(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-504927
(P2024-504927A)
(43)公表日　令和6年2月2日(2024.2.2)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
C07D	*487/14*	*(2006.01)*	C07D	487/14		CSP	4B065
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111		4C050
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00			4C072
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00			4C084
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02			4C086

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全202頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-541723(P2023-541723)
(86)(22)出願日　令和4年1月10日(2022.1.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月30日(2023.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/011824
(87)国際公開番号　WO2022/150707
(87)国際公開日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/071062
(32)優先日　令和3年1月11日(2021.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520492020
タボメデックス バイオサイエンシズ インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ０１９２１ マサチューセッツ州，ボックスフォード，ダナ ロード ４
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　セルラノ－ウー，マイケル，エイチ．
アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ州，ベルモント，エリザベス ロード ４
(72)発明者　イエ，ジーシオン
アメリカ合衆国 １００２１ ニューヨーク州，ニューヨーク，イー．７２エヌデ
最終頁に続く

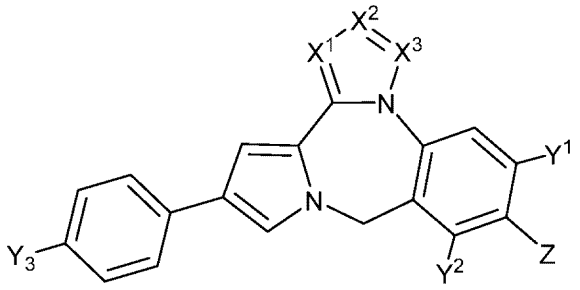
(54)【発明の名称】　縮合四環式の化合物、組成物及びその使用

(57)【要約】
MK2の阻害剤として有用な置換された縮合四環式化合物を本明細書に提供する。本発明は、本発明の化合物の医薬組成物を更に提供する。本発明はまた、置換された縮合四環式化合物の医療的使用も提供する。
【選択図】なし

10

20

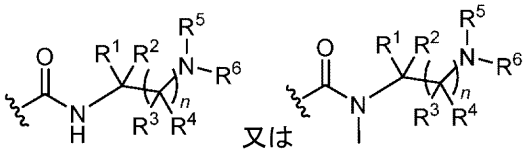
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩:
【化１】



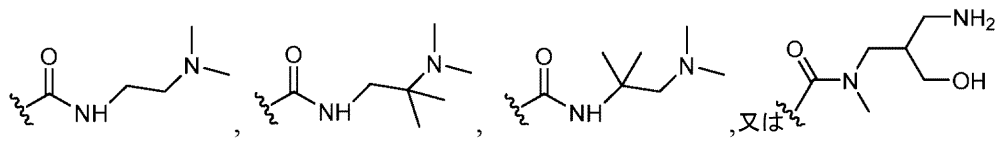
(I)

[式中、
X^1、X^2、及びX^3は、それぞれ独立して、CH、C-(アルキル)、又はNであり;
Y^1及びY^2は、それぞれ独立して、H又はハロゲンであり;
Y^3は、CN又はハロゲンであり;
Zは、$-C(O)NZ^1Z^2$、$-NHC(O)NZ^3Z^4$、$-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$、又は$-NZ^7Z^8$であり;
Z^1は、H又はアルキルであり;
Z^2は、場合により置換されたアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか;又は
Z^1及びZ^2は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、若しくは6員の複素環、若しくは場合により置換された複素二環を形成しており;
Z^3及びZ^4は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の複素環を形成しており;
Z^5及びZ^6は、それらが結合しているCと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の複素環を形成しており;
Z^7及びZ^8は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された5員若しくは6員の環状アミド、環状尿素、又は環状カルバメートを形成している]。
【請求項２】
X^1、X^2、及びX^3のうちの少なくとも1つがNである、請求項1に記載の化合物。
【請求項３】
Zが$-C(O)NZ^1Z^2$である、請求項1又は2に記載の化合物。
【請求項４】
Z^1がH又はCH_3である、請求項3に記載の化合物。
【請求項５】
Z^2が、置換されたアルキル又は置換されたアミノアルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Z^2が、置換された直鎖C_1-C_6アルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
Z^2が、置換された分岐鎖C_2-C_6アルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
Z^2が、アルキルアミノで置換されている、請求項5～7のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
Z^2が、メチルアミノ又はジメチルアミノで置換されている、請求項8に記載の化合物。

