2】



【0 5 2 5】

1H-インドール-4-カルボン酸、メチルエステル使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

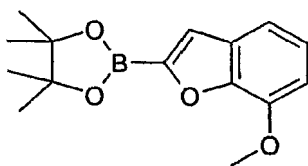
10

【0 5 2 6】

7-メトキシ-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)-ベンゾフラン

【0 5 2 7】

【化 1 4 3】



20

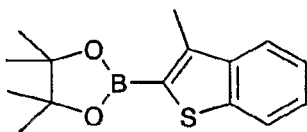
【0 5 2 8】

7-メトキシ-ベンゾフラン使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

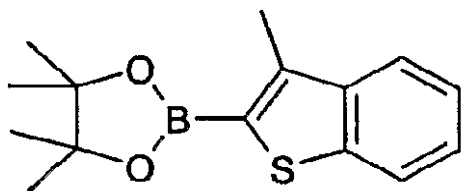
4,4,5,5-テトラメチル-2-(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-[1,3,2]ジオキサボロラン

【0 5 2 9】

【化 1 4 4】



30



40

【0 5 3 0】

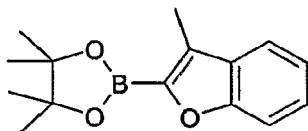
3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0 5 3 1】

3-メチル-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)-ベンゾフラン

【0 5 3 2】

【化 1 4 5】



【0 5 3 3】

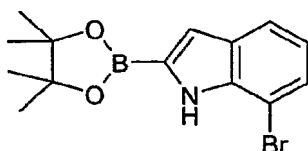
3-メチル-ベンゾフラン使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

10

7-ブロモ-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)-1H-インドール

【0 5 3 4】

【化 1 4 6】



【0 5 3 5】

20

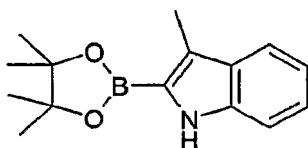
7-ブロモ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0 5 3 6】

3-メチル-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)-1H-インドール

【0 5 3 7】

【化 1 4 7】



30

【0 5 3 8】

3-メチル-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

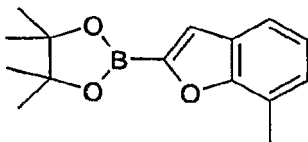
【0 5 3 9】

7-メチル-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)-ベンゾフラン

40

【0 5 4 0】

【化 1 4 8】



【0 5 4 1】

7-メチル-ベンゾフラン使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の

50

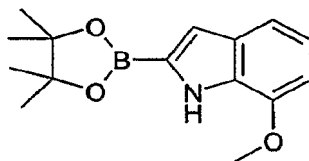
手順に従って調製された。

【0542】

7-メトキシ-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)-1H-インドール

【0543】

【化149】



10

【0544】

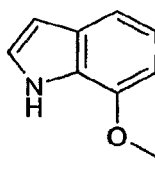
7-メトキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0545】

7-エトキシ-1H-インドール

【0546】

【化150】



20

【0547】

アセトン(10 mL)中の1H-インドール-7-ol(500 mg、3.75 mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(3.11 g、22.5 mmol)を、続いてヨードエタン(0.45 mL、5.63 mmol)を室温に加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次に溶剤を減圧下で除去した。こうして得た粗生成物を、シリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製して、7-エトキシ-1H-インドール：¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.51(t, J=6.95 Hz, 3H)、4.22(q, J=6.91 Hz, 2H)、6.42(d, J=3.03 Hz, 1H)、6.63(d, J=7.58 Hz, 1H)、6.92(t, J=7.83 Hz, 1H)、7.04-7.23(m, 2H); MS(ES+): m/z 162.20(MH+)を得た。

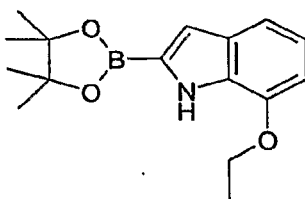
30

【0548】

7-エトキシ-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)-1H-インドール

【0549】

【化151】



40

【0550】

7-エトキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメ

50

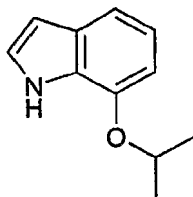
チルー〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0551】

7-イソプロポキシ-1H-インドール

【0552】

【化152】



10

【0553】

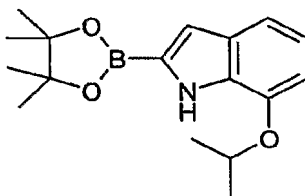
2-ヨードプロパン使用の7-エトキシ-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って作られた。

【0554】

7-イソプロポキシ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【0555】

【化153】



20

【0556】

7-イソプロポキシ-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

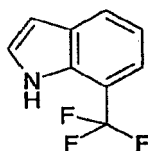
30

【0557】

7-トリフルオロメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー〔1, 3, 2〕ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【0558】

【化154】



40

【0559】

THF (5.00 mL) 中の攪拌された7-トリフルオロメチル-1H-インドール-2, 3-ジオン (1.16 mg) の混合物に、三フッ化ホウ素エーテラート (0.205 mL、1.62 mmol)、続いて水酸化ホウ酸ナトリウム (71.4 mg、1.88 mmol) を加えた。得られた混合物を-20℃で2時間攪拌し、水 (1 mL) を加え、混合物を0℃で10分間攪拌した。この溶液を2N HClでpH=1に酸性化し、室温まで暖め、室温で20分間攪拌し、その後EtOAcで抽出した。この抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で濃縮し、残留物をヘキサンで溶解したシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、7-トリフルオロメチル-1H-インドール¹H NMR (

50

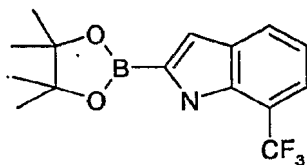
400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.63–6.68 (1H, m)、7.20 (1H, t, J = 7.71 Hz)、7.30–7.35 (1H, m)、7.47 (1H, d, J = 7.33 Hz)、7.83 (1H, d, J = 8.08 Hz)、と 8.56 (1H, br. s.) を得た。

【0560】

7-トリフルオロメチル-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)-1H-インドール

【0561】

【化155】



10

【0562】

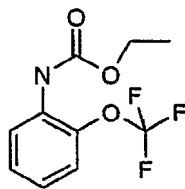
7-トリフルオロメチル-1H-インドール使用の7-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

【0563】

エチル-N-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバメート

【0564】

【化156】



20

【0565】

2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (8.25 g、0.0466 mol)、炭酸ナトリウム (15 g、0.14 mol)、1, 4-ジオキサン (70 mL) および水 (70 mL) の混合物に、エチルクロロギ酸エステル (4.4 mL、0.0466 mol) を 0 °C で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物をエーテルで洗浄し、酸性化し (pH 3)、生成物を EtOAc (3 x 40 mL) に抽出した。混合した抽出物を水 (40 mL) と塩水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、溶剤を真空で除去すると、所望の生成物を収率 84 % で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.33 (t, J = 5.2 Hz, 3H)、4.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H)、6.91 (br, 1H)、7.04 (m, 1H)、7.23 (m, 1H)、7.28 (m, 1H)、および 8.2 (m, 1H)。MS (ES+) : m/z 250.12 [MH⁺]

30

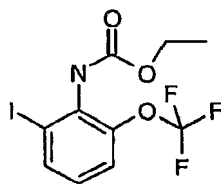
40

【0566】

エチル [2-ヨード-6-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバメート

【0567】

【化 1 5 7】



【0 5 6 8】

シクロヘキサン（3.0 mL）中の sec-ブチルリチウム 1.4 M 溶液を、滴下で THF（9 mL）中のエチル N-〔2-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕カルバメート（0.5000 g、0.002006 mol）溶液に -70℃ で加えた。1 時間攪拌した後、THF（1.0 mL）中のヨード溶液（0.51 g、0.002 mol）を滴下で -70℃ で加えた。攪拌をさらに 1 時間続けた後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で急冷した。水（50 mL）を加え、混合物をジエチルエーテル（3 x 40 mL）で抽出した。混合された有機相を 40% メタ重亜硫酸ナトリウム溶液、水および塩水で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、溶剤を真空で除去すると、所望の生成物を収率 73% で得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 1.29–1.36（m, 3H）、4.21–4.28（m, 2H）、6.21（br, 1H）、7.05（t, J = 8.0 Hz, 1H）、7.30（m, 1H）、および 7.80（dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H）。MS（ES⁺）：m/z 375.78 [MH⁺]。

10

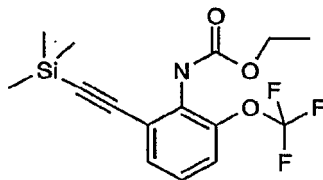
20

【0 5 6 9】

エチル〔2-トリフルオロメトキシ-6-（トリメチルシリルエチニルフェニル）〕カルバミン酸塩

【0 5 7 0】

【化 1 5 8】



30

【0 5 7 1】

トリエチルアミン（44 mL、0.32 mol）中の Pd（PPh₃）₂Cl₂（83 mg、0.00012 mol）と銅（I）ヨード（23 mg、0.00012 mol）の混合物を 40℃ で 20 分間加熱し、次に冷却し、エチル〔2-ヨード-6-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕カルバメート（4.50 g、0.0120 mol）を 1 度に加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、（トリメチルシリル）アセチレン（1.6 mL、0.011 mol）を加え、混合物をさらに 2 時間攪拌した。溶剤を真空で除去し、残留物を水とジエチルエーテル（各 60 mL）間で分割した。この有機物を 1N HCl と塩水で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、次に溶剤を真空で除去した。反応物を 20% EtOAc/ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析して、所望の生成物を収率 80% で得た。MS（ES⁺）：m/z 345.99 [MH⁺]。

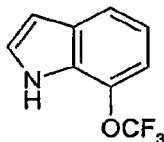
40

【0 5 7 2】

7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

【0 5 7 3】

【化 1 5 9】



【0 5 7 4】

ナトリウムエトキシド (0.65 mL、0.0017 mol, 2.6 M) を EtOH (5.0 mL) 中のエチル [2-トリフルオロメトキシ-6-(トリメチルシラニルエチニルフェニル)] カルバメート溶液に加え、混合物を 2℃ で 14 時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルと水 (各 30 mL) 間で分割した。エーテル相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥すると、所望の化合物を収率 59% で産した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.60–6.61 (m, 1H)、7.07–7.09 (m, 2H)、7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.55–7.57 (m, 1H)、および 8.42 (br, 1H)。MS (ES+) : m/z 202.18 [MH⁺].

10

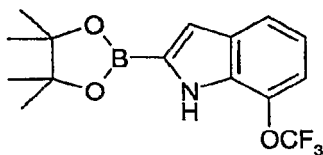
【0 5 7 5】

7-トリフルオロメトキシ-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)-1H-インドール

【0 5 7 6】

20

【化 1 6 0】



【0 5 7 7】

7-トリフルオロメトキシ-1H-インドール使用の 7-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラ-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

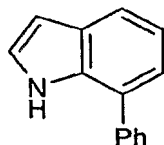
30

【0 5 7 8】

7-フェニル-1H-インドール

【0 5 7 9】

【化 1 6 1】



40

【0 5 8 0】

1, 4-ジオキサン (4 mL) と水 (1 mL) 中の 7-ブロモ-1H-インドール (196 mg、0.00100 mol) 懸濁液に、フェニル硼酸 (146 mg、0.00120 mol)、炭酸カリウム (414 mg、0.00300 mol) およびジクロロメタン (1:1) (82 mg、0.00010 mol) [1, 1'-bis(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) 複合体を加えた。フラスコを空にし、窒素を 3 回入れ、次に混合物を 100℃ で一晩加熱した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) と塩水 (10 mL) で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤は真空中で除去された。粗生成物をヘキサン/EtOAc で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、表記の化合物を得た

50

。(180 mg、収率93%) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.64 (dd, $J=3.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.18–7.26 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48–7.57 (m, 2H), 7.61–7.70 (m, 3H), および 8.43 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES+): 194 $[\text{MH}^+]$.

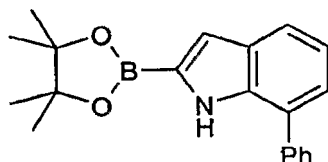
【0581】

7-フェニル-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)-1H-インドール

【0582】

【化162】

10



【0583】

7-フェニル-1H-インドール使用の7-クロロ-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)-1H-インドールの手順の記載と同様の手順に従って調製された。

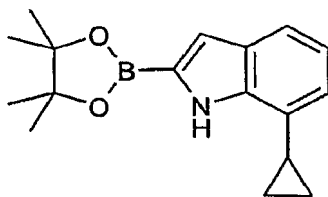
20

【0584】

7-シクロプロピル-2-(4, 4, S, S-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【0585】

【化163】



30

【0586】

フェニルボロン酸の代わりにシクロプロピルボロン酸を使用して、上記に記載の7-フェニル-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)-1H-インドールの手順に従って調製された。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.75–0.82 (m, 2H), 0.95–1.04 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 6.59 (dd, $J=3.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), および 8.39 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES, Pos.): 158 $[\text{MH}^+]$.

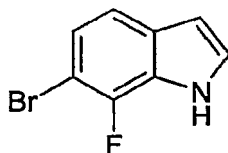
40

【0587】

6-ブromo-7-フルオロ-1H-インドール

【0588】

【化 1 6 4】



【0 5 8 9】

−50℃のTHF（25mL）中の1-ブロモ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン（2.5g、11.3mmol）の溶液に、ビニル臭化マグネシウム（34mL、34mmol）を加え、混合物を−40℃で1時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液で急冷し、エチルアセテートで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させると、粘着物質を得、これをEtOAc／ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したカラムクロマトグラフィで精製し、純6-ブロモ-7-フルオロ-1H-インドールを得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ=6.53–6.62（m，1H）、7.16–7.25（m，2H）、7.29（d，J=8.34Hz，1H）、および8.36（br. s.，1H）；MS（ES+）：m/z 214.08 [MH+].

10

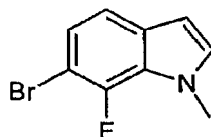
【0 5 9 0】

6-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-インドール

20

【0 5 9 1】

【化 1 6 5】



【0 5 9 2】

−10℃ THF（7mL）中の6-ブロモ-7-フルオロ-1H-インドール（470mg、2.19mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム（175mg、4.39mmol、60%分散）を加え、混合物を0℃で30分間攪拌した。ヨウ化メチルを0℃に加え、反応物を10℃になるまで静置し、2時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムで急冷し、DCMで抽出した。DCM抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をEtOAc／ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したカラムクロマトグラフィで精製し、6-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-インドールを得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ=3.95（d，J=2.00Hz，1H）、6.42（t，J=2.78Hz，1H）、6.94（d，J=3.03Hz，1H）、7.09–7.15（m，1H）、および7.20（d，J=8.34Hz，1H）；MS（ES+）：m/z 228.04 [MH+].

30

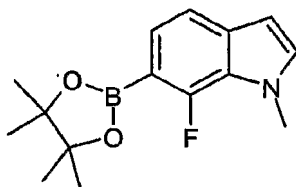
【0 5 9 3】

7-フルオロ-1-メチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-[1，3，2]ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール

40

【0 5 9 4】

【化 1 6 6】



50

【0595】

6-ブロモ-7-フルオロ-1-メチル-1H-インドール (420 mg、1.84 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-bi-1,3,2-ジオキサボロラン (514 mg、2.02 mmol)、ポタジウムアセテート (542 mg、5.52 mmol)、ジクロロメタン (1:1 複合体, 150 mg、0.184 mmol) とともに [1,1'-bis (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) 複合体および 1,1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (102 mg、0.184 mmol) の混合物に、ジオキサン (10 mL) を加え、混合物を窒素のバブリングにより 3 分間脱気した。反応混合物を 100 °C で一晩加熱し、次にジオキサンを減圧下で除去し、残留物を DCM 中に溶解し、ろ過して無機物を除去した。ろ液を濃縮し、粗生成物を EtOAc/ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したカラムクロマトグラフィで精製して、純 7-フルオロ-1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.41 (s, 12H)、4.02 (d, J = 2.02 Hz, 3H)、6.46 (t, J = 2.65 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 3.03 Hz, 1H)、および 7.28–7.47 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 276.03 [MH⁺].

10

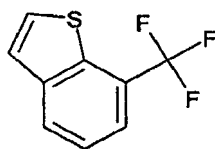
【0596】

7-トリフルオロメチルベンゾ [b] チオフェン

【0597】

20

【化167】



【0598】

アセトン (50 mL) 中の 2-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール (5.000 g、0.028 mol) の攪拌溶液に、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (6.08 g、0.030 mol) と炭酸カリウム (7.757 g、0.056 mol) を加えた。溶剤を真空で除去し EtOAc 中で残留物を懸濁する前に、得られた混合物を 45 °C で 2 時間攪拌した。この無機塩をろ過し、有機相を濃縮すると、粗生成物を得、これをさらなる精製を経ずに次のステップに移した。この残留物をトルエン (50 mL) 中に溶解し、この溶液に PPA (10 g) を加え、得られた混合物を 95–100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を静置して室温まで冷却し、氷水に注ぎ、次に EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。混合した抽出物を重炭酸ナトリウム溶液で、次いで塩水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させると、油を産した。これをヘキサンで溶解したシリカゲルを使用したカラムクロマトグラフィで精製すると、7-トリフルオロメチルベンゾ [b] チオフェンを得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.49–7.57 (m, 2H)、7.70 (d, J = 7.33 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 5.56 Hz, 1H)、および 8.10 (d, J = 8.08 Hz, 1H).

30

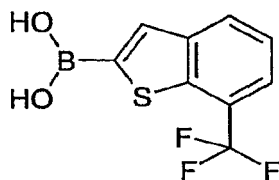
40

【0599】

7-トリフルオロメチルベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸

【0600】

【化 1 6 8】



【0 6 0 1】

−78℃のTHF（30mL）中7-トリフルオロメチルベンゾ[b]チオフェン（0.52g、0.0026mol）の溶液に、ヘキサン（1.4mL）中の2.5Mのn-BuLiを加えた。反応物をゆっくりと−30℃に30分間加熱し、この温度で10分間攪拌し、次に再度−78℃に冷却し、トリイソプロピルホウ酸塩で処理された（0.7255g、0.0038mol）。次に、反応物をゆっくりと0℃に加熱し、飽和塩化アンモニウムで急冷し、溶剤を真空で除去した。残留物に水酸化ナトリウム水溶液（10mL、2N溶液）を、次に水（30mL）を加え、次にこの混合物はDCMで抽出された。この水溶液を希硫酸（2N溶液）を使用して酸性化し、ろ過し、残留物を真空で乾燥すると、7-トリフルオロメチルベンゾ[b]チオフェン-2-ボロン酸を産した。¹H NMR（400MHz, MeOD）δ ppm 7.55（1H, t, J=7.45Hz）、7.75（1H, d, J=7.07Hz）、8.02（1H, s）、および8.17（1H, d, J=7.83Hz）。

10

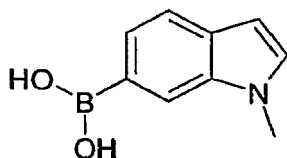
20

【0 6 0 2】

N-メチルインドール-6-ボロン酸

【0 6 0 3】

【化 1 6 9】



【0 6 0 4】

インドール-6-ボロン酸（0.100g、0.615mmol）、水酸化ナトリウム（0.07g、2.0mmol）およびTHF（5mL、60mmol）の混合物が、20分間室温で攪拌した。次に、ヨウ化メチル（100μL、2.0mmol）を加え、混合物を静置し、室温にて3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液で急冷し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次に溶剤は真空で除去された。粗生成物を、1:9 EtOAc/ヘキサンおよび1% MeOHで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、所望の生成物を生じた。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 3.99（s, 3H）、6.58（m, 1H）、7.23（m, 1H）、7.81（m, 1H）、8.08（m, 1H）、および8.34（m, 1H）。MS（ES+）：m/z 176.15 [MH⁺]。

30

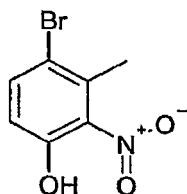
40

【0 6 0 5】

4-ブromo-3-メチル-2-ニトロフェノール

【0 6 0 6】

【化 1 7 0】



50

【0607】

酢酸（40 mL）中の3-メチル-2-ニトロフェノール（2.0 g、13.06 mmol）溶液に、ブロム（0.70 mL、13.71 mmol）を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応物を氷水に注ぎ、生じた黄色沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥すると、4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノールを産した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 2.61（s, 3H）、2.62（s, 5H）、6.92（d, J = 8.84 Hz, 1H）、7.66（d, J = 9.09 Hz, 1H）、および9.28（s, 1H）；MS（ES+）：m/z 215.00 [M-17]。

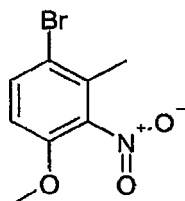
【0608】

1-ブロモ-4-メトキシ-2-メチル-3-ニトロベンゼン

10

【0609】

【化171】



【0610】

アセトン（35 mL）中の4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロフェノール（2.200 g、9.48 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（3.276 g、23.70 mmol）とヨウ化メチル（1.47 mL、23.70 mmol）を加え、混合物を還流で4時間加熱した。反応物をさらに室温に冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発して、粗生成物を得た。粗生成物は、EtOAc／ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したカラムクロマトグラフィで精製され、純1-ブロモ-4-メトキシ-2-メチル-3-ニトロベンゼンを黄白色の固形物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ = 2.33（s, 2H）、3.87（s, 3H）、6.78（d, J = 8.84 Hz, 1H）、および7.58（d, J = 8.84 Hz, 1H）；MS（ES+）：m/z 247.26 [M+H]。

20

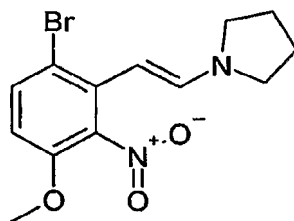
【0611】

1-[(E)-2-(6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロフェニル)ビニル]ピロリジン

30

【0612】

【化172】



40

【0613】

DMF（10.0 mL）中の1-ブロモ-4-メトキシ-2-メチル-3-ニトロベンゼン（1.400 g、5.68 mmol）と1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（0.884 mL、6.657 mmol）の溶液に、ピロリジン（0.555 mL、6.656 mmol）を加え、混合物を110℃で4時間加熱した。DMFを除去し、残留物をDCM：メタノール（1：6）混合物から再結晶化して、1-[(E)-2-(6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロフェニル)ビニル]ピロリジンを得た。

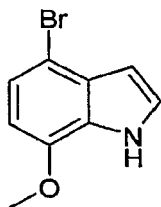
【0614】

4-ブロモ-7-メトキシ-1H-インドール

50

【0615】

【化173】



【0616】

THF (6 mL) 中の 1-[(E)-2-(6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロフェニル)ビニル]ピロリジン (1.3 g、3.97 mmol) の溶液とメタノール (6 mL) に、Raney Ni (500 mg)、続いてヒドラジン (0.19 mL) を加えた (注意：激しいガス発生による発熱反応)。30 分後と 1 時間後に、ヒドラジン (0.19 mL) をさらに 2 度加えた。反応物を 45℃ で 2 時間攪拌し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を真空で濃縮し、EtOAc/ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで残留物を精製し、純 4-ブロモ-7-メトキシ-1H-インドールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.94 (s, 3H)、6.52 (d, J = 8.08 Hz, 1H)、6.56 (dd, J = 3.16, 2.40 Hz, 1H)、7.17 (d, J = 8.08 Hz, 1H)、7.22 (t, J = 2.78 Hz, 1H)、および 8.47 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 226.12 [MH⁺].

10

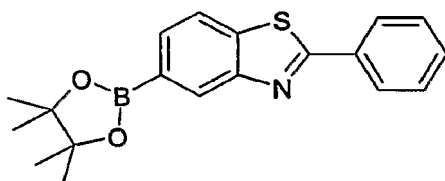
20

【0617】

2-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール

【0618】

【化174】



30

【0619】

5-ブロモ-2-フェニルベンゾチアゾール (0.500 g、0.00172 mol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.508 g、0.00200 mol)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾ1,2-イリジン塩酸塩 (0.044 g、0.10 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.019 g、0.086 mmol) および無水 THF (9.78 mL、0.121 mol) 中の AcOK (0.423 g、0.00431 mol) を攪拌した溶液を、アルゴン下で 72℃ で 29 時間過熱した。混合物を無水硝酸ナトリウム、シリカゲル、セライトの多層パッドでろ過し、ろ液を真空で濃縮し、固形物をヘキサンで数回粉碎すると、表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロフォーム-d) δ ppm = 1.39 (s, 12H)、7.49-7.56 (m, 3H)、7.83 (dd, J = 8.08, 1.01 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 7.33 Hz, 1H)、8.12-8.18 (m, 2H)、および 8.60 (s, 1H); MS (ES+): m/z 337.91 [MH⁺].

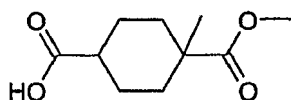
40

【0620】

4-(メトキシカルボニル)-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【0621】

【化 175】



【0622】

ⁿブチルリチウム（4.18 mL、8.4 mmol）2 M溶液に、N，N-ジイソプロピルアミン（1.18 mL、8.35 mmol）を-78℃で窒素下で滴下で加えた。15分後、この温度で溶液を0℃にし、15分間静置した後、再度-78℃に冷却し、THF（8 mL）中の4-（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸（0.62 g、3.34 mmol）溶液で処理した。30分後、ヨードメタン（0.31 mL、5 mmol）を滴下で加え、混合物を静置し室温まで2時間加熱した。混合物を0℃に冷却し、2 N HCl（10 mL）で急冷し、次にEtOAc（2 x 10 mL）で抽出し、塩水（3 x 15 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。混合した有機物抽出物の濃縮により、黄色の固形物を得た。所望の粗生成物と一致したNMR（CDCl₃）である。

10

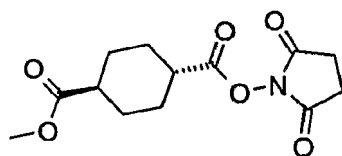
【0623】

メチルトランス-4-〔〔（2，5-ジオキソピロリジン-1-イル）オキシ〕カルボニル〕シクロヘキサンカルボン酸塩

【0624】

20

【化 176】



【0625】

THF（100.00 mL）中のN-ヒドロキシスクシンイミド（6.18 g、0.0537 mol）とトランス-4-（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸（10.00 g、0.0537 mol）の水溶液を、THF（16 mL）中の（N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（11.08 g、0.0537 mol）とともに充填した。この反応物をさらに16時間室温で攪拌し、次いで45℃で1時間攪拌した。反応混合物をあたたかいうちにフリット漏斗でろ過した。ケーキをさらに3部のTHFで洗浄し、ろ液を真空で濃縮し、i-PrOH（300 mL）から結晶化し、フリット漏斗でろ過すると、11.8 g、（収率78%）の表記の化合物を、白色結晶として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm 1.45-1.69（m，4H）、2.07-2.16（m，2H）、2.18-2.28（m，2H）、2.29-2.39（m，1H）、2.59-2.71（m，1H）2.84（br. s.，4H）、および3.68（s，3H）；MS（ES+）：m/z 284.09 [MH⁺].

30

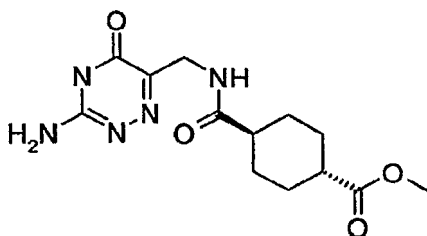
40

【0626】

メチルトランス-4-〔〔（3-アミノ-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1，2，4-トリアジン-6-イル）メチル）カルバモイル〕シクロヘキサンカルボン酸塩

【0627】

【化 177】



【0628】

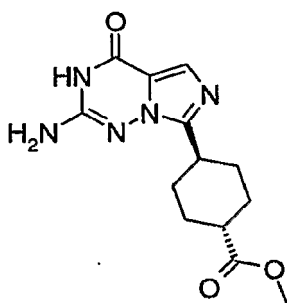
H₂O (60.0 mL、3.33 mol) 中の 3-アミノ-6-(アミノメチル)-1,2,4-トリアジン-5(4H)-1 [J. Heterocyclic Chem., (1984)、21(3)、697] (2.00 g、0.0113 mol) の水溶液を 0℃ に冷却し、滴下で H₂O (22.5 mL) 中の NaHCO₃ の 1.00 M に充填し、静置して室温まで加熱させた。この混合液を、1:1 THF/MeCN (40 mL) 中のメチルトランス-4-{[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル}シクロヘキサンカルボン酸塩 (3.8 g、0.012 mol) とともに充填した。30 分後、反応物中に沈殿物が生成し始めた。これを静置し、室温でさらに 16 時間攪拌し、フリット漏斗でろ過し、H₂O (2 x) とジエチルエーテル (2 x) で洗浄し、真空で乾燥すると、表記の化合物 2.92 g、(収率 84%) を灰白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24-1.55 (m, 4H)、1.83 (s, 2H)、1.98 (d, J=10.61 Hz, 2H)、2.27 (s, 2H)、3.64 (s, 3H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2H)、6.81 (br. s., 2H)、7.91 (t, J=5.56 Hz, 1H)、および 11.98 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 310.05 [MH+].

【0629】

メチルトランス-4-(2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩

【0630】

【化 178】



【0631】

1,2-ジクロロエタン (130 mL) 中のメチルトランス-4-{[(3-アミノ-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)メチル]カルバモイル}シクロヘキサンカルボン酸塩 (2.00 g、0.00646 mol) の水溶液を POCl₃ (4.2 mL、0.045 mol) とともに充填し、還流まで 3 時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ 間で分割し分離した。この水溶液を EtOAc で再抽出し (3 x)、混合した有機留分を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、1.43 g (収率 76%) の表記の化合物を灰白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43 (q, J=11.79 Hz, 2H)、1.61 (q, J=12.55 Hz, 2H)、1.85-2.11 (m, 4H)、2.38 (t, J=11.87 Hz, 1H)、2.98 (t, J=11.75 Hz, 1H)、3.61 (s, 3H)、6.17 (br. s., 2H)、7.49

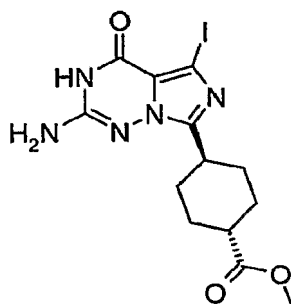
(s, 1H)、および10.90 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 292.25 [MH+].

【0632】

メチルトランス-4-(2-アミノ-5-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩

【0633】

【化179】



10

【0634】

メチルトランス-(2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩(0.200g、0.000686mol)と無水DMF(4.0mL)中のN-ヨードスクシンイミド(0.278g、0.00124mol)の水溶液を室温で48時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、次にH₂OとEtOAc間で分割した。水性物質をEtOAcで再び抽出し(3x)、混合した有機留分をH₂O(2x)、Na₂S₂O₃(2x)および塩水(1x)で洗浄した。この水溶液を再度CHCl₃で抽出し、EtOAc留分と混合し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し真空中で濃縮すると、229mg(収率79.9%)の表記の化合物を、薄いオレンジ色の固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.65 (m, 4H)、1.88-2.06 (m, 4H)、2.33-2.45 (m, 1H)、2.91-3.01 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、6.17 (s, 2H)、および10.82 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 417.82 [MH+].

20

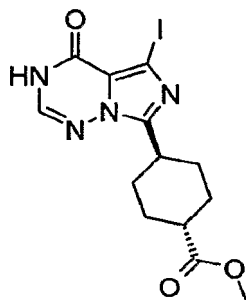
30

【0635】

メチルトランス-4-(5-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩

【0636】

【化180】



40

【0637】

無水THF(74mL)中のメチルトランス-4-(2-アミノ-5-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩(0.880g、0.00211mol)の水溶液とDMF(13.2mL)をtert-ブチルニトリル(1.2mL、0.010mol)とともに充填し、室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、[CHCl₃中5%MeOHで

50

溶離] シリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、570 mg (収率 67%) の表記の化合物を、白っぽいオレンジ色の固形物として得た。(^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40–1.54 (m, 2H)、1.56–1.69 (m, 2H)、1.92–2.06 (m, 4H)、2.36–2.46 (m, 1H)、3.02–3.14 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、7.89 (d, $J=3.28$ Hz, 1H)、および 11.79 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 402.86 [MH+].

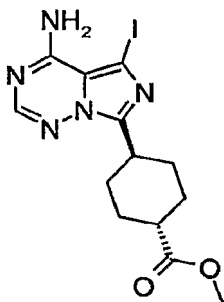
【0638】

メチルトランス-4-(4-アミノ-5-ヨードイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩

10

【0639】

【化181】



20

【0640】

ピリジン (3.00 mL) 中の 1H-1,2,4-トリアゾール (0.881 g, 0.0128 mol) の水溶液を、POCl₃ (0.396 mL, 0.00425 mol) とともに充填し、室温で15分間攪拌した。この混合物に、ピリジン (6.00 mL) 中のメチルトランス-4-(5-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩 (0.570 g, 0.00142 mol) を滴下で加え、室温でさらに2.45時間攪拌した。反応物を i-PrOH (40.00 mL) 中の NH₃ 過剰 2M で 0℃ に急冷し、静置し、室温でさらに3時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO₃ 間で分割し

30

分離した。この水溶液を EtOAc (3x) で洗浄し、混合した有機留分を塩水 (1x) で洗浄した。この水溶液を CHCl₃ (3x) で再抽出し、有機物を EtOAc 留分に加えた。混合した有機物留分を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し真空中で濃縮した。茶/赤の粗固形物を [CHCl₃ 中 5% MeOH で溶離] シリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製すると、438 mg (収率 76%) の表記の化合物を黄白色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39–1.54 (m, 2H)、1.55–1.71 (m, 2H)、1.92–2.07 (m, 4H)、2.35–2.46 (m, 1H)、3.06–3.19 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、6.77 (br. s., 1H) 7.86 (s, 1H)、および 8.44 (br. s., 1H); MS (ES+): m/z 401.85 [MH+].

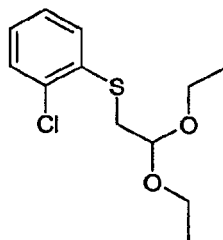
40

【0641】

1-クロロ-2-[(2,2-ジエトキシエチル)チオ]ベンゼン

【0642】

【化 1 8 2】



【0 6 4 3】

10

2-クロロベンゼンチオール (5.0 g、34.5 mmol) アセトン (35 mL) 中の溶液に、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (7.15 g、36.3 mmol) を加え、続いて炭酸カリウム (9.55 g、69.1 mmol) を加えた。混合物を還流で3時間加熱し、次に室温に冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させると粗生成物を産した。この物質を、ヘキサン (0→2%) 中のエチルアセテートで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製して、純1-クロロ-2-(2,2-ジエトキシエチルスルファニル)ベンゼン (7.3, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.20 (t, J = 7.07 Hz, 6H)、3.15 (d, J = 5.56 Hz, 2H)、3.51–3.61 (m, 2H)、3.63–3.74 (m, 2H)、4.69 (t, J = 5.56 Hz, 1H)、7.12 (td, J = 7.58, 1.52 Hz, 1H)、7.20 (td, J = 7.58, 1.52 Hz, 1H)、7.36 (dd, J = 7.83, 1.52 Hz, 1H)、7.39 (dd, J = 8.08, 1.52 Hz, 1H); MS (ES⁺): m/z 187.17 [M-74].

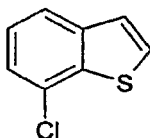
20

【0 6 4 4】

7-クロロベンゾ [b] チオフェン

【0 6 4 5】

【化 1 8 3】



30

【0 6 4 6】

トルエン (40 mL) 中の1-クロロ-2-(2,2-ジエトキシエチルスルファニル)ベンゼン (3.95 g、15.14 mmol) の溶液に、ポリリン酸 (15 g、137.5 mmol) を加えた。混合物を還流で4時間加熱し、その後水に注ぎ入れ、30分間攪拌し、トルエンで抽出した。混合したトルエン抽出物は、重炭酸ナトリウム溶液、次いで塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。この物質を、ヘキサンで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製し、純7-クロロベンゾ [b] チオフェン (1.72 g、67.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.13–7.30 (m, 3H)、7.38 (d, J = 5.31 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 7.33, 1.52 Hz, 1H); MS (ES⁺): m/z 169.06 [MH⁺].

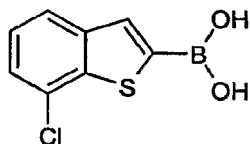
40

【0 6 4 7】

7-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸

【0 6 4 8】

【化 1 8 4】



【0 6 4 9】

−78℃のTHF（25mL）中の7-クロロベンゾ[b]チオフェン（1.0g、5.92mmol）の溶液に、ⁿブチルリチウム（7.41mL、11.8mmol、1.6M溶液）を加えた。反応物を−30℃にあたたまるまで静置し、−78℃まで冷却し、トリイソプロピルホウ酸塩（2.23g、11.8mmol）を加えた。混合物を0℃にあたたまるまで静置し、飽和塩化アンモニウムを加え、有機相を分離し、真空で濃縮した。残留物に水酸化ナトリウム水溶液、（10mL、2N溶液）、次いで水（30mL）を加え、混合物をDCMで洗浄した。水相を2N硫酸で酸性化し、得られた沈殿物をろ過して分離し、真空で乾燥すると、7-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-ボロン酸（1.21g、96%）を白色の固形物として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ=7.41（t, J=7.70Hz, 1H）、7.50（d, J=7.70Hz, 1H）、7.91（d, J=7.70Hz, 1H）、8.03（s, 1H）、8.63（s, 2H）；MS（ES+）：m/z 211.86 [M+].

10

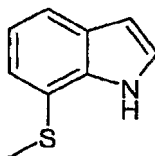
20

【0 6 5 0】

7-（メチルチオ）-1H-インドール

【0 6 5 1】

【化 1 8 5】



30

【0 6 5 2】

−78℃のTHF（60mL）中の7-ブロモ-1H-インドール（3.0g、15.3mmol）の溶液に、^tBuLi（1.7M, 33.8mL、57.4mmol）を加え、混合物を0℃にあたたまるまで静置した。反応物を再び−78℃に冷却し、ジメチルジスルフィド（2.0mL、22.9mmol）溶液を加えた。反応物を0℃まであたたまるまで静置した。反応物を飽和塩化アンモニウムで急冷し、エチルアセテートで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させると、粗生成物を得た。この物質を、ヘキサン（0→2%）中のエチルアセテートで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製し、純7-（メチルチオ）-1H-インドール（1.4g、55%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ=2.50（s, 3H）、6.58（dd, J=3.03, 2.02Hz, 1H）、7.09（t, J=7.58Hz, 1H）、7.18–7.31（m, 2H）、7.56（d, J=7.83Hz, 1H）、8.45（br. s., 1H）；MS（ES+）：. m/z 164.15 [MH+].

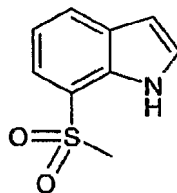
40

【0 6 5 3】

7-（メチルスルホニル）-1H-インドール

【0 6 5 4】

【化 1 8 6】



【0 6 5 5】

−40℃のDCM(25mL)中の7-(メチルチオ)−1H-インドール(1.1g、6.7mmol)の溶液に、M-クロロ過安息香酸(3.02g、13.4mmol)を加え、反応物を−40℃で30分間攪拌した。次に、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで急冷し、DCMで抽出した。DCM抽出物を水と塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させると粗生成物を得た。この物質をヘキサン(0→10%)で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製し、純7-(メチルスルホニル)−1H-インドール(987mg、75%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=3.12(s, 1H)、6.66(d, J=2.53Hz, 1H)、7.24(t, J=7.71Hz, 1H)、7.35(d, J=1.77Hz, 1H)、7.68(d, J=7.07Hz, 1H)、7.90(d, J=7.83Hz, 1H)、9.68(br. s., 1H); MS(ES+): m/z 196.08 [MH⁺].

10

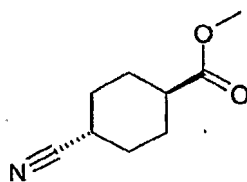
【0 6 5 6】

20

メチルトランス−4−シアノシクロヘキサンカルボン酸塩

【0 6 5 7】

【化 1 8 7】



30

【0 6 5 8】

DCM中のトランス−4−(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(2.00g、0.0107mol)の溶液にクロロスルホニルイソシアネート(1.0mL、0.012mol)を加え、0℃に冷却した。得られた溶液を還流で15分間加熱し、次に0℃で冷却し、DMFで滴下で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、次に氷水に注ぎ、有機相を分離し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。溶剤を真空で除去し、粗生成物をエチルアセテート中で処理し、1N NaOH水溶液(10mL)で洗浄し、エチルアセテートを真空で除去した。得られた粗生成物をさらなる精製を経ずに次のステップに使用した。¹H NMR(400MHz, クロロフォルム-d) δ ppm 1.36−1.70(4H, m)、2.01−2.18(4H₃ m)、2.24−2.54(2H, m)、および3.68(3H, s).

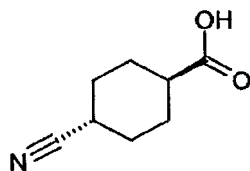
40

【0 6 5 9】

トランス−4−シアノシクロヘキサンカルボン酸

【0 6 6 0】

【化 1 8 8】



【0 6 6 1】

T H F (3 7 m L) 中のメチルトランス-4-シアノシクロヘキサンカルボン酸塩 (9 9 6 m g 、 5 . 9 6 m m o l) の溶液に、水中 0 . 5 M 水酸化リチウム 2 0 m L) を加えた。混合物を一晚攪拌し、T H F を真空で除去し、残留水溶液を p H 4 に酸性化した。得られた混合物をエーテル (2 x 3 0 m L) 、 E t O A c (2 x 3 0 m L) および C H C l ₃ (2 x 3 0 m L) で抽出し、次に混合した抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。この物質をさらなる精製を経ずに次のステップに使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロフォルム-d) δ p p m 1 . 4 3 - 1 . 7 3 (4 H , m) 、 2 . 0 5 - 2 . 2 2 (4 H , m) 、および 2 . 3 6 - 2 . 5 9 (2 H , m) .

10

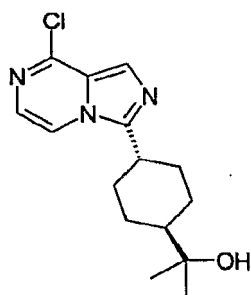
【0 6 6 2】

2 - [トランス-4 - (8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン-3 - イル) シクロヘキシル] プロパン-2 - o l

【0 6 6 3】

20

【化 1 8 9】



30

【0 6 6 4】

トルエン (3 0 0 m L) 中のメチルトランス-4 - (8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン-3 - イル) シクロヘキサンカルボン酸塩 (4 . 0 g 、 0 . 0 1 4 m o l) の水溶液と T H F (7 0 m L) を 0 ° C に冷却し、エーテル (1 4 m L) 中のメチル臭化マグネシウム 3 . 0 M 溶液で処理し、温度を 0 ° C に保った。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、次に 0 ° C に冷却し 3 等量のエーテル中のメチル臭化マグネシウム 3 . 0 M を加えた。混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次に 0 ° C に冷却し、1 : 1 N H ₄ C l 飽和 : H ₂ O (総量 5 0 m L) で急冷した。有機層を分離し、水層を E t O A c (3 x 3 0 m L) で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、こうして得た粗生成物を E t O A c で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー処理を行い、所望の 2 - [トランス-4 - (8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン-3 - イル) シクロヘキシル] プロパン-2 - o l を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロフォルム-d) δ p p m 1 . 1 4 - 1 . 3 9 (m , 8 H) 、 1 . 4 1 - 1 . 6 0 (m , 1 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 9 8 (m , 2 H) 、 2 . 0 1 - 2 . 2 0 (m , 4 H) 、 2 . 7 8 - 3 . 0 6 (m , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H) 、 7 . 6 4 (d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H) 、および 7 . 8 3 (s , 1 H) .

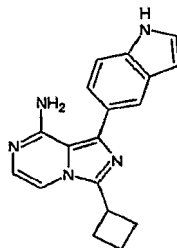
40

【0 6 6 5】

(実施例 1)

【0 6 6 6】

【化 1 9 0】



3-シクロブチル-1-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン 10

【0667】

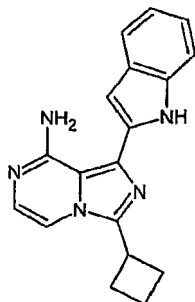
8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-α]ピラジン(30 mg、0.096 mmol)、炭酸セシウム(38 mg、0.117 mmol)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(26 mg、0.107 mmol)の乾燥混合物を、アルゴンで3度パージし、次にテトラキストリフェニルホスフィノパラジウム(0)(6 mg、0.005 mmol)を加えた。混合物をさらに2度パージし、DMEの脱気した混合物：水(5：1, 2 mL)で処理した。得られた溶液をさらに2度脱気し、80℃で一晩加熱した。得られた反応混合物を真空で濃縮し、残留物を1：1 MeCN：MeOH(1.5 mL)に溶解し、分取HPLC/MSで精製すると、3-シクロブチル-1-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミンを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82-1.92(1H, m) 1.95-2.08(1H, m) 2.32-2.41(4H, m) 3.82-3.93(1H, m) 5.91(2H, br. s.) 6.45(1H, d, J=3.03 Hz) 6.90(1H, d, J=5.05 Hz) 7.26(1H, dd, J=8.34, 1.52 Hz) 7.34(1H, d, J=5.05 Hz) 7.35-7.39(1H, m) 7.45(1H, d, J=8.34 Hz) 7.64-7.68(1H, m) 11.20(1H, br. s.); MS(ES⁺): m/z 304.15 [MH⁺]. HPLC: t_R 6.18 min (XTerra C18 5 μM, 4.6 x 15 mm, A: MeCN & B: 10 mmol NH₄OAc in 0.05% HOAc/aq., method Polar15).