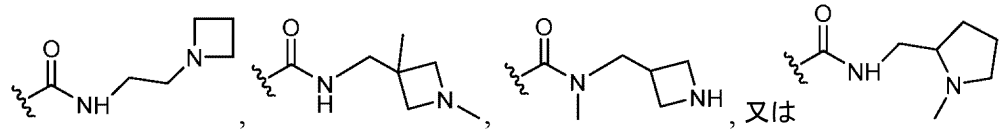
【請求項１０】
Z^2が、ヒドロキシアルキルで置換されている、請求項5～7のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Zが、
【化２】



であり;
nが、0、1又は2であり;
R^1、R^2、R^3、及びR^4が、出現する毎に独立して、H、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり;R^5及びR^6が、出現する毎に独立して、H又はアルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
R^1、R^2、R^3、及びR^4が、出現する毎に独立して、H又はCH_3であり;R^5及びR^6が、出現する毎にCH_3である、請求項11に記載の化合物。
【請求項１３】
R^1、R^2、R^3、及びR^4が、出現する毎にHであり;R^5及びR^6が、出現する毎にCH_3である、請求項11に記載の化合物。
【請求項１４】
Zが、
【化３】



である、請求項11に記載の化合物。
【請求項１５】
Z^2が、場合により置換されたヘテロシクロアルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルを含む、請求項15に記載の化合物。
【請求項１７】
アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルが、置換されている場合、アルキルで置換されている、請求項15又は16に記載の化合物。
【請求項１８】
Zが、
【化４】



である、請求項15に記載の化合物。
【請求項１９】

Z_2が、場合により置換されたシクロアルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

Z_2が、場合により置換されたシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項２１】

シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルが、置換されている場合、アルキルアミノで置換されている、請求項20に記載の化合物。

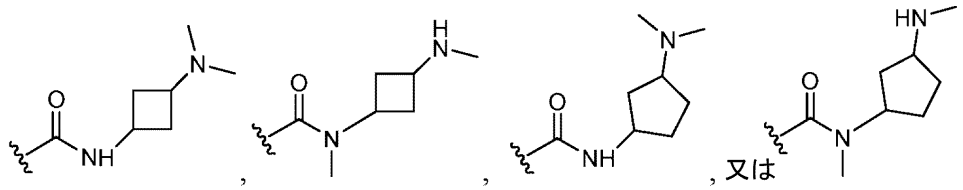
【請求項２２】

アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項21に記載の化合物。

【請求項２３】

Zが、

【化５】



である、請求項19に記載の化合物。

【請求項２４】

Z^2が、場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

Z^2が、場合により置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである、請求項24に記載の化合物。

【請求項２６】

アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルが、置換されている場合、アルキルで置換されている、請求項25に記載の化合物。

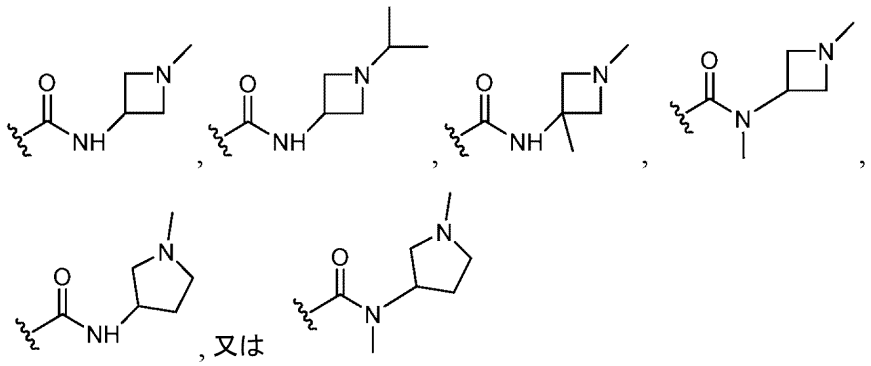
【請求項２７】

アルキルがメチル又はイソプロピルである、請求項26に記載の化合物。

【請求項２８】

Zが

【化６】

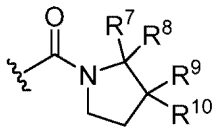


である、請求項24に記載の化合物。

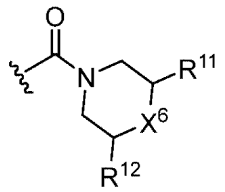
【請求項２９】

Z^1及びZ^2が、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の複素環を形成している、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】
Ｚが、
【化７】