【0668】

(実施例2)

【0669】

【化 1 9 1】



40

3-シクロブチル-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0670】

5-(4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに、1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-ボロン酸を使用して、上記に記載の実施例1のとおり調製された。使用された反応条

50

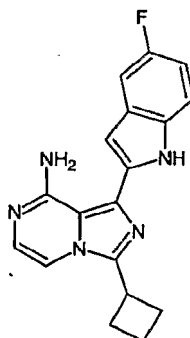
件は、N-(tert-ブトキシカルバモイル)官能基の著しい開裂に影響した。MS (ES+) : m/z 304.10 [MH+].

【0671】

(実施例3)

【0672】

【化192】



10

3-シクロプロチル-1-(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0673】

5-(4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-ボロン酸を使用して、上記に記載の実施例1のとおり調製された。使用された反応条件は、N-(tert-ブトキシカルバモイル)官能基の著しい開裂に影響した。MS (ES+) : m/z 322.06 [MH+].

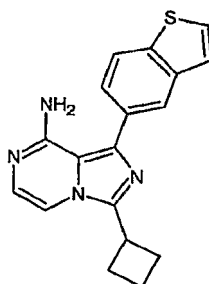
20

【0674】

(実施例4)

【0675】

【化193】



30

1-(1-Benzothiophen-5-イル)-3-シクロプロチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミド

【0676】

5-(4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、上記に記載の実施例1のとおり調製された。MS (ES+) : m/z 321.10 [MH+].

40

【0677】

(実施例5)

【0678】

【化 1 9 4】



10

3-シクロブチル-1-（5-メチル-1H-インドール-2-イル）イミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-8-アミン

【0 6 7 9】

5-（4，4，5，5-テトラ-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドールの代わりに1-（tert-ブトキシカルボニル）-5-メチル-1H-インドール-2-ボロン酸を使用して、上記に記載の実施例1のとおり調製された。MS（ES⁺）：m/z 318.05 [MH⁺].

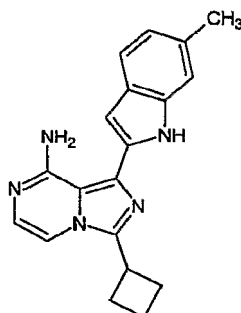
【0 6 8 0】

（実施例6）

【0 6 8 1】

20

【化 1 9 5】



30

3-シクロブチル-1-（6-メチル-1H-インドール-2-イル）イミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-8-アミン

【0 6 8 2】

5-（4，4，5，5-テトラ-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドールの代わりに、1-（tert-ブトキシカルボニル）-6-メチル-1H-インドール-2-ボロン酸を使用して、上記に記載の実施例1のとおり調製された。MS（ES⁺）：m/z 318.05 [MH⁺].

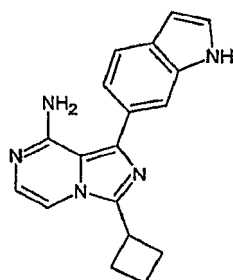
【0 6 8 3】

（実施例7）

【0 6 8 4】

40

【化 1 9 6】



3-シクロブチル（1H-インドール-6-イル）イミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-8

50

ーアミン

【0685】

6-ブロモ-1H-インドール(2g、10.00mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-bi-1,3,2-ジオキサボロラン(2.00g、7.87mmol)とポタジウムアセテート(3.0g、31.00mmol)の混合物を3度脱気し、(1,1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム二塩化物(0.20g、0.28mmol)で処理し、さらに2度脱気した。1,2-ジメトキシエタン(28mL)を加え、混合物を75℃で一晩加熱した。冷却した反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、この抽出物を水と塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で濃縮して、茶/黒の半固形物を得た。これをエーテルとともに粉碎し、茶色の粉末を得、これをLCMSで識別し、所望のインドール-6-ボロン酸、ピナコールエステルとした。¹H NMR(400MHz, クロロフォルム-d)
 δ ppm 1.37(s, 12H)、6.54-6.58(m, 1H)、7.26-7.28(m, 1H)、7.55(dd, J=7.83, 1.01Hz, 1H)、7.62-7.68(m, 1H)、7.90(s, 1H)、8.19(br. s., 1H); MS(ES+): m/z 244.25 [MH⁺]; HPLC: t_R=3.52min (Open
 Lynx, polar_5min).

10

【0686】

この材料は、実施例1に記載の条件下において、5-(4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに使用され、3-シクロブチル-1-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミンを得た。MS(ES+): m/z 304.15 [MH⁺].

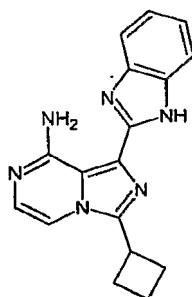
20

【0687】

(実施例8)

【0688】

【化197】



30

1-(1H-ベンゾイミダゾ1-2-イル)-3-クロブチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0689】

3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン(500mg、2mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(100mg、0.1mmol)を3度脱気乾燥し、次にメタノール(20mL)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.7mL、4.0mmol)で処理し、混合物を反応混合物の表面下のこの気体の間欠的なバブリングとともに、70℃で一酸化炭素雰囲気下で加熱した。延長した一酸化炭素による溶液のバブリングと、2日目以降の新しい触媒による3度目の加熱の後、TLC(10%MeOH/DCM)は反応の終了を示した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、この抽出物を水と塩水で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で濃縮して、オレンジ色の固形物を得、これをアセトニトリルから再結晶化して、メチル8-アミノ-3-シクロブチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸塩を得た。¹H NMR(400MHz, クロロフォルム-d) δ ppm 1.97-2.06(m, 1H)、2.10-2.26(m, 1H)、2.43-2.54(m

40

50

, 2 H)、2. 53–2. 68 (m, 2 H)、3. 78 (dd, J=9. 09, 8. 08 Hz, 1 H)、4. 01 (s, 3 H)、7. 08 (d, J=4. 80 Hz, 1 H)、7. 22 (d, J=4. 80 Hz, 1 H)、7. 38 (br. s., 1 H)、7. 69 (br. s., 1 H)。

【0690】

トルエン (2. 0 mL) 中の 1, 2-フェニレンジアミン (60 mg、0. 6 mmol) 懸濁液をトルエン (0. 5 mL) 中のトリメチルアルミニウム 2 M 溶液で処理し、桃色の溶液の生成を生じた。5 分後、この溶液を固体メチル 8-アミノ-3-シクロブチルイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-1-カルボン酸塩 (30 mg、0. 1 mmol) で処理し、混合物を 120 °C で 30 分間加熱し、次に室温で一晩攪拌した。次に、混合物を 2 M NaOH (10 mL) と EtOAc (10 mL) の間で分割し、15 分間攪拌した。有機層を分離し、水層をさらに EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮すると、~85% 純 8-アミノ-N-(2-アミノフェニル)-3-シクロブチルイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-1-カルボキサミドを得、これをさらなる精製を経ずに使用した。

【0691】

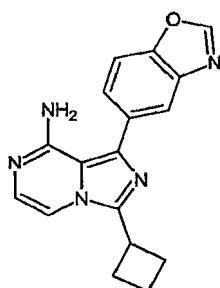
酢酸 (1. 2 mL) に 8-アミノ-N-(2-アミノフェニル)-3-シクロブチルイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-1-カルボキサミド (40. 0 mg、0. 124 mmol) を加えた水溶液を、120 °C で 10 分間 (300 W)、電子レンジにかけた。得られた溶液を、分取 HPLC/MS で精製し、1-(1H-benzイミダゾ 1-2-イル)-3-シクロブチルイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 92–2. 05 (m, 1 H) 2. 07–2. 21 (m, 1 H) 2. 53–2. 59 (m, 4 H) 3. 91–4. 06 (m, 1 H) 7. 08 (d, J=4. 80 Hz, 1 H) 7. 16–7. 26 (m, 2 H) 7. 38 (d, J=4. 80 Hz, 1 H) 7. 44 (br. s., 1 H) 7. 55 (d, J=8. 08 Hz, 1 H) 7. 62 (d, J=6. 82 Hz, 1 H) 10. 49 (br. s., 1 H) 12. 76 (s, 1 H); MS (ES⁺): m/z 305. 15 [MH⁺]。

【0692】

(実施例 9)

【0693】

【化 198】



1-(1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-3-シクロブチルイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0694】

5-クロロベンゾオキサゾール (0. 129 g、0. 84 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-bi-1, 3, 2-ジオキサボラン (0. 4956 g、1. 95 mmol)、ポタジウムアセテート (0. 41 g、4. 2 mmol)、1, 3-bis (2, 6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾ 1-2-イルリジン塩酸塩 (43 mg、0. 10 mmol) とパラジウムアセテート (11 mg、0. 05 mmol) の混合物を脱気し、テトラヒドロフラン (10 mL) で処理し、得られた混合物を 80 °C で一晩加熱した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、pH 6 に酸性化し、EtOAc (3 x 40 mL) で抽出した。この抽出物を水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃

縮した。こうして得た残留物を、DCMで10%MeCN/DCMに溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィーで精製し、1,3-ベンゾオキサゾール-5-ボロン酸、ピナコールエステルを得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロフォルム-d) δ ppm 1.37-1.39 (m, 12H) 7.59 (d, $J=8.34$ Hz, 1H) 7.86 (dd, $J=8.08$, 1.01 Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.26 (s, 1H); MS (ES+): m/z 246.23 [MH^+].

【0695】

この材料は、実施例1に記載の条件下において、5-(4,4,5,5-テトラ-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールの代わりに使用され、1-(1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)-3-シクロブチルイミダゾ[1,5- α]ピラジン-8-アミンを得た。MS (ES+): m/z 306.16 [MH^+].

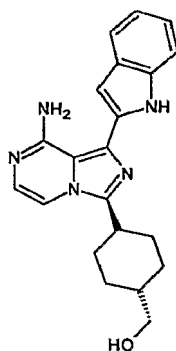
10

【0696】

(実施例10)

【0697】

【化199】



20

{トランス-4-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-8-イル}シクロヘキシル}メタノール

【0698】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4- α]ピラジンの代わりにトランス-[4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メタノールを使用して調製された。

30

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.12-1.23 (m,), 1.38-1.54 (m, 1H); 1.58-1.78 (m, 2H); 1.82-1.92 (m, 2H); 1.96-2.06 (m, 2H); 3.03-3.16 (m, 1H); 3.29 (t, $J=5.6$ Hz, 2H); 4.46 (t, $J=5.3$ Hz, 1H); 6.45 (brs, 2H); 6.63 (d, $J=1.38$ Hz, 1H); 7.02 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=4.99$ Hz, 1H); 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J=8.02$ Hz, 1H); 7.58 (d, $J=7.83$ Hz, 1H); 7.66 (d, $J=5.06$ Hz, 1H); 11.43 (s, 1H); MS (ES+): m/z 362.07 (100) [MH^+], HPLC: $t_R=1.97$ min (Micromass ZQ, polar_5min).

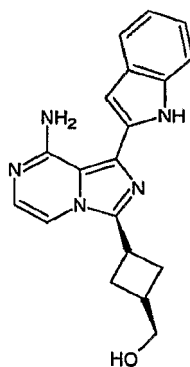
40

【0699】

(実施例11)

【0700】

【化 2 0 0】



10

{シス-3-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロブチル}メタノール

【0701】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-a]ピラジンの代わりに[3-(8-クロロ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブチル]メタノールを使用して調製された。MS(E S+) : m/z 334.10 [MH+] .

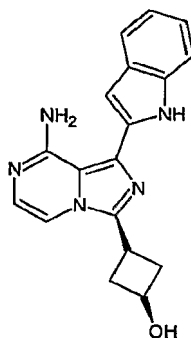
【0702】

20

(実施例12)

【0703】

【化 2 0 1】



30

シス-3-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロブタノール

【0704】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-a]ピラジンの代わりに3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロブタノールを使用して調製された。MS(E S+) : m/z 320.03 [MH+] .

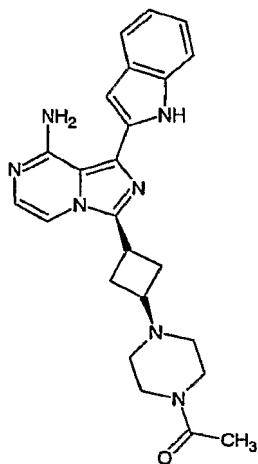
【0705】

40

(実施例13)

【0706】

【化 2 0 2】



10

3-〔シス-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)シクロブチル〕-1-(1Hインドール-2-イル)イミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-8-アミン

【0707】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ〔3,4- α 〕ピラジンの代わりに1-〔4-〔3-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-3-イル)シクロブチル〕ピペラジン-1-イル〕エタノールを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 430.08 [MH+].

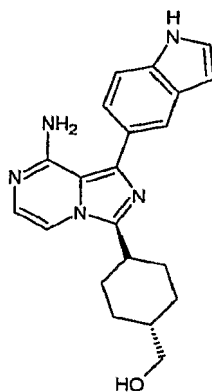
20

【0708】

(実施例14)

【0709】

【化 2 0 3】



30

{トランス-4-〔8-アミノ-1-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-3-イル〕シクロヘキシル}メタノール

【0710】

実施例1に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ〔3,4- α 〕ピラジンの代わりにトランス-〔4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-3-イル)シクロヘキシル〕メタノールを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 362.07 [MH+].

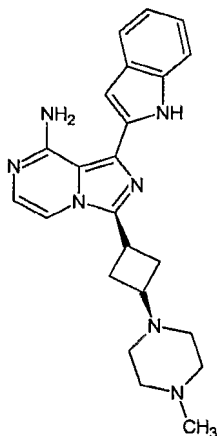
40

【0711】

(実施例15)

【0712】

【化 2 0 4】



10

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[シス-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0713】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-α]ピラジンの代わりに1-ヨード-3-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)シクロブチル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-イルアミンを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 402.10 [MH+] .

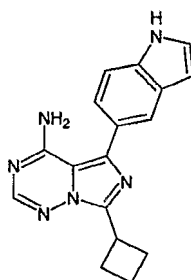
20

【0714】

(実施例16)

【0715】

【化 2 0 5】



30

7-シクロブチル-5-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0716】

実施例1に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-α]ピラジンの代わりに7-シクロブチル-5-ヨードイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 305.16 [MH+] .

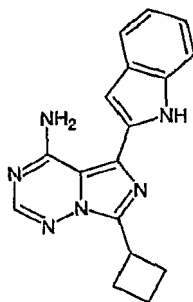
【0717】

(実施例17)

【0718】

40

【化 2 0 6】



10

7-シクロブチル-5-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0719】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-a]ピラジンの代わりに7-シクロブチル-5-ヨードイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 305.07 [MH+].

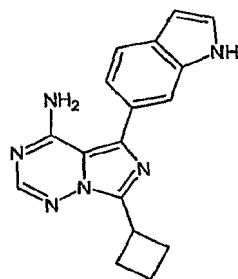
【0720】

(実施例18)

【0721】

20

【化 2 0 7】



7-シクロブチル-5-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

30

【0722】

実施例7に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4-a]ピラジンの代わりに7-シクロブチル-5-ヨードイミダゾを使用して調製された。MS (ES+) : m/z 305.07 [MH+].

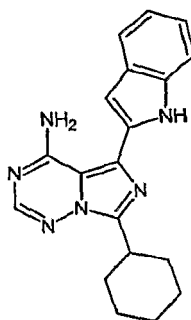
【0723】

(実施例19)

【0724】

【化 2 0 8】

40



7-シクロヘキシル-5-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

50

【0725】

実施例2に記載の手順に従い、8-アミノ-3-シクロブチル-1-ヨードイミダゾ[3,4- α]ピラジンの代わりに7-シクロヘキシル-5-ヨードイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンを使用して調製された。 ^1H NMR (400 MHz-DMSO- d_6) δ 1.40-1.54 (m, 4H)、1.72-1.82 (m, 2H)、1.87-1.92 (m, 2H)、2.02-2.09 (m, 2H) 3.31-3.38 (m, 1H) 6.26 (bs, 2H) 6.73-6.74 (m, 1H)、7.13-7.17 (m, 1H)、7.22-7.25 (m, 1H)、7.44 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H) 7.64 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)、7.91 (s, 1H)、9.18 (s, 1H). MS (ES+): m/z : 333.16 (100) [MH+]. HP LC: $t_R=3.46\text{ min}$ (OpenLynx: polar_5min).

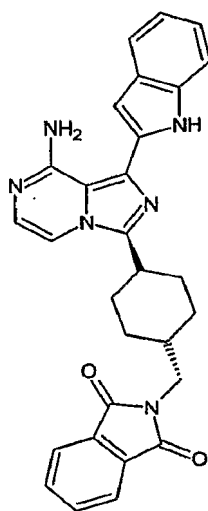
10

【0726】

(実施例20)

【0727】

【化209】



20

【0728】

30

{トランス-4-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[5-a]ピラジン-3-イル]シクロヘキシル}メタノール(400mg、0.001mol)、フタルイミド(211.7mg、0.001439mol)およびTHF(22mL、0.27mol; Aldrich)中のトリフェニルホスフィン樹脂(2.14mmol/g loading; 1.03g、0.00221mol; Argonaut)の混合物を窒素雰囲気下に置き、滴下でジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(290.9mg、0.001439mol)とともに充填した。16時間後、樹脂をろ過し、クロロホルム(5x20mL)で洗浄し、ろ液を真空中で濃縮すると、オレンジ色の油を得、これをクロロホルム→5%MeOH/クロロホルムで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析し、表記の化合物を得た。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90-7.85 (m, 2H)、7.77-7.70 (m, 2H)、7.64 (m, 1H)、7.43 (dd, $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$, 1H)、7.27-7.15 (m, 2H)、7.14 (m, 1H)、7.09 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)、6.77 (br s, 1H)、3.64 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H)、2.91 (m, 1H)、2.09 (m, 2H)、2.25-1.90 (m, 4H)、1.80 (ddd, $J=13.2, 12, 4, 2, 4\text{ Hz}$, 2H)、1.27 (ddd, $J=13.2, 12, 4, 2, 4\text{ Hz}$, 2H). MS (ES+): m/z 491.09 [MH+].

40

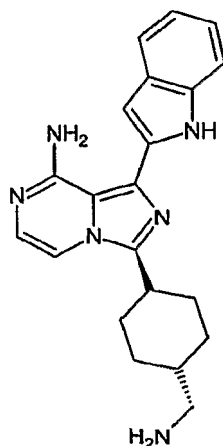
【0729】

(実施例21)

【0730】

50

【化 2 1 0】



10

1- {トランス-4- [8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル] シクロヘキシル} メタンアミン

【0731】

濃縮HCl (5 mL) 中のベンジル { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} カルバメート (0.163 g、0.330 mmol) の水溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、Et₂O (30 mL) で洗浄し、次に1N NaOH (水溶液) で塩基性化し、DCM (3 x 20 mL) で抽出した。混合した抽出物を水で洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮すると、0.085 gの所望の化合物を得た。MS (ES+) : m/z 361.30 [MH+].

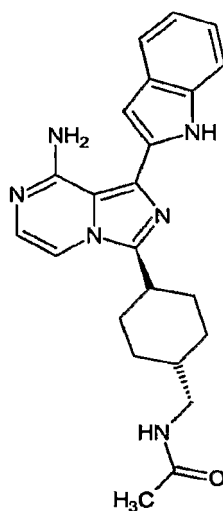
20

【0732】

(実施例 22)

【0733】

【化 2 1 1】



30

40

N- ({トランス-4- [8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル] シクロヘキシル} メチル) アセトアミド

【0734】

1- {トランス-4- [8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル] シクロヘキシル} メタンアミン (100.00 mg、0.27 mmol)、エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.0798 g、0.416 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.097 mL、0.55 mmol)、1-水酸化ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.0425 g、0.277 mmol)、およ

50

びDCM (5 mL) 中のDMF (600 μ L) の懸濁液に、AcOH (24 μ L) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次に窒素雰囲気下でDCM (20 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (水溶液) (2 x 25 mL) と塩水 (2 x 25 mL) で洗浄し、次にNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をDCM $\rightarrow$ in MeOH / DCM 中2% 2M NH₃ で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析し、0.02 g の表記の化合物を得た。MS (ES+) : m/z 403.31 [MH⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.12–1.31 (m, 3H)、1.79–1.86 (m, 2H)、1.94–1.97 (m, 2H)、2.02 (s, 3H)、2.04–2.09 (m, 2H)、2.91 (m, 1H)、3.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、5.51 (br, 1H)、5.66 (br, 2H)、6.79 (s, 1H)、7.10–7.16 (m, 2H)、7.20–7.25 (m, 2H)、7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、9.07 (br, 1H)

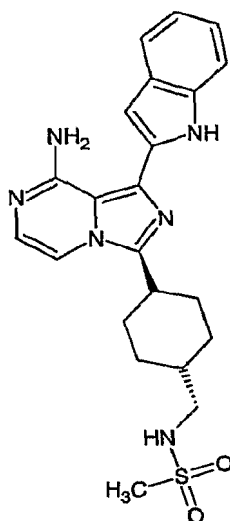
10

【0735】

(実施例23)

【0736】

【化212】



20

30

N-({4-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロヘキシル}メチル)メタンスルホンアミド

【0737】

塩化メタンスルホン (4.40 μ L, 0.057 mmol) を、4-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル]シクロヘキシル}メタンアミン (20.5 mg, 0.057 mol) とDCM (1.14 mL) 中のP. S-DIEA (3.90 mmol/g loading; 60 mg, 0.2 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を30分間、室温で18時間攪拌した。次に、粗反応混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC/MSで精製して、4 mg の所望の生成物を得た。MS (ES+) : m/z 439.10 (100) [MH⁺]. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : δ 8.24 (br s, 2H)、7.61 (m, 2H)、7.46 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H)、7.19 (ddd, J = 7.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H)、7.08 (ddd, J = 7.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、3.14 (m, 1H)、2.07 (m, 4H)、1.85 (m, 2H)、1.64 (m, 1H)、1.26 (m, 2H).

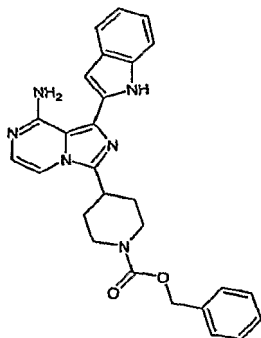
40

【0738】

(実施例24)

【0739】

【化 2 1 3】



10

ベンジル 4-〔8-アミノ-1-（1Hインドール-2-イル）イミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-3-イル〕ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0740】

ベンジル 4-（8-アミノ-1-ヨードイミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-3-イル）ピペリジン-1-カルボン酸塩（1.149 g、0.002191 mol）、1-（tert-ブトキシカルボニル）-1H-インドール-2-ボロン酸（0.629 g、0.00241 mol）、1,2-ジメトキシエタン（9.3 mL）、水（1.8 mL）および炭酸セシウム（1.43 g、0.00438 mol）の混合物を3度脱気し、次にテトラキス（トリフェニル phosphine）パラジウム（0）（200 mg、0.0002 mol）で処理した。混合物をもう1度脱気し、次に100℃で一晩加熱した。得られた反応混合物をEtOAc（30 mL）で希釈し、水（2 X 30 mL）と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン→EtOAc tヘキサン1：1：0.05 2M NH₃/MeOHで溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析し、所望の生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 2.02-2.06（m, 4H）、3.03-3.17（m, 3H）、4.29-4.33（m, 2H）、5.16（s, 2H）、5.66（br, 2H）、6.79-6.80（m, 1H）、7.11-7.16（m, 2H）、7.20-7.25（m, 2H）、7.31-7.45（m, 5H）、7.44（m, 1H）、7.64（d, J=7.6 Hz, 1H）、8.96（br, 1H）。MS（ES+）：m/z 467.12 [MH⁺]

20

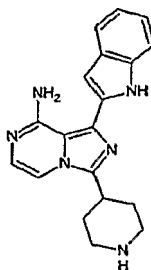
30

【0741】

（実施例 25）

【0742】

【化 2 1 4】



40

1-（1H-インドール-2-イル）-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-8-アミン

【0743】

濃縮HCl（100 mL）中のベンジル 4-〔8-アミノ-1-（1H-インドール-2-イル）イミダゾ〔1，5-a〕ピラジン-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（3.61 g、0.00774 mol）の水溶液を室温で一晩攪拌した。次に、混合物を水（200 mL）で希釈し、Et₂O（2 x 30 mL）で洗浄し、水層を真空中で濃縮

50

すると、2.62 g の三塩酸塩として所望の生成物を産した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 2.19–2.32 (m, 4H)、3.26–3.30 (m, 2H)、3.53–3.36 (m, 2H)、3.70 (m, 1H)、7.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)、7.10–7.14 (m, 1H)、7.23–7.26 (m, 2H)、7.50–7.52 (m, 1H)、7.67 (m, 1H)、7.93 (m, 1H). MS (ES+) : m/z 333.27 [MH+].

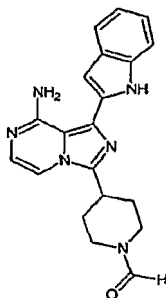
【0744】

(実施例 26)

【0745】

【化 215】

10



4-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル]ピペリジン-1-カルバルデヒド

20

【0746】

DCM (0.5 mL、0.008 mol) 中の 1-(1H-インドール-2-イル)-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,5- α]ピラジン-8-アミン塩酸塩 (30.00 mg、0.0068 mmol) の溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.0195 g、0.102 mmol)、N,2-ブチルイソプロピルエチルアミン (0.047 mL)、1-水酸化ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.0104 g、0.0679 mmol) およびギ酸 (4.7 mg、0.10 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、次に DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 (2 x 25 mL) と塩水 (2 x 25) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空で濃縮した。こうして分離したこの物質を、EtOAc から結晶化し、10.6 mg の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 2.04–2.12 (m, 4H)、2.99–3.00 (m, 1H)、3.27–3.32 (m, 2H)、3.85 (m, 1H)、4.49 (m, 1H)、5.70 (br, 2H)、6.80 (s, 1H)、7.13–7.24 (m, 4H)、7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.97 (br, 1H). MS (ES+) : m/z 361.16 [MH+].

30

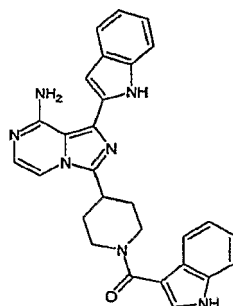
【0747】

(実施例 27)

【0748】

【化 216】

40



50

3- [1- (1Hインドール-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] -1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0749】

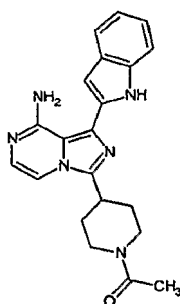
ギ酸の代わりにインドール-3-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 476.18 [MH+]

【0750】

(実施例28)

【0751】

【化217】



10

3- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

20

【0752】

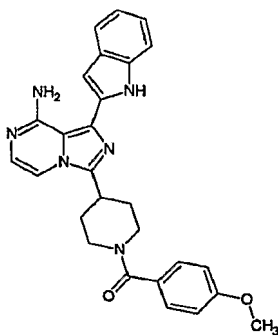
ギ酸の代わりに酢酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 375.17 [MH+]

【0753】

(実施例29)

【0754】

【化218】



30

3- [1- (4-メトキシベンゾニル) ピペリジン-4-イル] -1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0755】

ギ酸の代わりに4-メトキシ安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 467.27 [MH+]

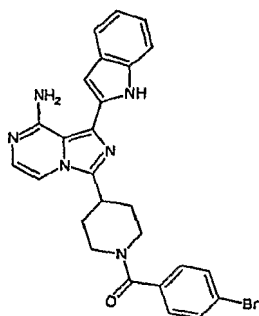
40

【0756】

(実施例30)

【0757】

【化 2 1 9】



10

3-[1-(4-ブロモベンゾニル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0758】

ギ酸の代わりに4-メトキシ安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 515.17 & 517.17 [MH+]

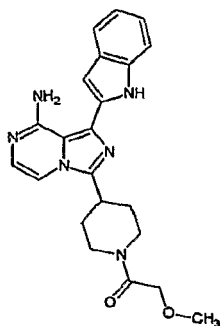
【0759】

(実施例31)

【0760】

【化 2 2 0】

20



1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

30

【0761】

ギ酸の代わりに2-メトキシ酢酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 405.10 [MH+]

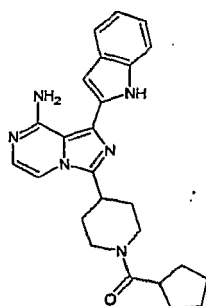
【0762】

(実施例32)

【0763】

【化 2 2 1】

40



3-[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0764】

50

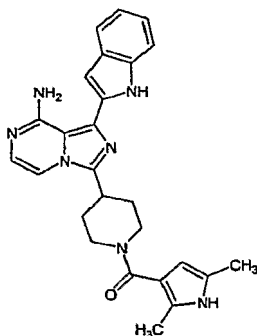
ギ酸の代わりにシクロペンチルカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 429.07 [MH+]

【0765】

(実施例 33)

【0766】

【化222】



10

3 - {1 - [(2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1, 5 - α] ピラジン - 8 - アミン

【0767】

20

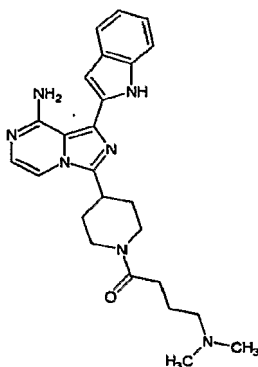
ギ酸の代わりに 2, 5 - ジメチルピロールカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 454.19 [MH+]

【0768】

(実施例 34)

【0769】

【化223】



30

3 - {1 - [4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル] ピペリジン - 4 - イル} - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1, 5 - α] ピラジン - 8 - アミン

【0770】

40

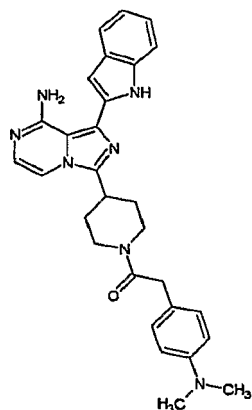
ギ酸の代わりに 4 - (ジメチルアミノ) ブタン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 446.22 [MH+]

【0771】

(実施例 35)

【0772】

【化 2 2 4】



10

3 - { 1 - [4 - (ジメチルアミノ) フェナシル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン - 8 - アミン

【 0 7 7 3 】

ギ酸の代わりに 4 - (ジメチルアミノ) フェノール酢酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 480.22 [MH+].

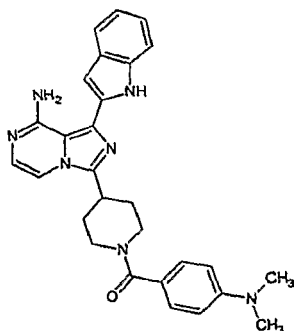
【 0 7 7 4 】

20

(実施例 3 6)

【 0 7 7 5 】

【化 2 2 5】



30

3 - { 1 - [4 - (ジメチルアミノ) ベンゾニル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン - 8 - アミン

【 0 7 7 6 】

ギ酸の代わりに 4 - (ジメチルアミノ) 安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 480.22 [MH+].

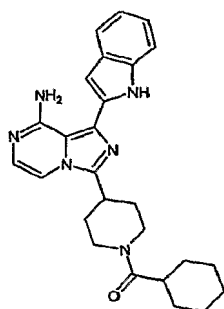
【 0 7 7 7 】

40

(実施例 3 7)

【 0 7 7 8 】

【化 2 2 6】



10

3-[1-(シクロヘキシルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0779】

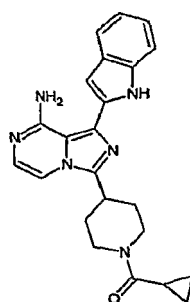
ギ酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 443.20 [MH+].

【0780】

(実施例 38)

【0781】

【化 2 2 7】



20

3-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

30

【0782】

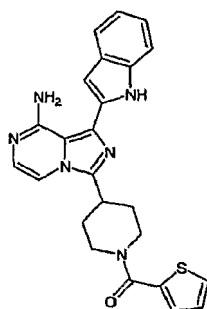
ギ酸の代わりにシクロプロパンカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 401.19 [MH+].

【0783】

(実施例 39)

【0784】

【化 2 2 8】



40

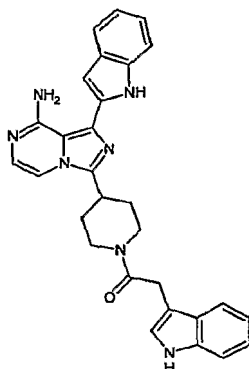
1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(2-チエニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0785】

ギ酸の代わりにチオフェン-2-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26

50

に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 443.22 [MH+].
 【0786】
 (実施例40)
 【0787】
 【化229】



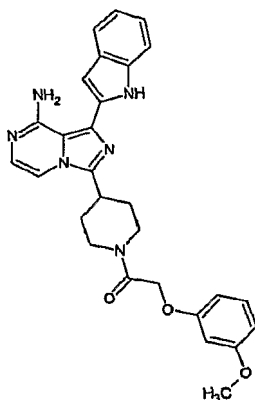
10

3-[1-(1H-indol-3-ylacetyl)piperidin-4-yl]-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine

【0788】
 ギ酸の代わりにインドール-3-酢酸MS (ES+) : m/z 490.10 [MH+]
]を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。

20

【0789】
 (実施例41)
 【0790】
 【化230】



30

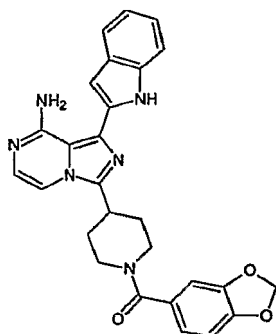
1-(1H-indol-2-yl)-3-{1-[(3-methoxyphenyl)acetyl]piperidin-4-yl}imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine

【0791】
 ギ酸の代わりに(3-メトキシフェノキシ)酢酸を使用したことを除き、上記の実施例
 26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 497.11 [MH+]
]

40

【0792】
 (実施例42)
 【0793】

【化 2 3 1】



10

3-[1-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]
-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン
【0794】

ギ酸の代わりに1,3-ベンゾジオキソル-5-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 481.05 [MH+].

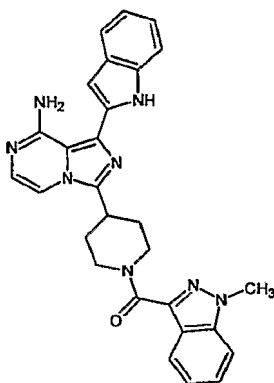
【0795】

(実施例43)

【0796】

20

【化 2 3 2】



30

1-(1H-インドール-2-イル)-3-{1-[(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0797】

ギ酸の代わりに1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 491.04 [MH+].

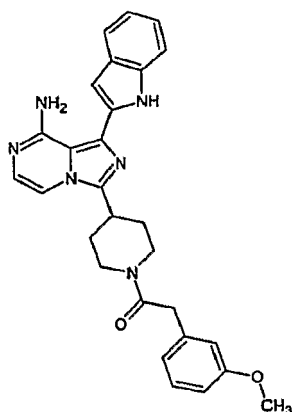
【0798】

40

(実施例44)

【0799】

【化 2 3 3】



10

1 - (1H-インドール-2-イル) - 3 - { 1 - [(3-メトキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イル } イミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン-8-アミン

【 0 8 0 0 】

ギ酸の代わりに3-メトキシフェニル酢酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 481.09 [MH+].

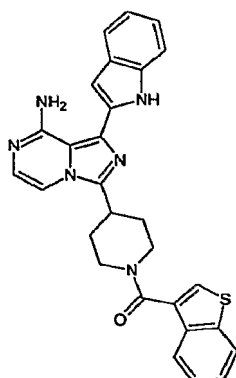
【 0 8 0 1 】

(実施例 4 5)

【 0 8 0 2 】

20

【化 2 3 4】



30

【 0 8 0 3 】

ギ酸の代わりにベンゾチオフェン-3-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 493.01 [MH+].

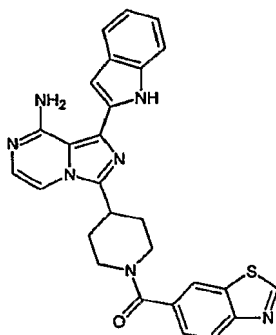
【 0 8 0 4 】

(実施例 4 6)

【 0 8 0 5 】

40

【化 2 3 5】



50

3- [1- (1, 3-ベンゾチアゾール-6-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル]
-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0806】

ギ酸の代わりにベンゾチアゾール-6-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 494. 01 [MH+].

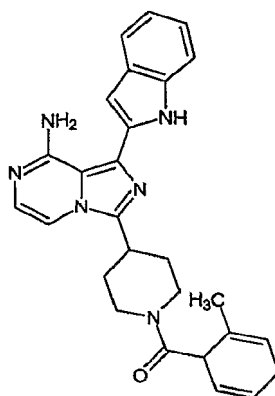
【0807】

(実施例 47)

【0808】

【化 236】

10



20

1- (1H-インドール-2-イル) -3- {1- [(2-メチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0809】

ギ酸の代わりに2-メチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 453. 08 [MH+].

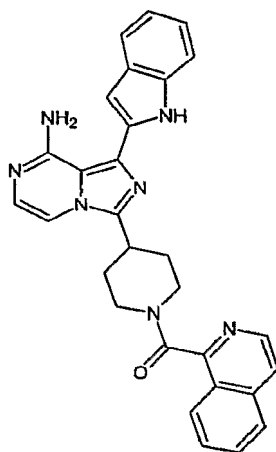
【0810】

(実施例 48)

【0811】

【化 237】

30



40

1- (1H-インドール-2-イル) -3- [1- (イソキノリン-1-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【0812】

ギ酸の代わりにイソキノリン-1-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 2

50

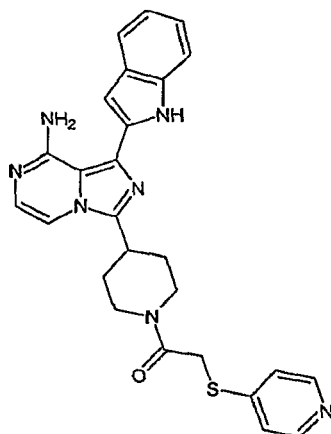
6に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 488.01 [MH+]

【0813】

(実施例49)

【0814】

【化238】



10

1-((1H-indol-2-yl)-3-({1-[(pyridin-4-ylthio)acetyl]piperidin-4-yl}imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amin))

20

【0815】

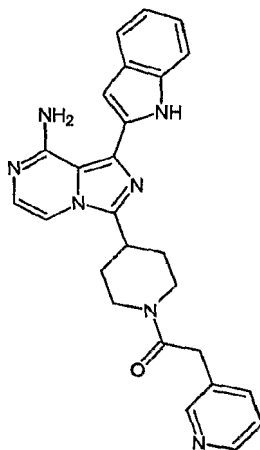
ギ酸の代わりに((ピリジン-4-イルチオ)酢酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 484.04 [MH+]

【0816】

(実施例50)

【0817】

【化239】



30

1-((1H-indol-2-yl)-3-({1-[(pyridin-3-yl)acetyl]piperidin-4-yl}imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amin))

40

【0818】

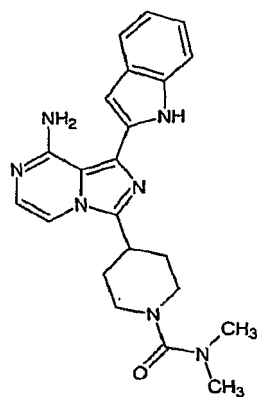
ギ酸の代わりにピリジン-3-イル酢酸を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 452.07 [MH+]

【0819】

(実施例51)

【0820】

【化 2 4 0】



10

4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド

【0821】

1-(1H-インドール-2-イル)-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン塩酸塩(30.0mg、0.0679mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(59.1μL、0.340mmol)およびDMF(1.00mL)の混合物を、N,N-塩化ジメチルカルバモイル(6.23μL、0.0679mmol)で処理し、室温で1時間攪拌し、次に半分取HPLCを行い、表記の化合物を分離した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) ppm: 8.32(br. s., 1H)、7.59-7.66(m, 2H)、7.46(d, 1H, J=8.3Hz)、7.15-7.22(m, 1H)、7.01-7.10(m, 2H)、6.74(s, 1H)、3.82(d, 2H, J=12.6Hz)、3.34-3.42(m, 1H)、2.97-3.09(m, 2H)、2.87(s, 6H)、1.95-2.09(m, 4H); MS(ES+): m/z 404.14 [MH⁺].

20

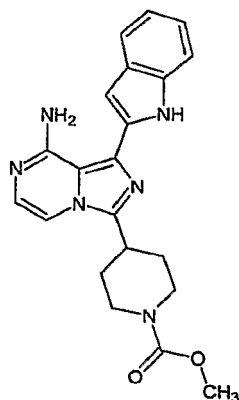
【0822】

(実施例52)

【0823】

【化 2 4 1】

30



40

メチル4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0824】

1-(1H-インドール-2-イル)-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン塩酸塩(30.0mg、0.0679mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(59.1μL、0.340mmol)およびDMF(1.00mL)の混合物を、クロロギ酸メチル(5.25μL、0.0679mmol)で処理し、室温で1時間攪拌し、次に半分取HPLCして、表記の化合物を分離した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) ppm: 8.32(br. s., 1H)、7.58-

50

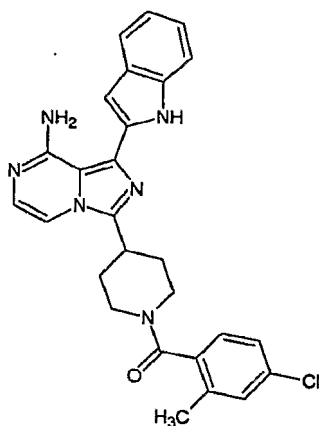
7.66 (m, 2H)、7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.14–7.22 (m, 1H)、7.00–7.12 (m, 2H)、6.73 (s, 1H)、4.26 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz)、3.71 (s, 3H)、3.33–3.37 (m, 1H)、2.9–3.17 (m, 2H)、1.85–2.06 (m, 4H); MS (ES+): m/z 391.06 [MH+].

【0825】

(実施例53)

【0826】

【化242】



10

20

3-[1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0827】

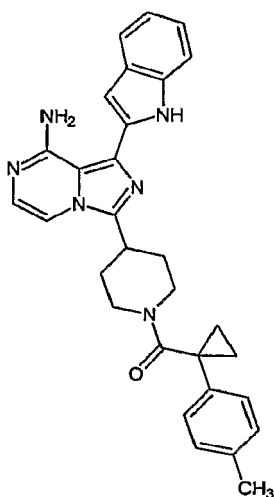
4-クロロ-2-メチル安息香酸ギ酸の代わりにMS (ES+): m/z 485.05 [MH+]を使用したことを除き、上記の実施例26に記載の手順に従って調製された。

【0828】

(実施例54)

【0829】

【化243】



30

40

1-(1H-インドール-2-イル)-3-(1-{[1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0830】

ギ酸の代わりに1-(4-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸を使用したこと

50

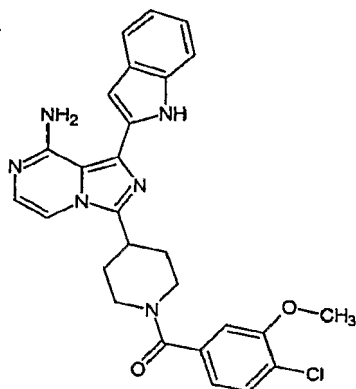
を除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 491.11 [MH+].

【0831】

(実施例 55)

【0832】

【化244】



10

3-[1-(4-chloro-3-methoxybenzoyl)piperidin-4-yl]-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine

【0833】

20

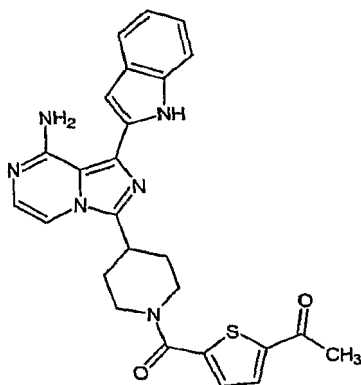
ギ酸の代わりに4-クロロ-3-メトキシ安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 501.04 [MH+].

【0834】

(実施例 56)

【0835】

【化245】



30

1-(5-{[4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-3-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}-2-thienyl)ethanone

40

【0836】

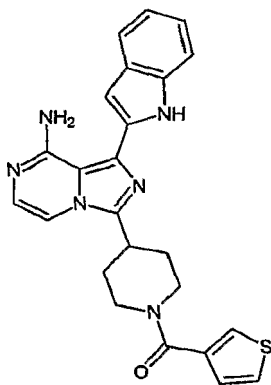
ギ酸の代わりに5-アセチルチオフェン-2-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 26 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 485.04 [MH+].

【0837】

(実施例 57)

【0838】

【化 2 4 6】



10

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(3-チエニルカルボニル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0839】

ギ酸の代わりにチオフェン-3-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 443.04 [MH+].