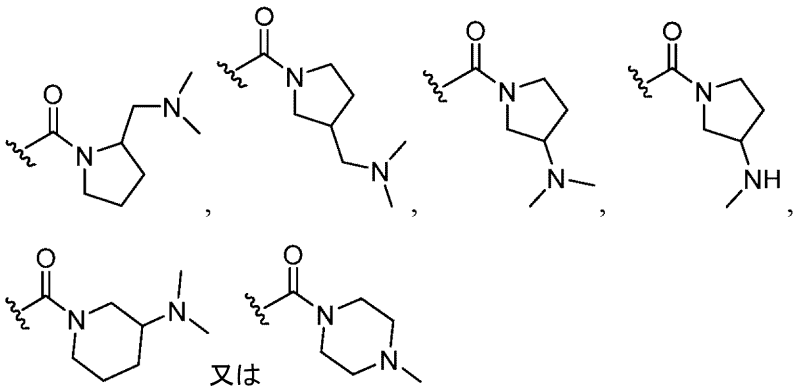


であり;
R^7及びR^8が、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;
R^9及びR^{10}が、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３１】
R^7及びR^8が、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;
R^9及びR^{10}が、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項３０又は３１に記載の化合物。
【請求項３３】
アルキルアミノアルキルが、メチルアミノアルキル又はジメチルアミノアルキルである、請求項３０又は３１に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｚが
【化８】



であり;
X^6がCH_2、ＮＨ、又はＮ(アルキル)であり;
R^{11}及びR^{12}が、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルであり;
X^6がＮＨ又はＮ(アルキル)である場合、R^{11}及びR^{12}は、ヒドロキシル、アミノ、又はアルキルアミノではない、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３５】
R^{11}及びR^{12}が、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３６】
アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項３４又は３５に記載の化合物。
【請求項３７】
アルキルアミノアルキルが、メチルアミノアルキル又はジメチルアミノアルキルである、請求項３４又は３５に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｚが、

【化９】

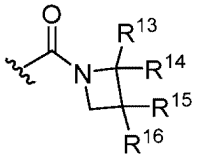


である、請求項30又は34に記載の化合物。

【請求項３９】

Zが、

【化１０】



であり;

R^{13}及びR^{14}が、それぞれ独立して、H、CN、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;

R^{15}及びR^{16}が、それぞれ独立して、H、CN、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、若しくはアルキルアミノアルキルであるか、又はR^{15}及びR^{16}が結び付いて、場合により置換された4員、5員、若しくは6員の窒素含有複素環を形成している、請求項29に記載の化合物。

【請求項４０】

R^{13}及びR^{14}が、それぞれ独立して、H、CN、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項４１】

R^{15}及びR^{16}が、それぞれ独立して、H、CN、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項39又は40に記載の化合物。

【請求項４２】

アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項40又は41に記載の化合物。

【請求項４３】

アルキルアミノアルキルが、メチルアミノアルキル又はジメチルアミノアルキルである、請求項40又は41に記載の化合物。

【請求項４４】

R^{13}及びR^{14}が、それぞれHであり;R^{15}及びR^{16}が結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の窒素含有複素環を形成している、請求項43に記載の化合物。

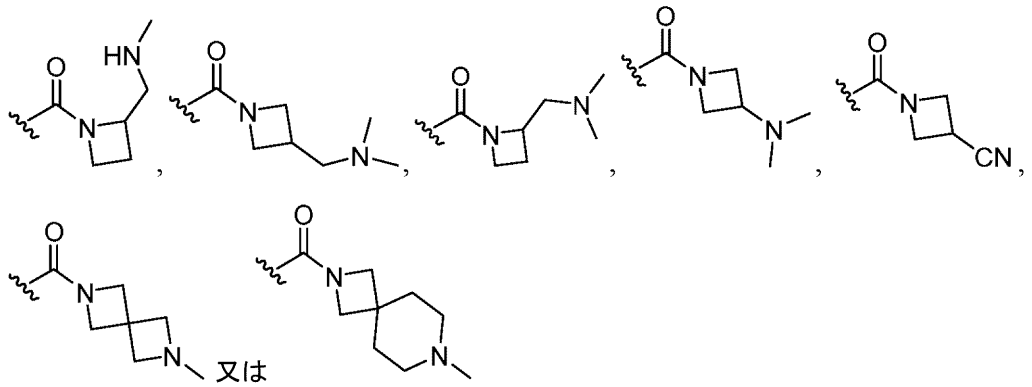
【請求項４５】

場合により置換された4員、5員、又は6員の窒素含有複素環が、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンである、請求項44に記載の化合物。

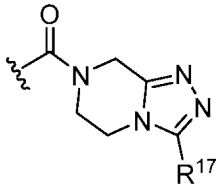
【請求項４６】

アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンが、置換されている場合、アルキルで置換されている、請求項45に記載の化合物。

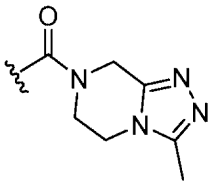
【請求項４７】
Ｚが、
【化１１】



である、請求項39に記載の化合物。
【請求項４８】
Z_1及びZ_2が、それらが結合しているＮと共に結び付いて、場合により置換された複素二環を形成している、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
Ｚが、
【化１２】

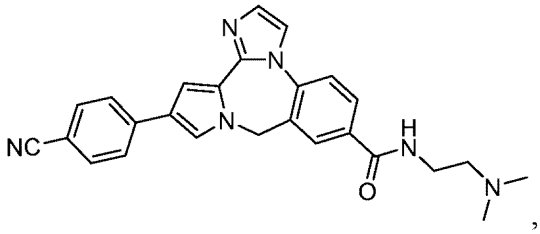
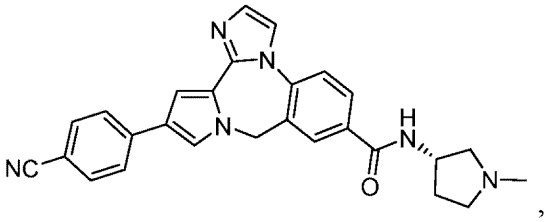
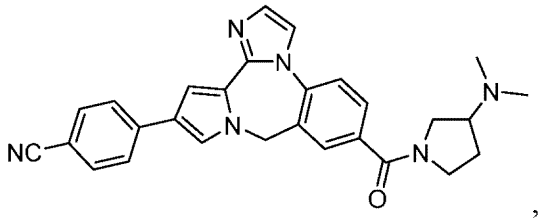
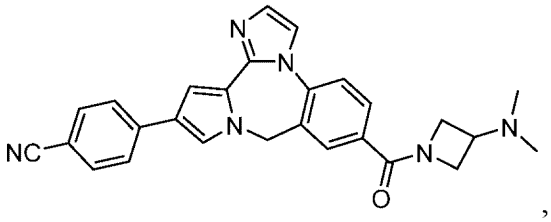
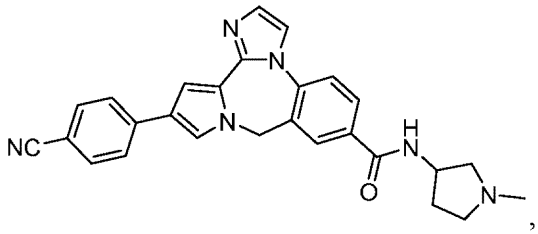
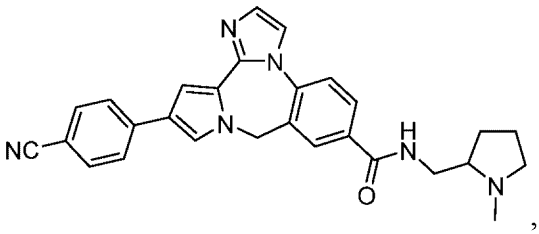