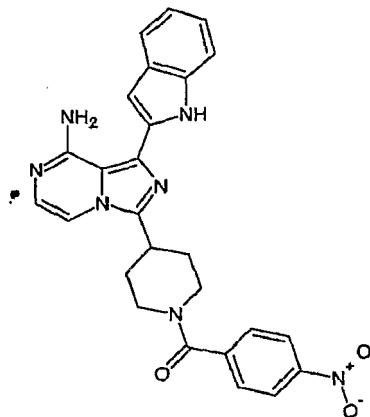
【0840】

(実施例 5 8)

【0841】

20

【化 2 4 7】



30

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(4-ニトロベンゾニル)ピペリジン-4-イル]-イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0842】

ギ酸の代わりに4-ニトロ安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 6 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 482.07 [MH+].

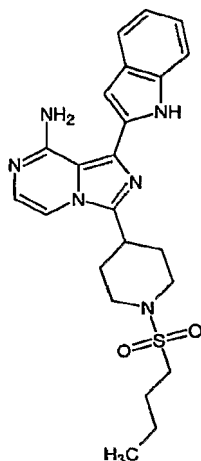
【0843】

(実施例 5 9)

40

【0844】

【化 2 4 8】



10

3-[1-(ブチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0845】

DMF (1 mL) 中の 1-(1H-インドール-2-イル)-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン塩酸塩 (33.23 mg、0.075 mmol) の水溶液を N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) と 1 mL の DMF 中の n-ブタン塩化スルホニル (9.42 mg、0.0602 mmol) 溶液で処理した。混合物を静置し、室温で 1 時間攪拌し、次に分取 HPLC/MS を行い、表記の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ 0.91 (t, 3H)、1.40-1.45 (m, 2H)、1.66-1.69 (m, 2H)、1.86-1.90 (m, 2H) 2.04-2.09 (m, 2H) 3.02-3.11 (m, 5H) 3.73-3.77 (m, 2H)、6.47 (bs, 2H)、6.64 (s, 1H)、7.00-7.05 (m, 1H) 7.09-7.12 (m, 2H)、7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.69 (d, J=5.2 Hz, 1H). MS (ES⁺): m/z: 453.24 [MH⁺].

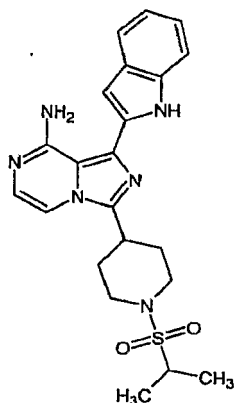
20

【0846】

(実施例 60)

【0847】

【化 2 4 9】



40

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0848】

n-ブタン塩化スルホニルの代わりにイソプロパン-2-塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES⁺): m/z 439.27 [MH⁺].

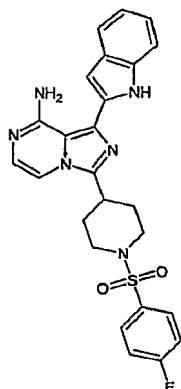
50

【 0 8 4 9 】

(実 施 例 6 1)

【 0 8 5 0 】

【 化 2 5 0 】



10

3 - { 1 - [(4 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル] ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル } - 1 - (1 H - イ ン ド ー ル - 2 - イ ル) イ ミ ダ ズ [1 , 5 - α] ピ ラ ジ ン - 8 - ア ミ ン

【 0 8 5 1 】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに4-フルオロベンゼン塩化スルホニル MS (ES+) : m/z 491.15 [MH+] を使用したことを除き、上記の実施例59に記載

20

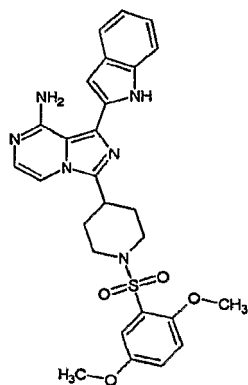
の 手 順 に 従 っ て 調 製 さ れ た。

【 0 8 5 2 】

(実 施 例 6 2)

【 0 8 5 3 】

【 化 2 5 1 】



30

3 - { 1 - [(2 , 5 - ジ メ ト キ シ フェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル] ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル } - 1 - (1 H - イ ン ド ー ル - 2 - イ ル) イ ミ ダ ズ [1 , 5 - α] ピ ラ ジ ン - 8 - ア ミ ン

【 0 8 5 4 】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに2,5-ジメトキシベンゼン塩化スルホニルを使用

40

したことを除き、上記の実施例59に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) :

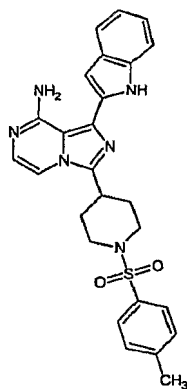
m/z 533.17 [MH+] .

【 0 8 5 5 】

(実 施 例 6 3)

【 0 8 5 6 】

【化 2 5 2】



10

1-((1H-インドール-2-イル)-3-{{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0857】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに4-メチルベンゼン塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例59に記載の手順に従って調製された。MS (ES⁺): m/z 487.94 [MH⁺].

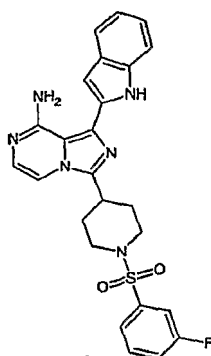
【0858】

(実施例64)

20

【0859】

【化 2 5 3】



30

3-{{1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}-1-((1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0860】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに3-フルオロベンゼン塩化スルホニル MS (ES⁺): m/z 491.92 [MH⁺]を使用したことを除き、上記の実施例59に記載の手順に従って調製された。

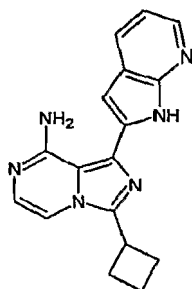
【0861】

(実施例65)

40

【0862】

【化 2 5 4】



50

3-シクロブチル-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0863】

3-シクロブチル-1-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン(35mg、0.08mmol)を濃縮HClとともに15分間攪拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、分取HPLC/MSで精製し、表記の化合物を得た。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ 1.92-2.00(m, 1H)、2.07-2.14(m, 1H)、2.43-2.47(m, 4H)、3.93-4.01(m, 1H)、6.35-6.49(bs, 2H)、6.64-6.70(m, 1H)、7.03-7.10(m, 2H)、7.39-7.49(m, 1H)、7.95-8.00(m, 1H)、8.18-8.23(m, 1H)、11.91(bs, 1H)。MS(ES+) : m/z : 305.17 [MH⁺]。

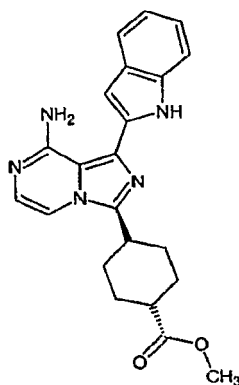
10

【0864】

(実施例66)

【0865】

【化255】



20

メチルトランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

30

【0866】

トランス-メチル4-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩から開始して、表記の化合物は上記の実施例10に記載の手順に従って調製された。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) : δ 11.42(br s, 1H)、7.70(d, J=4.0Hz, 1H)、7.58(d, J=8.0Hz, 1H)、7.46(d, J=8.0Hz, 1H)、7.30-6.90(m, 3H)、6.63(br s, 1H)、6.44(br s, 1H)、3.64(s, 3H)、3.18(m, 1H)、2.44(m, 1H)、2.03(m, 4H)、1.80-1.50(m, 4H)。MS(ES+) : m/z : 390.28 [MH⁺]。

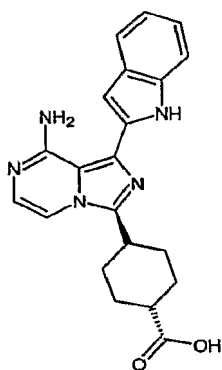
【0867】

40

(実施例67)

【0868】

【化 2 5 6】



10

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【0869】

37% HCl (30 mL) とメチルトランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩 (500.0 mg、1.28 mmol) の混合物を室温で18時間攪拌した。次に、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をジエチルエーテル (3 x 10 mL) とエチルアセテート (2 x 10 mL)、次いで氷のように冷たいアセトニトリル (10 mL) で洗浄し、0.3 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) : δ 12.15 (br s, 1H)、11.69 (s, 1H)、8.45 (br s, 2H)、7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H)、7.19 (m, 1H)、7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.06 (m, 1H)、6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、3.27 (td, J = 11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1H)、2.33 (td, J = 10.8, 3.2, 3.2 Hz, 1H)、2.05 (m, 4H)、1.73 (m, 2H)、および 1.58 (m z, 2H)。MS (ES+) : m/z 376.05 [MH⁺]

20

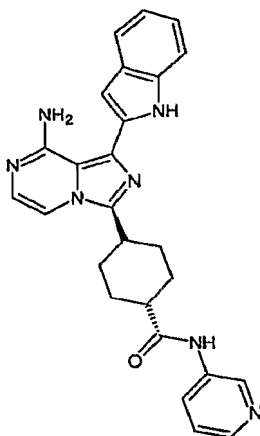
【0870】

(実施例 68)

30

【0871】

【化 2 5 7】



40

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)-N-ピリジン-3-イルシクロヘキサンカルボキサミド

【0872】

トルエン (1.3 mL) 中の 3-アミノピリジン (40 mg、0.43 mmol) 懸濁液を、トリメチルアルミニウム (0.3 mL、0.60 mmol) の 2 M トルエン溶液で処理した。25分後、得られた溶液をメチルトランス-4-(8-アミノ-1-(1H-

50

インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5- α]

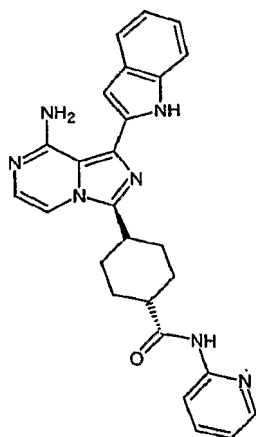
ピラジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸塩 (30 mg、0.08 mol) で処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物を 2 M NaOH (20 mL) とエチルアセテート (20 mL) とともに 10 分間攪拌した。次に、有機相を分離して、溶液は EtOAc (3 x 15 mL) を抽出した。混合した有機物抽出物を水 (20 mL) と塩水 (20 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、真空で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC/MS で処理して、所望の純生成物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 11.45 (br s, 1H)、10.12 (s, 1H)、8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)、8.08 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.34 (m, 1H)、7.15-7.00 (m, 3H)、6.65 (s, 1H)、6.42 (br s, 2H)、3.22 (m, 1H)、2.47 (m, 1H)、2.15-1.95 (m, 4H)、および 1.85-1.65 (m, 4H)。MS (ES+): m/z 452.17 [MH⁺]。 10

【0873】

(実施例 69)

【0874】

【化 258】



トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-3-イル) -N-ピリジン-2-イルシクロヘキサンカルボキサミド

【0875】

3-アミノピリジンの代わりに 2-アミノピリジンを使用したことを除き、上記の実施例 68 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+): m/z 452.17 [MH⁺]。 30

【0876】

(実施例 70)

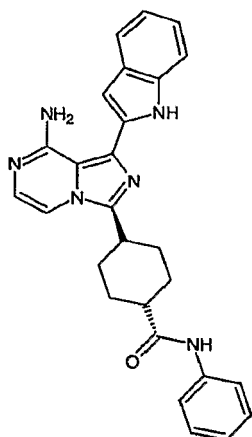
【0877】

20

30

40

【化 2 5 9】



10

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)-N-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド

【0878】

3-アミノピリジンの代わりにアニリンを使用したことを除き、上記の実施例68に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 451.16 [MH+].

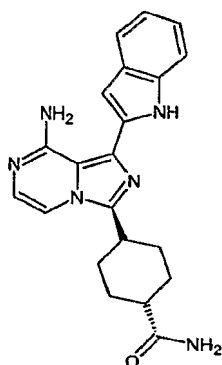
【0879】

(実施例71)

20

【0880】

【化 2 6 0】



30

トランス-4-[8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル]シクロヘキサンカルボキサミド

【0881】

トランス-4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド (40 mg、0.10 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-ボロン酸 (33 mg、0.12 mmol)、および炭酸ナトリウム (33 mg、0.31 mmol) を DME : 水 (5 : 1) (2 mL) に加え、混合物をアルゴンで10分間脱気した。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8.0 mg、0.007 mmol) を加え、反応混合物を 110 °C で1時間電子レンジにかけた。混合物を真空中で濃縮し、DMSO 中で処理し、調製 HPLC/MS で精製すると、所望の生成物を得た。¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) : δ 11.50 (br s, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.46 (dd, J = 7.6, 0.4 Hz, 1H)、7.25 (br s, 1H)、7.13 (m, 1H)、7.08–7.00 (m, 2H)、6.70 (br s, 1H)、6.69 (br s, 1H)、3.16 (m, 1H)、2.20 (m, 1H)、2.10–1.80 (m, 4H)、および 1.65 (m, 4H)。MS (ES+) : m/z 375.17 [MH+].

40

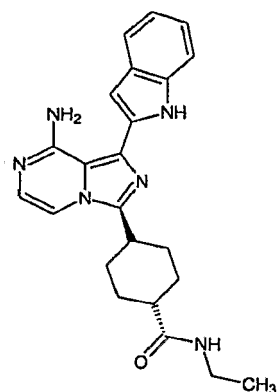
【0882】

50

(実施例 72)

【0883】

【化261】



10

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)-N-エチルシクロヘキサンカルボキサミド

【0884】

エチルアミン塩酸塩 (30 mg、0.37 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラン (35 mg、0.11 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (80 μ L、0.53 mmol) を無水DMF (2 mL) 中のトランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸 (25 mg、0.07 mmol) の溶液に加えた。反応の完了後、(LCMSで監視しながら)、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) に加えた。得られた沈殿物をろ過によって回収し、低温アセトニトリル (3 x 10 mL) で洗浄し、13 mgの所望の生成物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 11.41 (br s, 1H)、7.75 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H)、7.12 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H)、7.08-7.00 (m, 2H)、6.63 (m, 1H)、6.43 (br s, 2H)、3.16 (m, 1H)、3.07 (m, 2H)、2.18 (m, 1H)、2.02 (m, 2H)、1.84 (m, 2H)、1.66 (m, 4H)、および1.02 (t, J = 4.0 Hz, 3H)。MS (ES⁺): m/z 403.09 [MH⁺]。

20

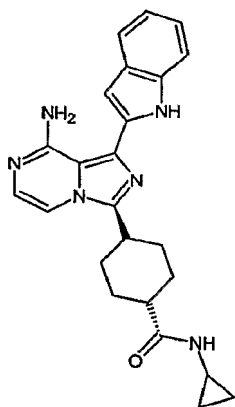
30

【0885】

(実施例 73)

【0886】

【化262】



40

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5- α]ピラジン-3-イル)-N-シクロプロピルシクロヘキサンカルボキサミド

50

【0887】

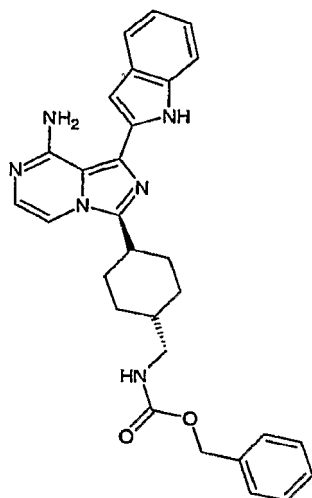
エチルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用したことを除き、上記の実施例 7 2 に記載の手順に従って調製した。MS (ES+) : m/z 415.22 [MH+].

【0888】

(実施例 74)

【0889】

【化 263】



10

20

ベンジル { [トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ [1, 5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル}カルバメート

【0890】

ベンジル { [トランス-4-(8-アミノ-1-ヨードイミダゾ [1, 5- α]ピラジン-3-イル)シクロヘキシル]メチル}カルバメート (1.00 g, 0.00180 mol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-ボロン酸 (0.517 g, 0.00198 mol)、1,2-ジメトキシエタン (7.7 mL)、水 (1.4 mL, 0.081 mol) および炭酸セシウム (1.17 g, 0.00360 mol) の混合物を 3 回脱気しテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (200 mg, 0.0002 mol) で処理し、再度脱気した。得られた混合物を EtOAc (40 mL) で希釈する前に 100 °C で一晩加熱し、水 (2 X 30 mL) と塩水 (20 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。こうして分離された粗生成物を、ヘキサン→EtOAc : ヘキサン : MeOH 1 : 1 : 0.05 中 5% 2 M NH₃ で溶離するシリカゲルを使用したクロマトグラフィー分析して、表記の化合物を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.13–1.22 (m, 2 H)、1.75–1.86 (m, 2 H)、1.94–1.97 (m, 2 H)、2.11–2.13 (m, 2 H)、2.86 (m, 1 H)、3.12–3.16 (m, 2 H)、4.82 (m, 1 H)、5.12 (s, 2 H)、5.69 (br, 2 H)、6.78 (s, 1 H)、7.13–7.15 (m, 2 H)、7.19–7.25 (m, 2 H)、7.32–7.38 (m, 5 H)、7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、9.09 (br, 1 H). MS (ES+) : m/z 495 [MH+].

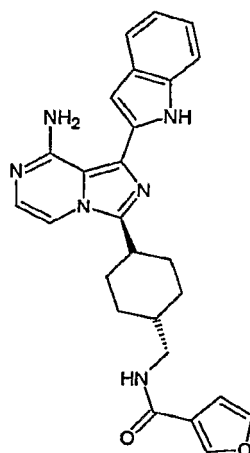
40

【0891】

(実施例 75)

【0892】

【化 2 6 4】



10

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} -3-フルアミド

【0893】

酢酸の代わりに2-フロイン酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 455. 20 [MH+] .

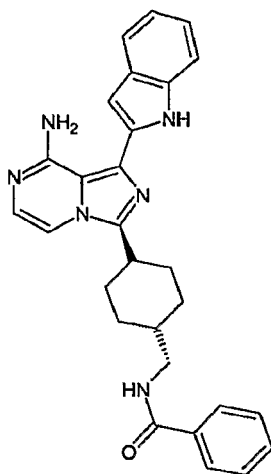
【0894】

20

(実施例76)

【0895】

【化 2 6 5】



30

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} ベンズアミド

【0896】

酢酸の代わりに安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 465. 25 [MH+] .

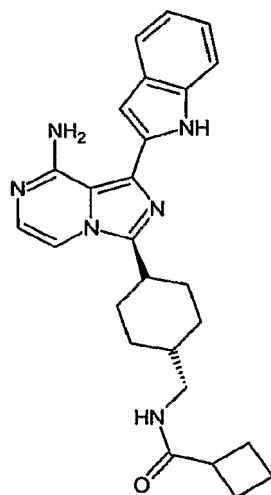
40

【0897】

(実施例77)

【0898】

【化 2 6 6】



10

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} シクロブタンカルボキサミド

【0899】

シクロブタンカルボン酸酢酸の代わりにMS (ES+) : m/z 443. 25 [MH +] を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。

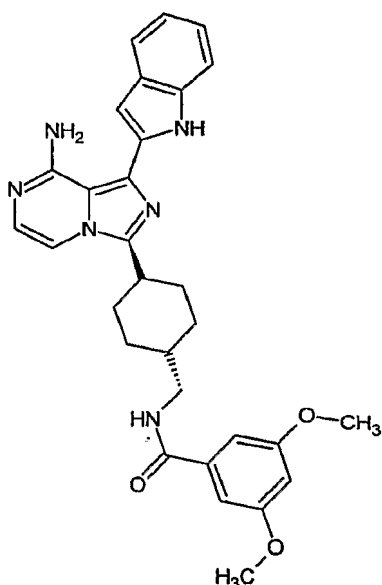
20

【0900】

(実施例78)

【0901】

【化 2 6 7】



30

40

N- { [トランス-4- (8-アミノ- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) シクロヘキシ] メチル} -3, 5-ジメトキシベンズアミド

【0902】

3, 5-ジメトキシ安息香酸酢酸の代わりにMS (ES+) : m/z 525. 35 [MH +] を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。

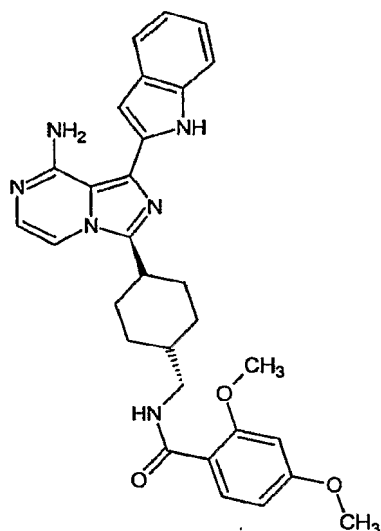
【0903】

(実施例79)

【0904】

50

【化 2 6 8】



10

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} -2, 4-ジメトキシベンズアミド

【0905】

20

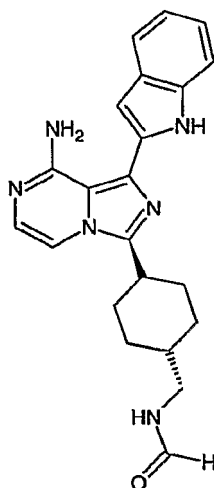
酢酸の代わりに2, 4-ジメトキシ安息香酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 525. 33 [MH+].

【0906】

(実施例80)

【0907】

【化 2 6 9】



30

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} ホルムアミド

【0908】

40

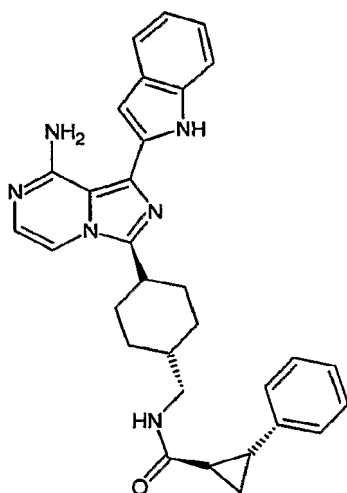
酢酸の代わりにギ酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 389. 10 [MH+].

【0909】

(実施例81)

【0910】

【化 2 7 0】



10

(1R, 2R) - N - { [トランス - 4 - (8 - アミノ - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン - 3 - イル) シクロヘキシル] メチル } - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【 0 9 1 1 】

酢酸の代わりに (1 R , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 2 に記載の手順に従って調製された。MS (ES +) : m / z 505 . 30 [MH +] .

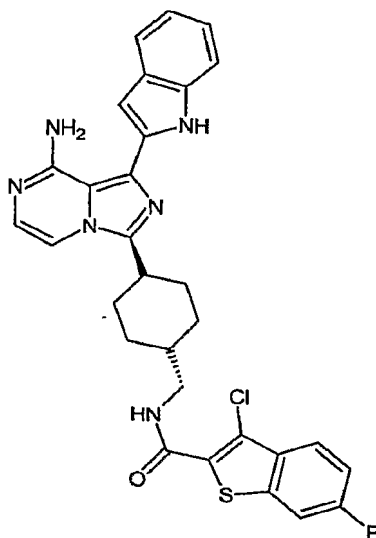
20

【 0 9 1 2 】

(実施例 8 2)

【 0 9 1 3 】

【 化 2 7 1 】



30

40

N - { [トランス - 4 - (8 - アミノ - 1 - (1 H - インドール - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - α] ピラジン - 3 - イル) シクロヘキシル] メチル } - 3 - クロロ - 6 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド

【 0 9 1 4 】

酢酸の代わりに 3 - クロロ - 6 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 2 2 に記載の手順に従って調製された。MS (ES +) : m / z 573 . 35 & 575 . 31 [MH +] .

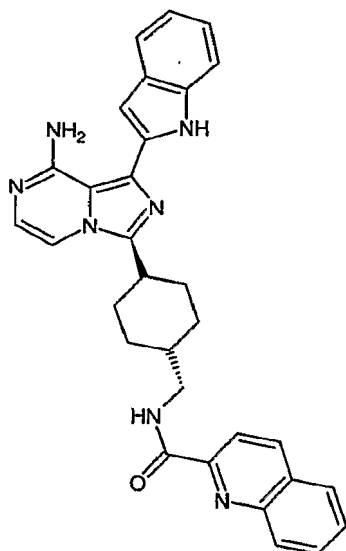
【 0 9 1 5 】

(実施例 8 3)

【 0 9 1 6 】

50

【化 2 7 2】



10

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} イソキノリン-2-カルボキサミド

【0917】

20

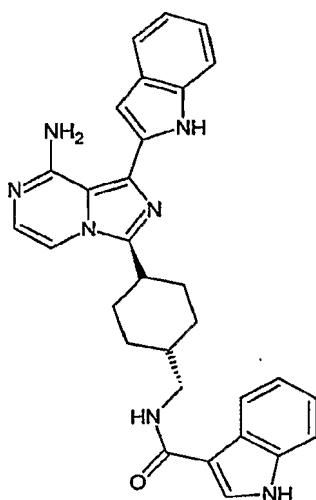
酢酸の代わりにイソキノリン-2-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 22 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 516.40 [MH+]

【0918】

(実施例 84)

【0919】

【化 2 7 3】



30

40

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} インドール-3-カルボキサミド

【0920】

酢酸の代わりにインドール-3-カルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例 22 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 505.46 [MH+].

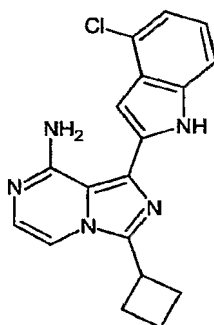
【0921】

(実施例 85)

【0922】

50

【化 2 7 4】



10

1-(4-クロロ-1H-インドール-2-イル)-3-シクロブチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0923】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-ボロン酸の代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-1H-インドール-2-ボロン酸を使用したことを除き、上記の実施例2に記載の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz-DMSO-d₆) δ 1.91-1.98 (m, 1 H)、2.08-2.15 (m, 1 H)、2.42-2.46 (m, 4 H)、3.97-4.00 (m, 1 H)、6.42 (bs, 2 H)、6.67 (s, 1 H)、7.09-7.14 (m, 3 H)、7.43-7.47 (m, 2 H)、および11.83 (bs, 1 H). MS (ES+): m/z 338.26 [MH+].

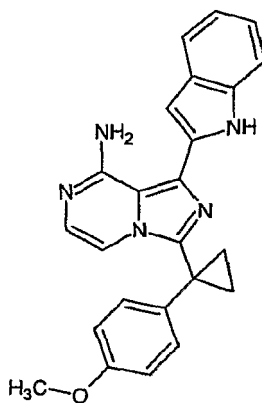
20

【0924】

(実施例86)

【0925】

【化 2 7 5】



30

1-(1H-インドール-2-yl)-3-[1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-アミン

【0926】

シクロブタンカルボン酸の代わりに4-メトキシフェニルシクロプロパンカルボン酸を使用したことを除き、上記の実施例2に記載の手順に従って調製された。¹H NMR (400 MHz, クロロFORM-d) δ ppm 1.46 (s, 2 H)、1.58 (s, 2 H)、3.76 (s, 3 H)、6.78 (d, J=8.80 Hz, 2 H)、6.77 (s, 1 H)、6.82 (s, 1 H)、6.98 (d, J=5.13 Hz, 1 H)、7.03 (d, J=8.80 Hz, 2 H)、7.15 (t, J=7.52 Hz, 1 H)、7.23 (s, 2 H)、7.44 (d, J=8.07 Hz, 1 H)、7.65 (d, J=8.07 Hz, 1 H)、および9.36 (br. s., 1 H). MS (ES+): m/z 396.15 [MH+].

40

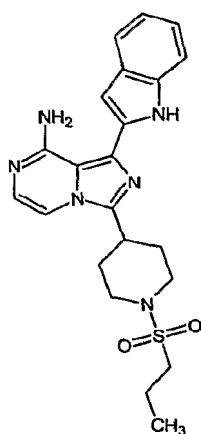
【0927】

(実施例87)

50

【 0 9 2 8 】

【 化 2 7 6 】



10

1 - (1H-インドール-2-イル) - 3 - [1 - (プロピルスルホニル) ピペリジン-4-イル] イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【 0 9 2 9 】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりにプロパン-2-塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 439.06 [MH+].

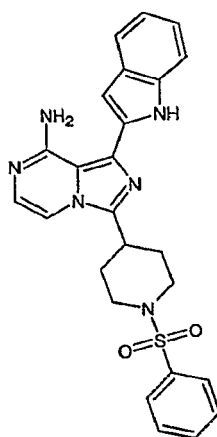
20

【 0 9 3 0 】

(実施例 88)

【 0 9 3 1 】

【 化 2 7 7 】



30

1 - (1H-インドール-2-イル) - 3 - [1 - (フェニルスルホニル) ピペリジン-4-イル] イミダゾ [1, 5- α] ピラジン-8-アミン

【 0 9 3 2 】

40

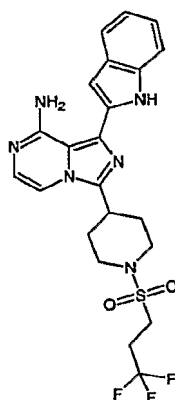
ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりにベンゼン塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 473.29 [MH+].

【 0 9 3 3 】

(実施例 89)

【 0 9 3 4 】

【化 2 7 8】



10

1-(1H-インドール-2-イル)-3-{1-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン
【0935】

ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに3,3,3-トリフルオロプロパン-1-塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例59に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 493.19 [MH+].

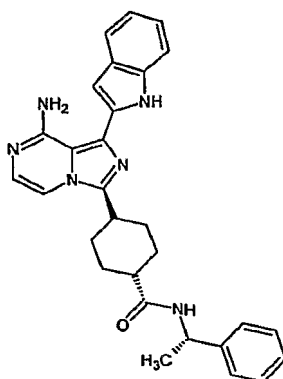
【0936】

(実施例90)

20

【0937】

【化 2 7 9】



30

トランス-3-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-α]ピラジン-3-イル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]シクロヘキサンカルボキサミド

【0938】

シクロプロピルアミンの代わりに(1S)-1-フェニルエタナミンを使用したことを除き、上記の実施例72に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 479.11 [MH+].

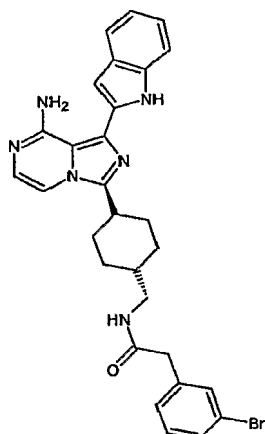
40

【0939】

(実施例91)

【0940】

【化 2 8 0】



10

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} (3-ブロモフェニル) アセトアミド

【0941】

酢酸の代わりに3-ブロモフェニル酢酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 557、および559. 20 [MH+].

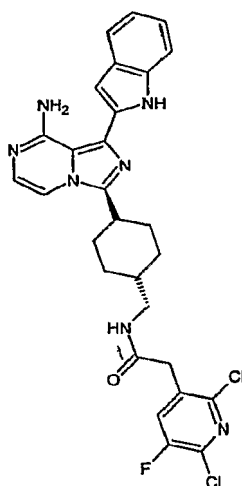
20

【0942】

(実施例92)

【0943】

【化 2 8 1】



30

N- { [トランス-4- (8-アミノ-1- (1H-インドール-2-イル) イミダゾ [1, 5-α] ピラジン-3-イル) シクロヘキシル] メチル} (2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) アセトアミド

40

【0944】

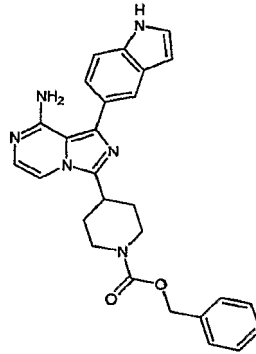
酢酸の代わりに(2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)酢酸を使用したことを除き、上記の実施例22に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 522. 21 [MH+].

【0945】

(実施例93)

【0946】

【化 2 8 2】



10

ベンジル 4-〔8-アミノ-1-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-3-イル〕ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0947】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-2-ボロン酸の代わりにインドール-5-ボロン酸を使用したことを除き、上記の実施例 24 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 494.97 [MH+].

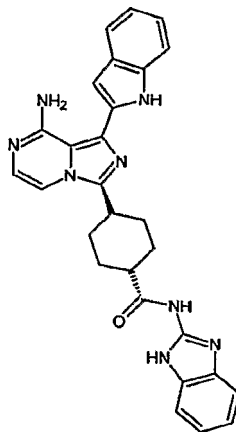
【0948】

(実施例 94)

【0949】

20

【化 2 8 3】



30

トランス-4-(8-アミノ-1-(1H-インドール-2-イル)イミダゾ〔1,5- α 〕ピラジン-3-イル)-N-ベンゾイミダゾール-2-イルシクロヘキサノカルボキサミド

【0950】

3-アミノピリジンの代わりに2-アミノベンゾイミダゾールを使用したことを除き、上記の実施例 68 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 490.97 [MH+].

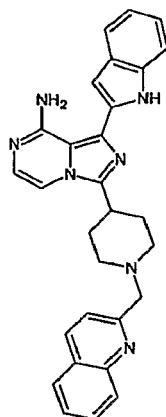
40

【0951】

(実施例 95)

【0952】

【化 2 8 4】



10

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(キノリン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0953】

1,4-ジオキサン(1mL)中の1-(1H-インドール-2-イル)-3-ピペリジン-4-イルイミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン塩酸塩(30mg、0.09mmol)、2-ホルミルキノリン(17mg、0.11mmol)およびトリエチルアミン(0.019mL、0.14mmol)の水溶液をシアノホウ化水素ナトリウム(5.7mg、0.090mmol)で処理し、300ワット、120℃で20分間電子レンジにかけた。混合物を真空で濃縮し、残留物をメタノールに溶解し、SCX イオン交換カートリッジに入れ、次にメタノール中で1M NH₄OHで溶離する。こうして得られた半純物質に半予備HPLCを行い、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 2.13-2.33(m, 4 H)、2.90(t, J=10.86, 9.60 Hz, 2 H)、3.47(d, J=10.11 Hz, 2 H)、4.29(s, 2 H)、6.74(s, 1 H)、7.02-7.11(m, 2 H)、7.19(t, J=8.08, 7.07 Hz, 1 H)、7.47(d, J=9.09 Hz, 1 H)、7.58-7.65(m, 3 H)、7.69(d, J=8.59 Hz, 1 H)、7.80(t, J=8.34, 6.82 Hz, 1 H)、7.96(d, J=7.33 Hz, 1 H)、8.08(d, J=8.34 Hz, 1 H)、および8.39(d, J=8.59 Hz, 1 H)。MS(ES+): m/z 474.23 [MH⁺]。

20

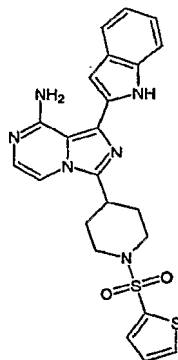
30

【0954】

(実施例96)

【0955】

【化 2 8 5】



40

1-(1H-インドール-2-イル)-3-[1-(2-チエニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0956】

50

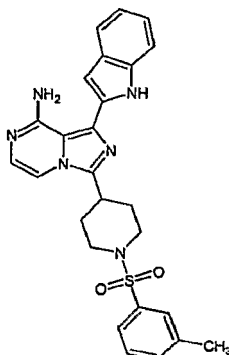
ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりにチオフェン-2-塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 479.16 [MH+]

【0957】

(実施例 97)

【0958】

【化286】



10

1-(1H-インドール-2-イル)-3-{1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

【0959】

20

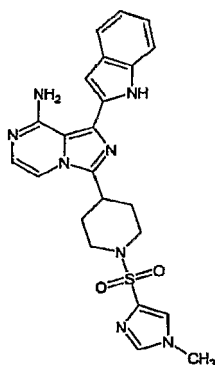
ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに3-メチルベンゼン塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 487.94 [MH+].

【0960】

(実施例 98)

【0961】

【化287】



30

1-(1H-インドール-2-イル)-3-{1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}イミダゾ[1,5-α]ピラジン-8-アミン

40

【0962】

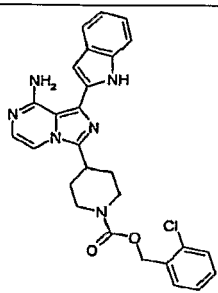
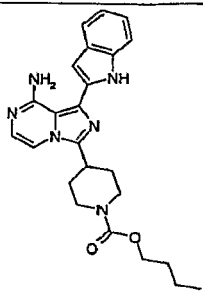
ⁿ ブタン塩化スルホニルの代わりに1-メチル-1H-イミダゾール-4-塩化スルホニルを使用したことを除き、上記の実施例 59 に記載の手順に従って調製された。MS (ES+) : m/z 477.20 [MH+].

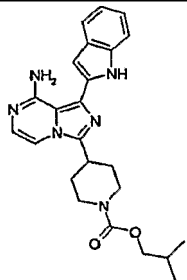
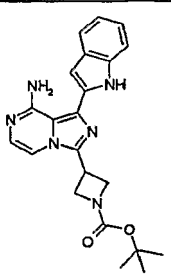
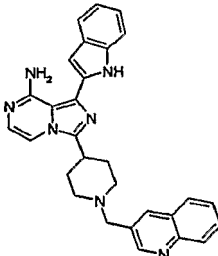
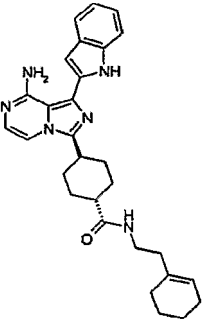
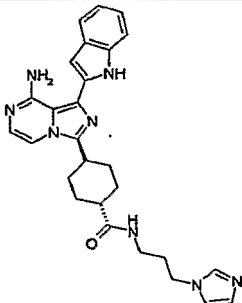
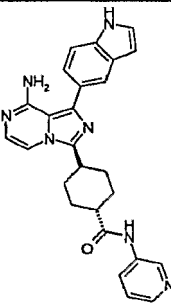
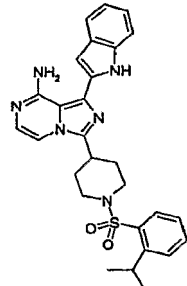
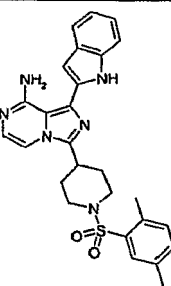
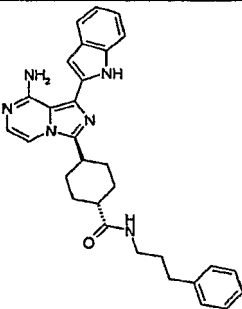
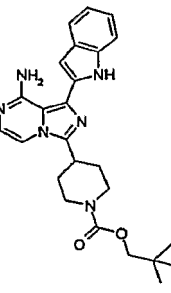
【0963】

次の実施例は、上記に記載の手順と同様の手順に従い、必要に応じて周知の文献の化学反応を使用して調製された。

【0964】

【化 2 8 8】

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
99		500.93 502.91	100		433.06

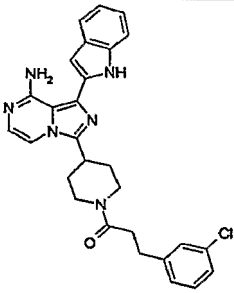
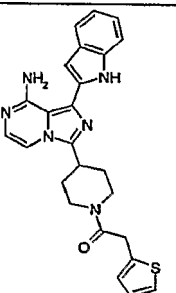
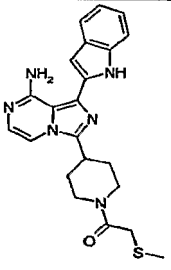
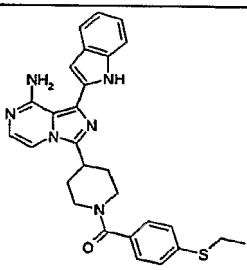
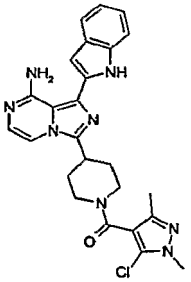
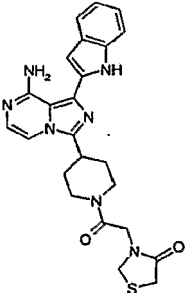
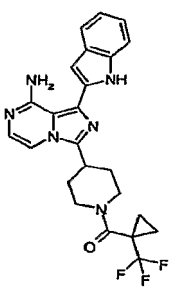
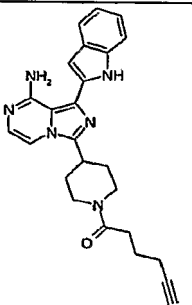
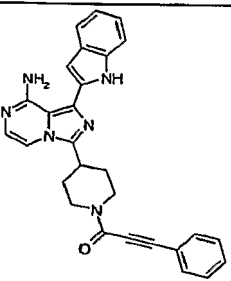
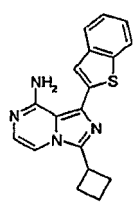
実施例	構造	MH ⁺	実施例	構造	MH ⁺
101		433.02	102		404.96
103		474.23	104		483.00
105		483.27	106		452.04
107		514.92	108		500.89
109		492.92	110		447.01

10

20

30

40

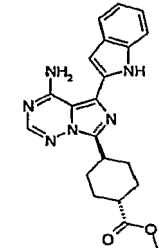
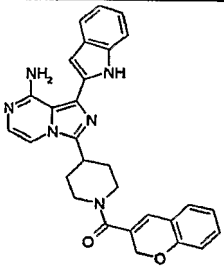
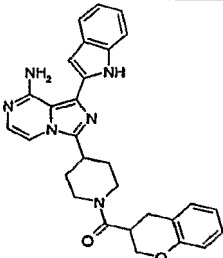
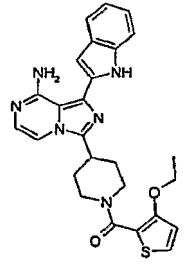
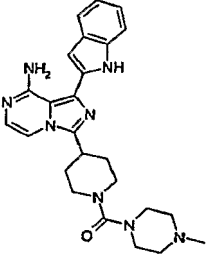
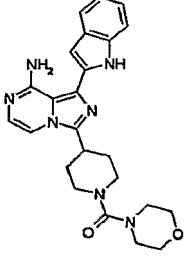
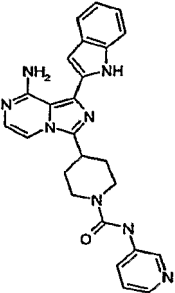
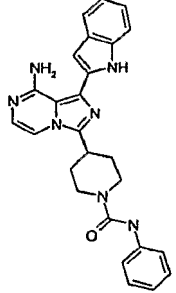
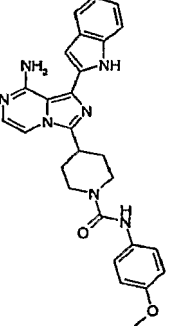
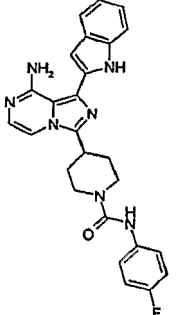
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
111		498.93 500.90	112		456.90
113		420.97	114		496.91
115		488.91	116		475.91
117		468.84	118		426.99
119		461.00	120		320.86

10

20

30

40

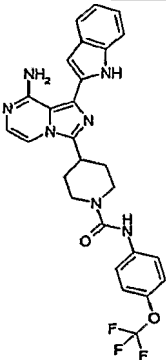
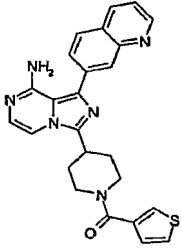
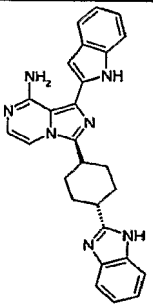
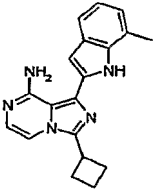
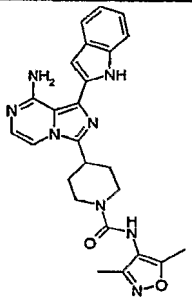
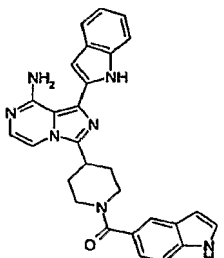
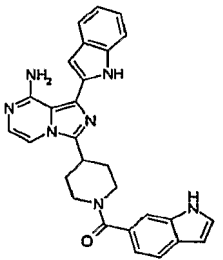
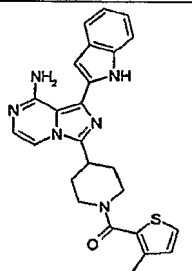
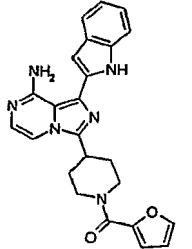
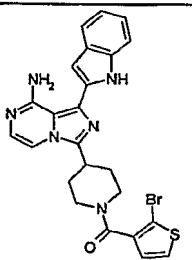
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
121		391.23	122		490.97
123		493.18	124		487.09
125		459.01	126		446.15
127		452.98	128		451.97
129		481.95	130		470.00

10

20

30

40

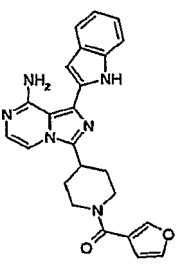
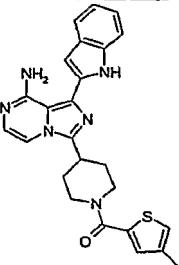
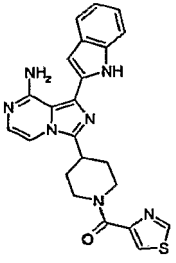
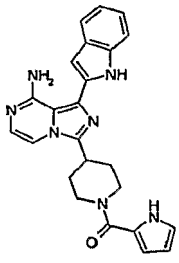
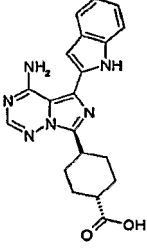
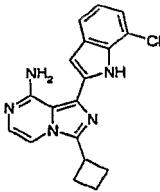
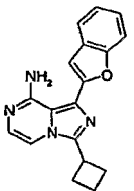
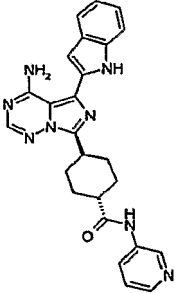
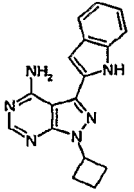
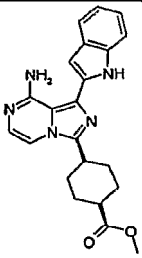
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
131		535.91	132		454.97
133		448.02	134		318.03
135		470.96	136		475.92
137		475.92	138		457.08
139		426.92	140		521.03 523.08

10

20

30

40

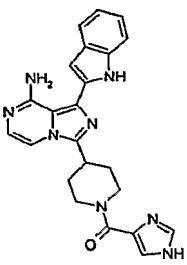
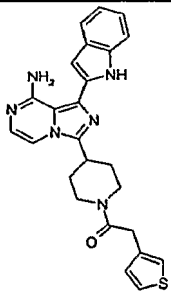
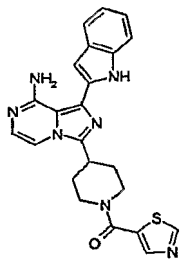
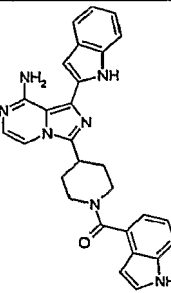
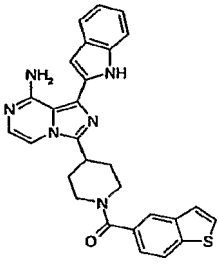
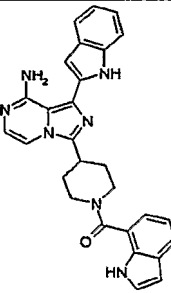
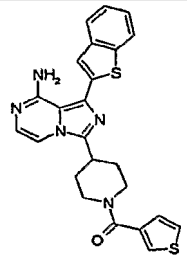
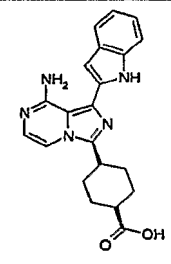
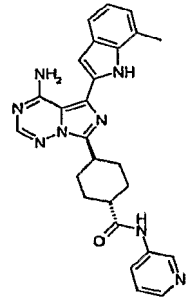
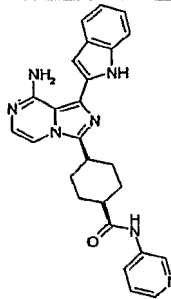
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
141		427.05	142		457.02
143		444.20	144		425.91
145		376.98	146		337.97 339.92
147		304.95	148		452.95
149		305.20	150		389.83

10

20

30

40

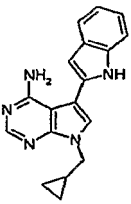
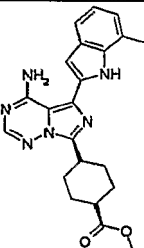
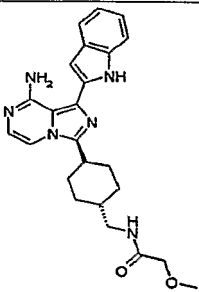
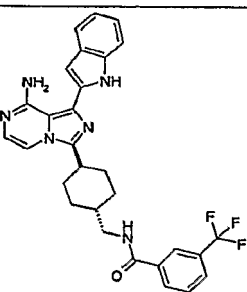
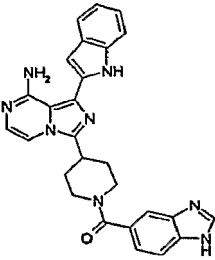
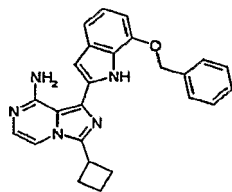
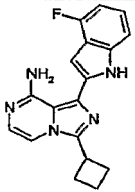
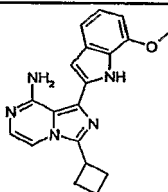
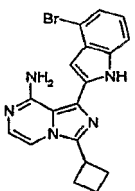
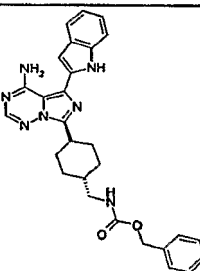
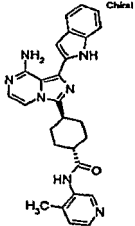
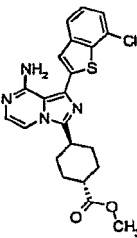
実施例	構造	MH ⁺	実施例	構造	MH ⁺
151		426.97	152		456.79
153		443.97	154		475.94
155		492.76	156		475.85
157		460.13	158		375.98
159		466.97	160		451.98

10

20

30

40

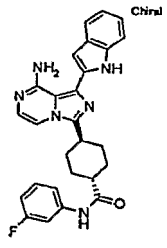
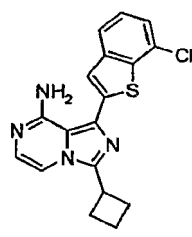
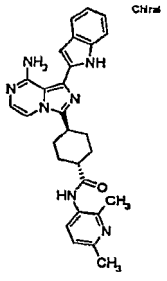
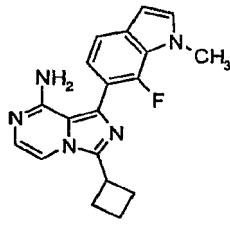
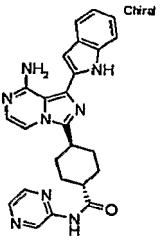
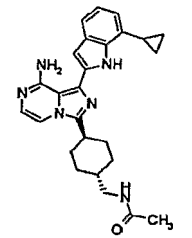
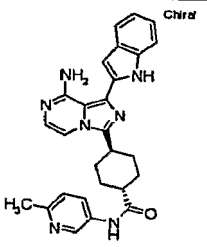
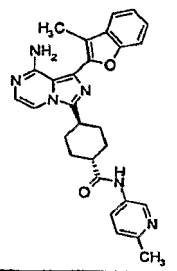
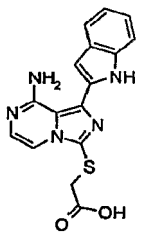
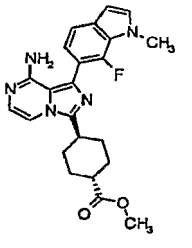
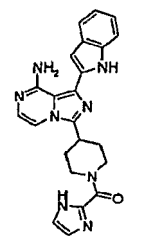
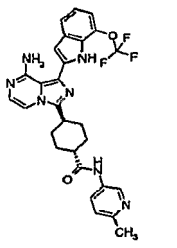
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
161		304.19	162		405.02
163		433.18	164		532.90
165		476.95	166		410.02
167		321.92	168		333.87
169		381.83 383.72	170		495.97
171		465.96	232		440.89 442.86

10

20

30

40

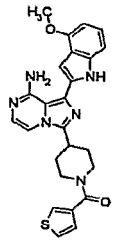
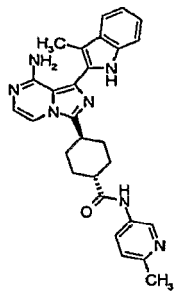
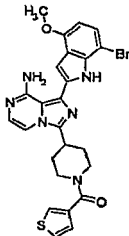
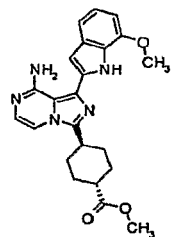
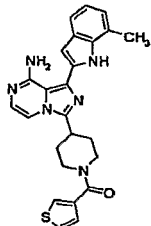
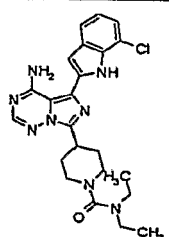
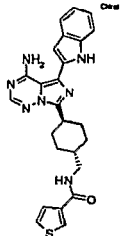
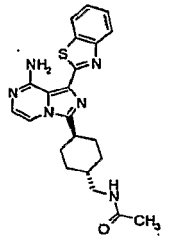
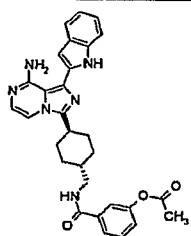
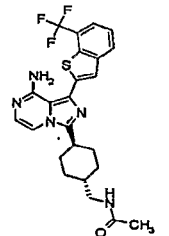
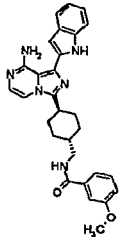
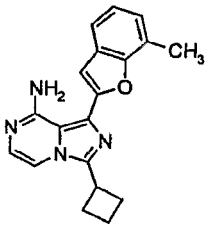
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
172		468.84 470.50	233		354.74 356.98
173		480.20	234		335.84
174		452.97	235		442.96
175		466.20	236		480.98
176		339.92	237		421.83
177		426.91	238		549.91

10

20

30

40

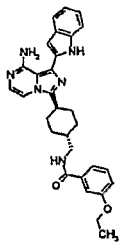
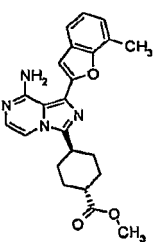
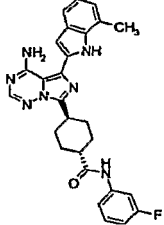
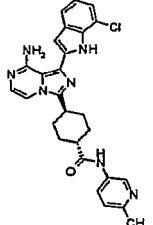
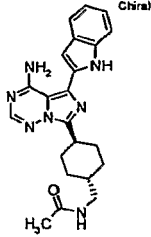
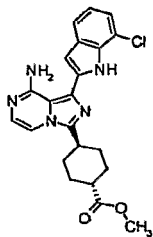
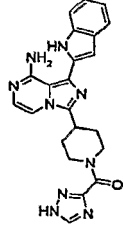
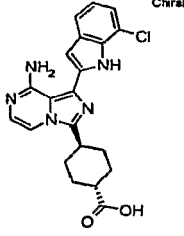
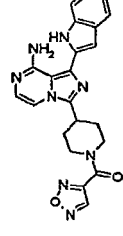
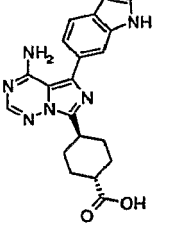
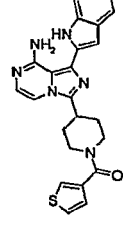
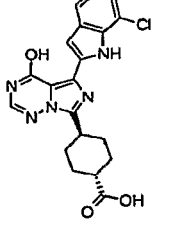
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
178		472.62	239		480.02
179		550.68 552.50	240		419.89
180		456.63	241		467.92
181		471.89	242		420.97
182		523.93	243		487.97
183		496.05	244		319.00

10

20

30

40

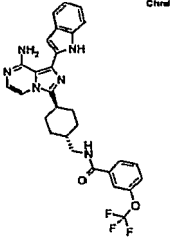
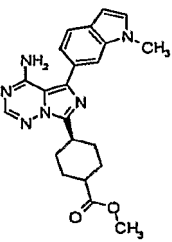
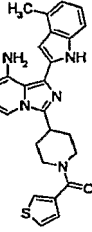
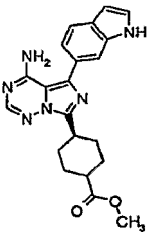
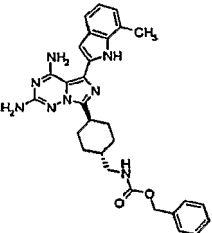
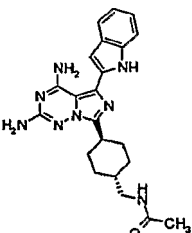
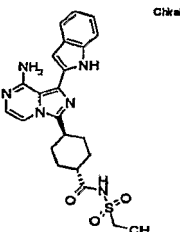
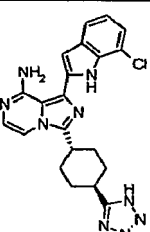
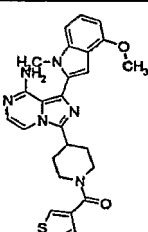
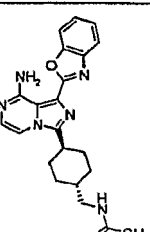
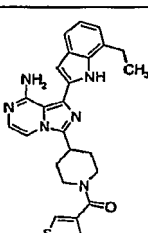
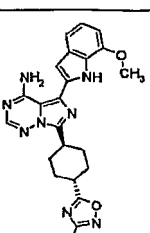
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
184		510.00	245		405.03
185		483.89	246		499.95 501.96
186		404.18	247		423.83 425.93
187		427.93	248		409.95 411.90
188		428.88	249		376.99
189		460.66	250		412.06 414.03

10

20

30

40

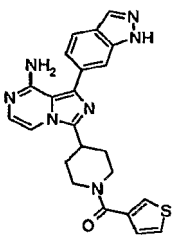
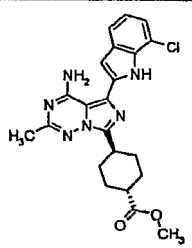
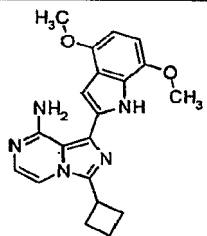
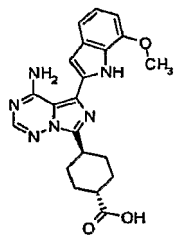
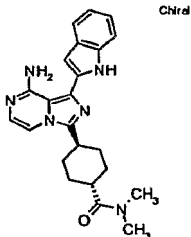
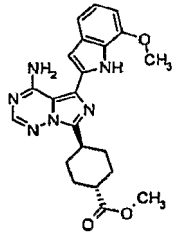
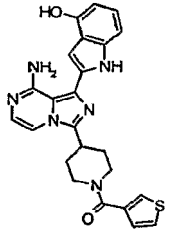
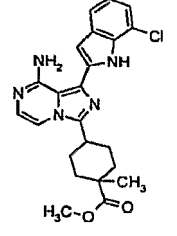
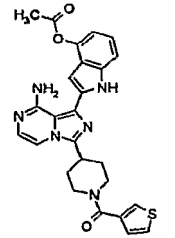
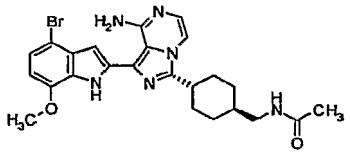
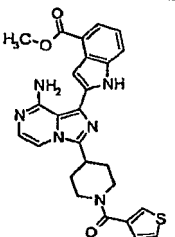
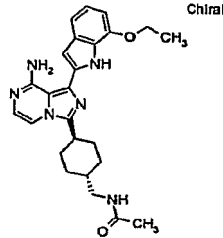
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
191		548.72	251		404.96
192		456.86	252		391.01
193		525.25	253		419.12
194		467.21	254		434.04
195		486.96	255		405.03
196		470.97	256		445.01

10

20

30

40

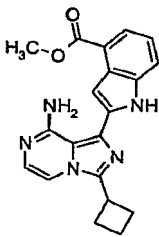
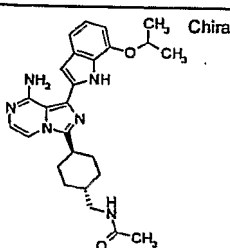
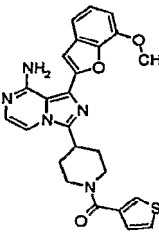
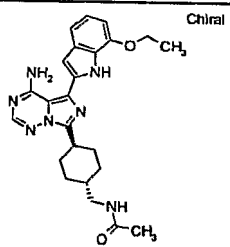
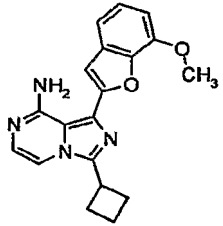
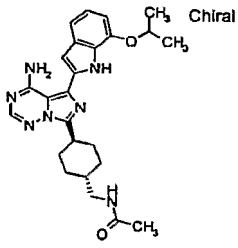
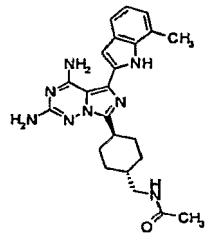
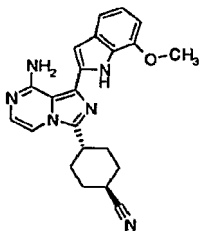
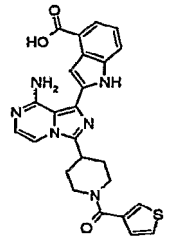
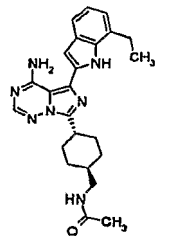
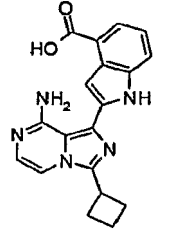
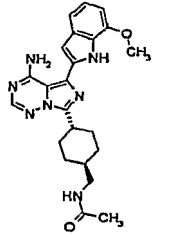
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
197		444.00	257		438.94 440.89
198		363.89	258		406.98 406.99
199		403.07	259		421.00
200		458.97	260		437.93 439.95
201		500.96	261		511.21 513.14
202		500.94	262		447.03

10

20

30

40

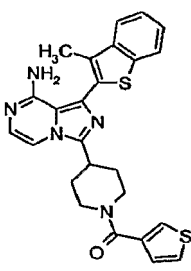
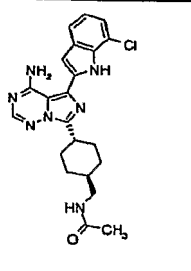
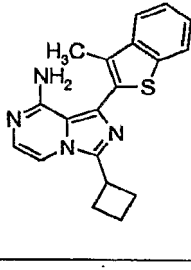
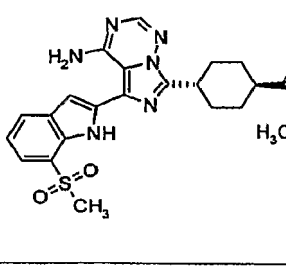
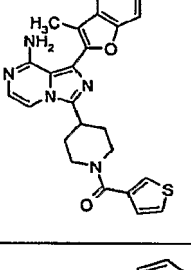
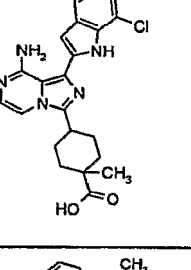
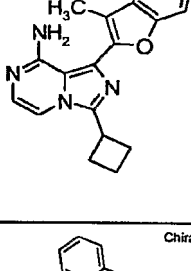
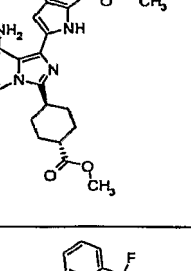
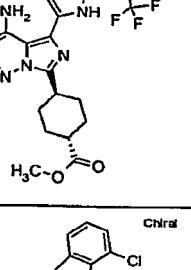
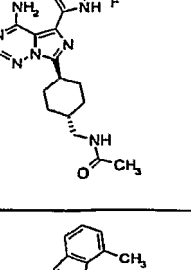
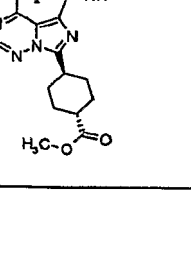
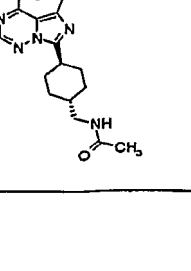
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
203		362.03	263		461.05
204		473.95	264		447.99
205		335.06	265		462.00
206		433.07	266		387.20
207		486.96	267		432.06
208		348.02	268		434.02 434.06

10

20

30

40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
209		473.87	269		437.97 439.95
210		334.88	270		468.95
211		457.95	271		423.97 425.93
212		318.92	272		448.05
213		475.02	273		471.98
214		425.17 427.06	274		418.09

10

20

30

40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
215		518.83	275		405.03
216		379.87	276		363.98
217		439.19	277		423.97 425.99
218		526.77	278		391.01
219		483.04	279		460.94
220		520.89	280		421.00

10

20

30

40

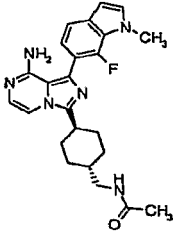
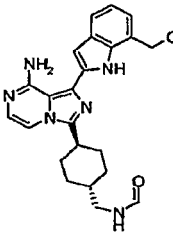
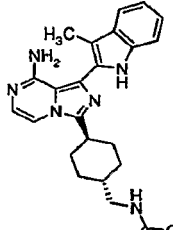
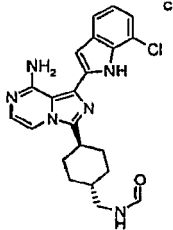
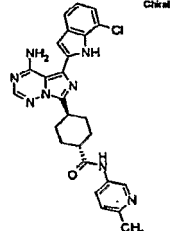
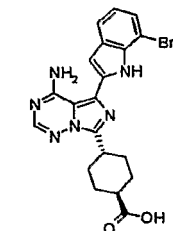
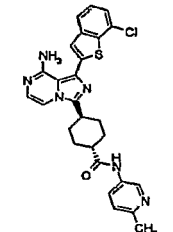
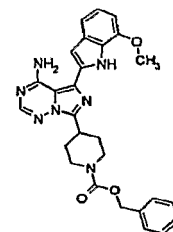
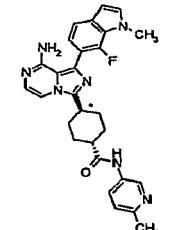
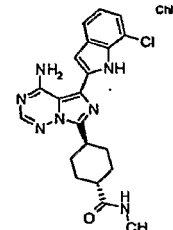
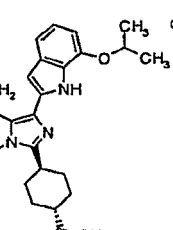
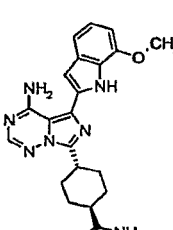
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
221		436.98 438.94	281		435.03
222		425.93	282		485.32
223		411.13 413.02	283		510.38
224		453.99	284		406.29
225		433.02	285		404.21
226		479.85	286		420.53

10

20

30

40

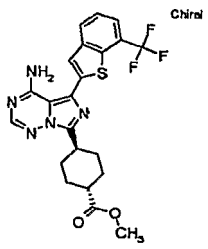
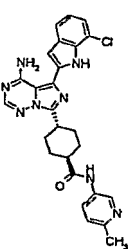
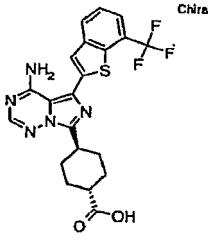
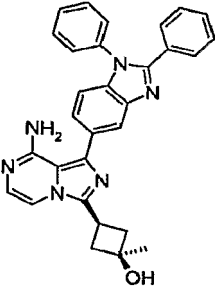
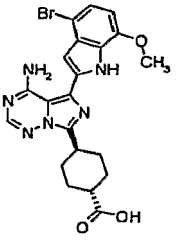
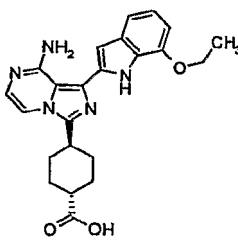
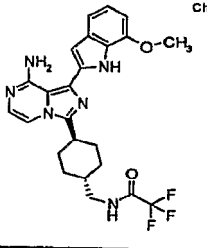
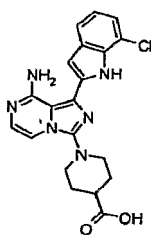
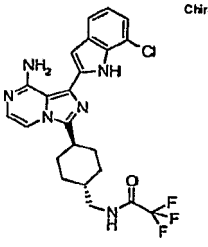
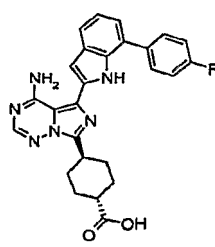
实施例	構造	MH+	实施例	構造	MH+
227		434.95	287		417.29
228		417.21	288		423.29
229		500.99 502.88	289		455.11 457.09
230		516.91 518.90	290		497.93
231		498.02	291		424.04 425.99
292		434.08	333		406.35 406.42

10

20

30

40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
293		475.89	334		501.31
294		461.94	335		487.44
295		485.14 487.10	336		420.15 420.18
296		491.18	337		411.06 413.07
297		488.63	338		471.35

10

20

30

40

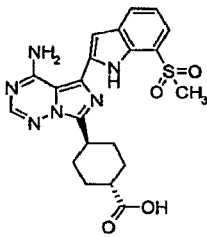
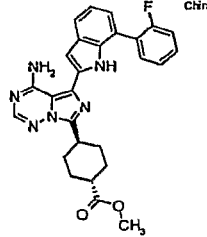
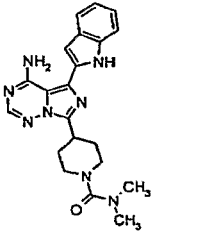
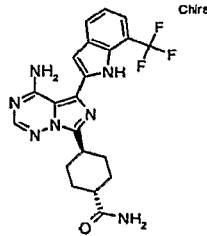
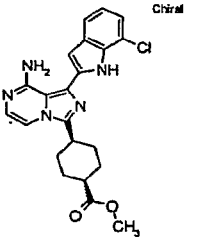
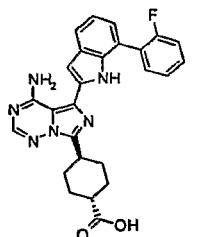
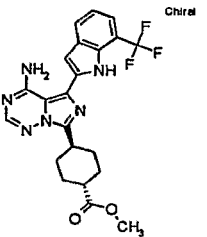
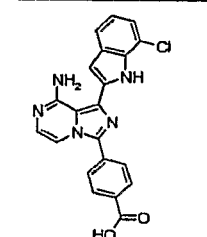
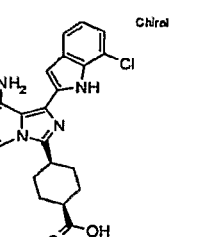
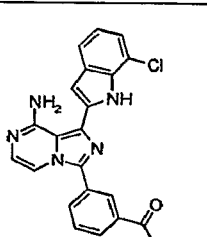
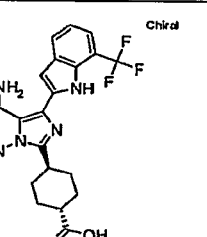
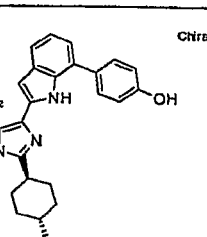
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
298		434.08	339		454.07 456.03
299		435.10	340		484.44
300		505.10	341		470.41
301		438.00	342		469.46
302		432.02	343		409.35
303		467.30	344		416.17

10

20

30

40

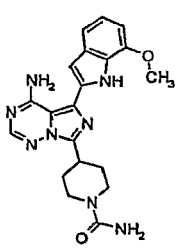
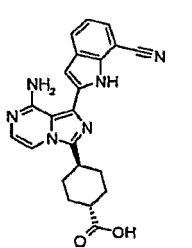
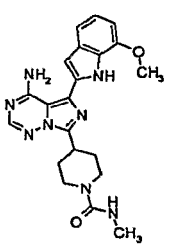
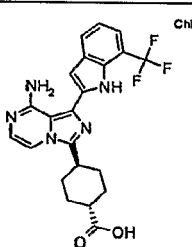
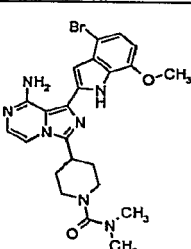
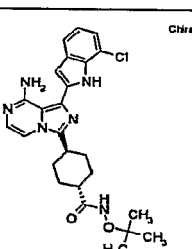
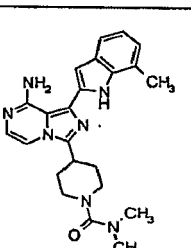
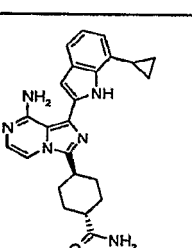
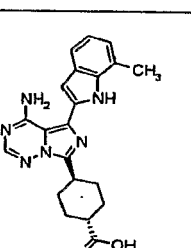
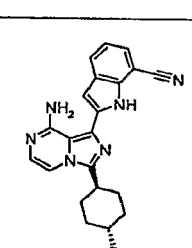
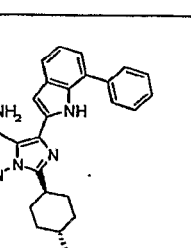
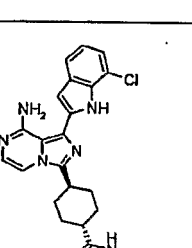
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
304		455.23	345		485.39
305		405.09	346		444.10
306		424.13 426.23	347		471.41
307		458.99	348		404.04 406.06
308		409.97 411.96	349		404.27 406.29
309		445 445.1	350		469.39

10

20

30

40

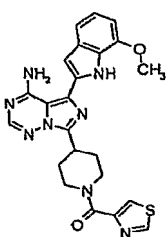
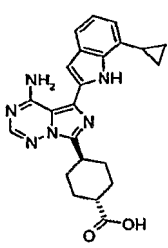
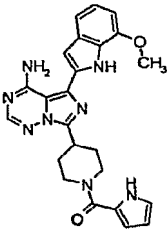
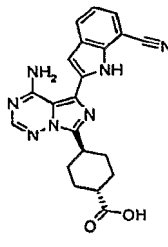
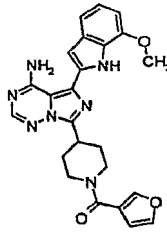
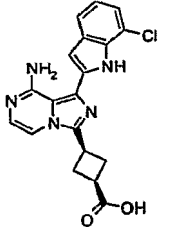
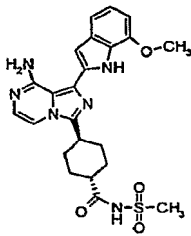
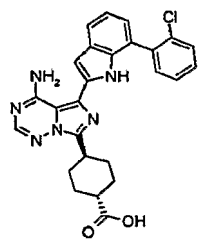
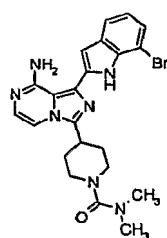
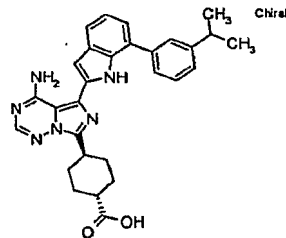
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
310		407.05	351		401.39
311		421.00	352		444.16
312		512.40	353		481.12 483.14
313		418.03	354		415.17
314		391.06	355		400.09
315		453.04 453.17 453.39	356		425.34 427.33

10

20

30

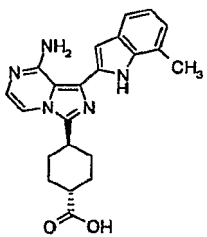
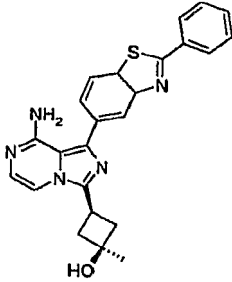
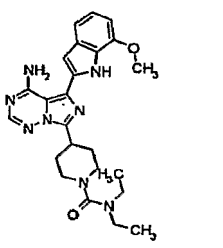
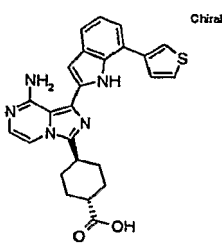
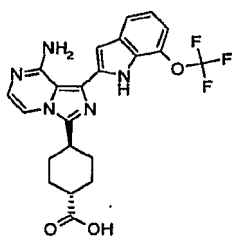
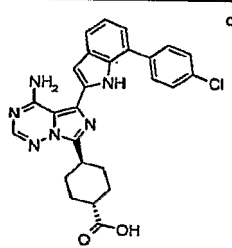
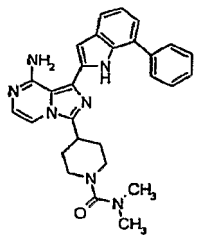
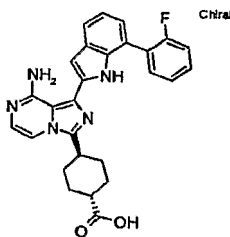
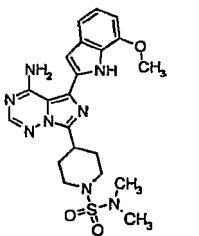
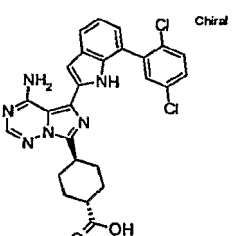
40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
316		474.95	357		417.36
317		457.08	358		402.33
318		457.95	359		381.96 384.01
319		482.96	360		487.01 489.03
320		483.90	361		495.03

10

20

30

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
321		390.02	362		428.02
322		463.08	363		458.32
323		460.09	364		487.01 488.90
324		480.21	365		470.37
325		471.11	366		521.27 523.27

10

20

30

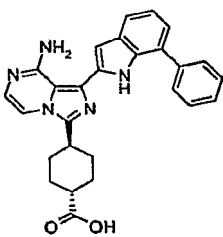
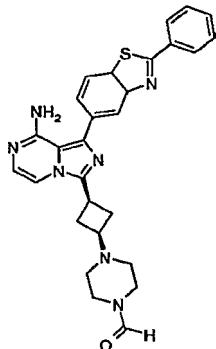
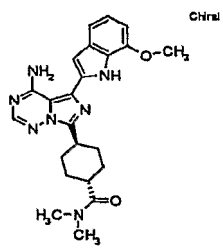
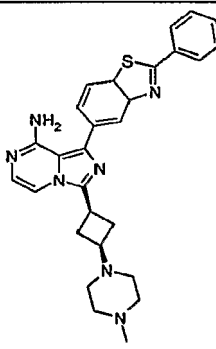
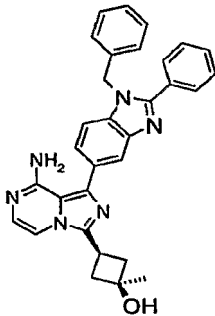
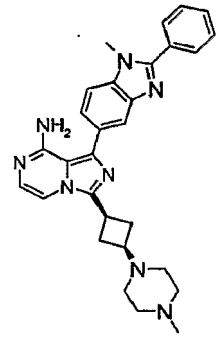
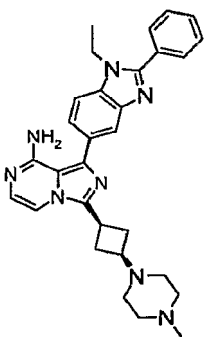
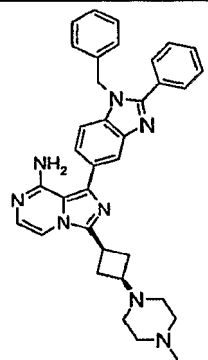
40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
326		455.94	367		443.22
327		486.20	368		459.28
328		436.23 438.26	369		458.37
329		432.02	370		493.22 495.18
330		402.06	371		471.03

10

20

30

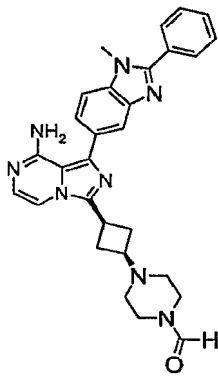
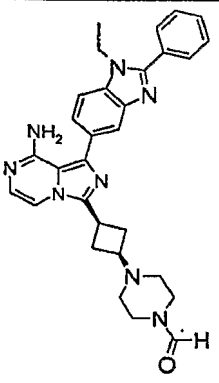
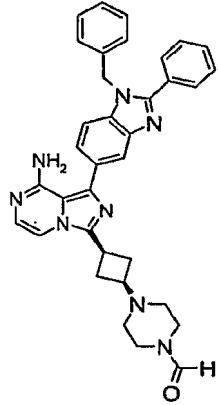
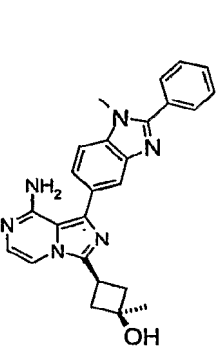
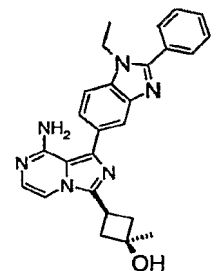
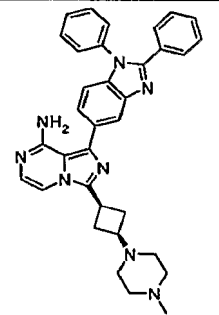
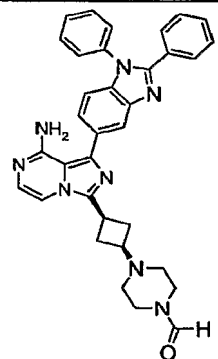
実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
331		452.12	372		510.03
332		434.25	373		496.06
374		501.45	375		493.49
376		507.46	377		569.56

10

20

30

40

実施例	構造	MH+	実施例	構造	MH+
378		507.46	379		521.50
380		583.53	381		425.39
382		439.42	383		555.55
384		569.55			

10

20

30

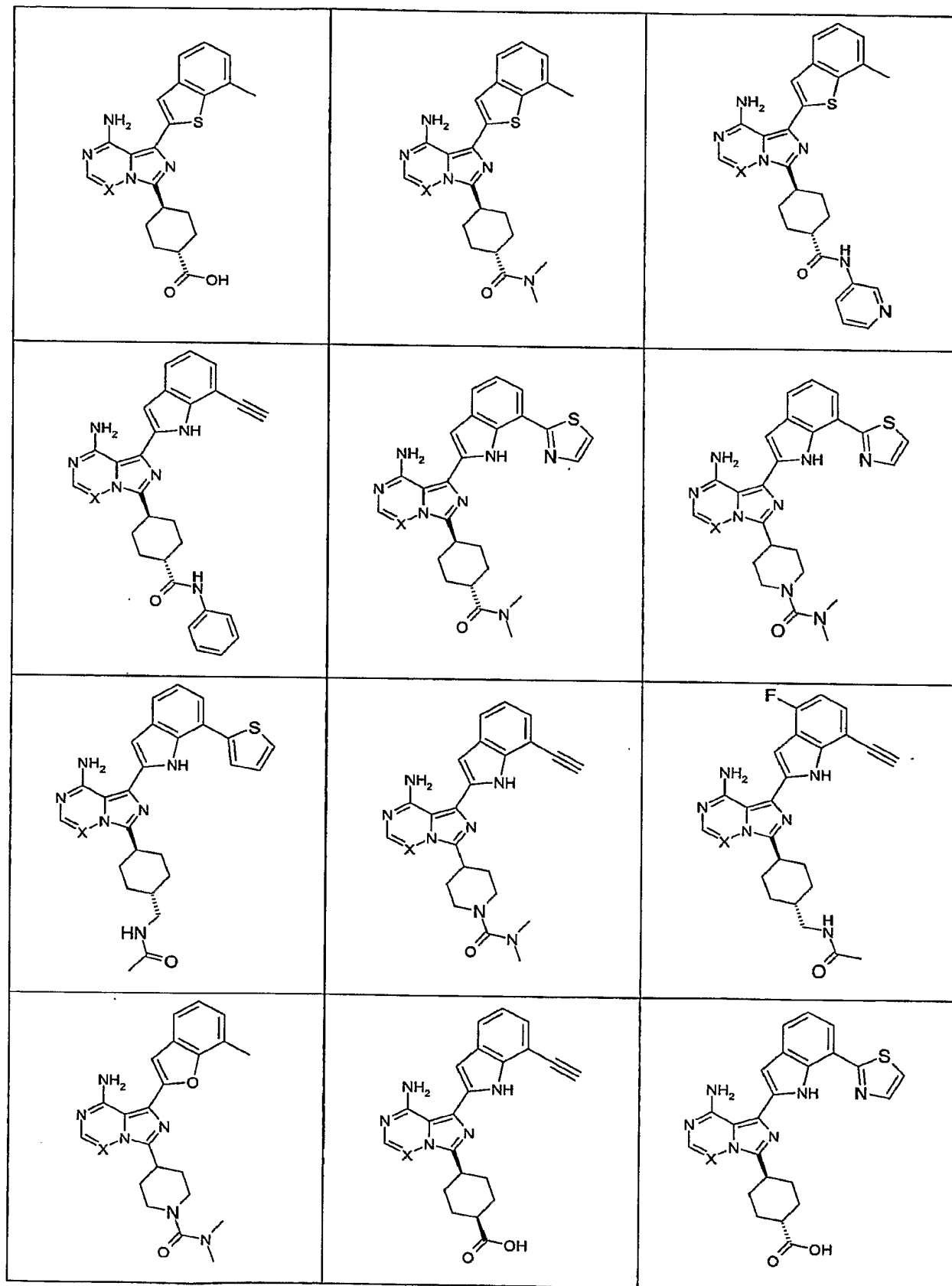
40

【0965】

次の化合物は、mTORの阻害剤として活性であることが予測される。Xと記載してある場合、NでもCHでもよい。

【0966】

【化 289】

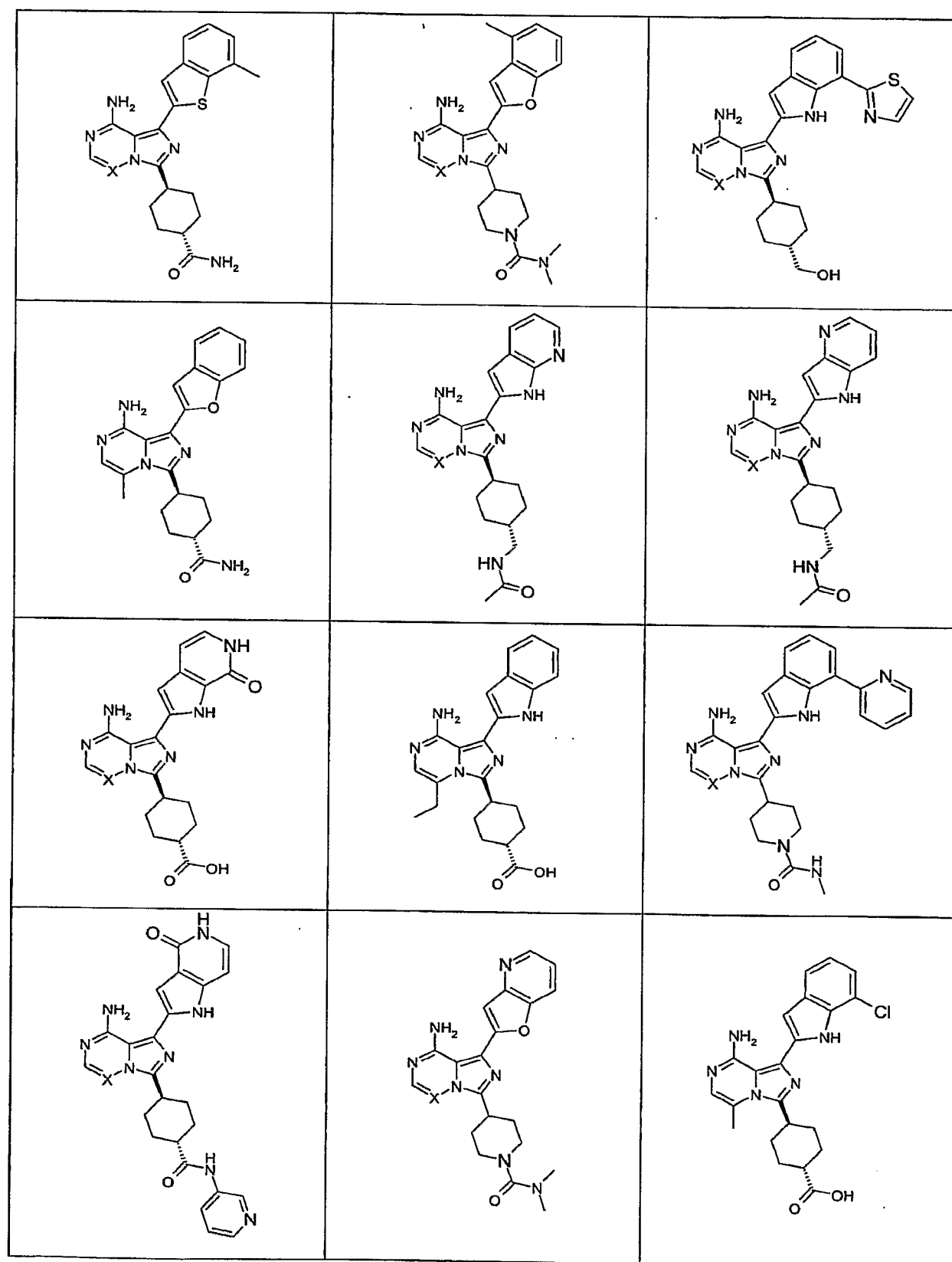


10

20

30

40



10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 シン・チヨン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 ヘザー・コート
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 アンドリユー・フィリップ・クルー
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 ハン・チン・ドン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 本田 絢子
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 マーク・ジョセフ・マルビヒル
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 パウラ・エイ・アール・タバレス
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 チン・ワン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 ダグラス・エス・ワーナー
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 クリステン・ミシエル・マルビヒル
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 カム・ダブリュ・シュウ
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 ビジヨイ・パニカー
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 アプールバ・バラドワジ
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 リー・デー・アーノルド
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 メイ・チヨン・チン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１
- (72)発明者 ブライアン・ブオルク
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１

(72)発明者 チンホワ・ウオン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・1

(72)発明者 ジェイムズ・デイビッド・ビアード
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・1

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 EE04 FF04 GG04 HH04
4C086 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20