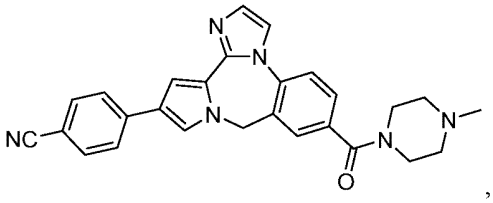
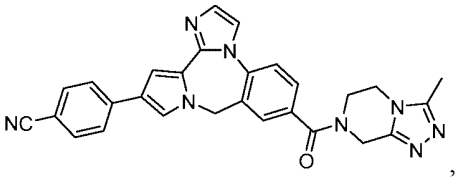
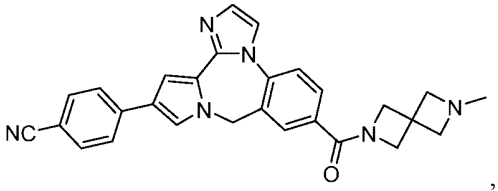
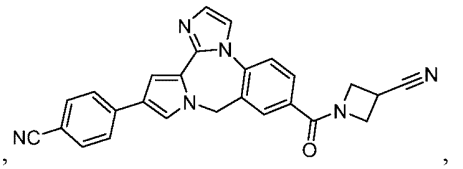
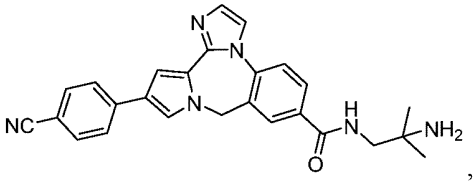
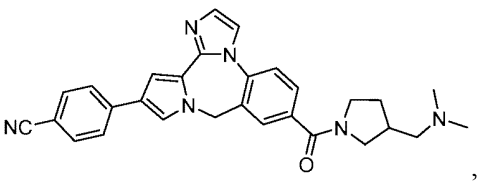
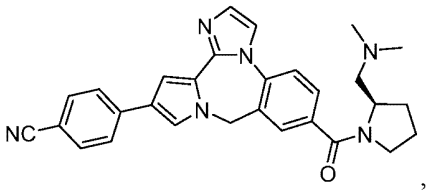
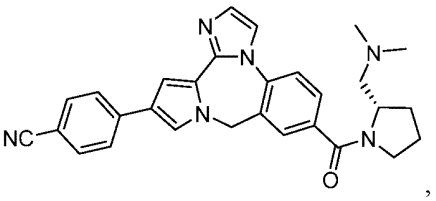
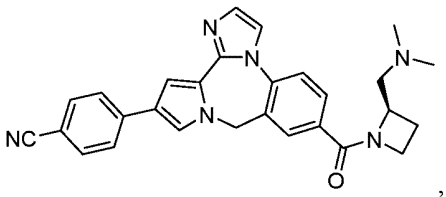
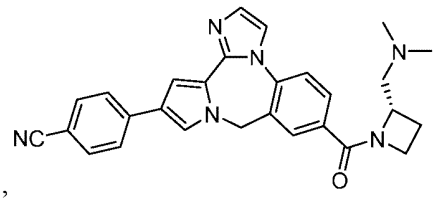
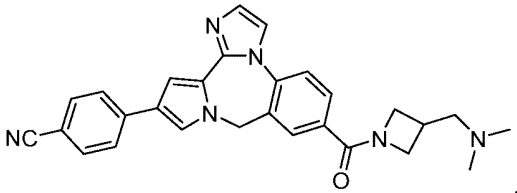
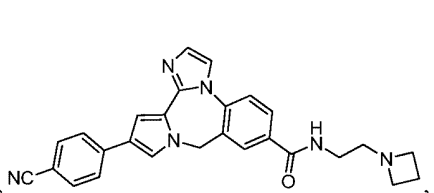
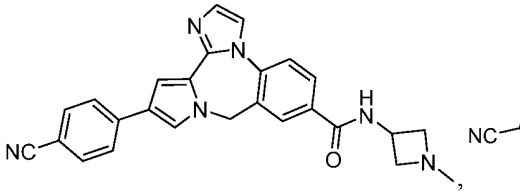
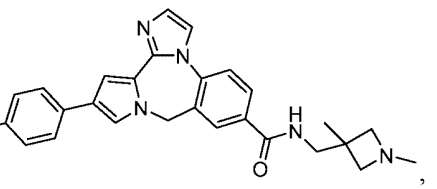
であり、
R^{17}がＨ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項48に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｚが、
【化１３】



である、請求項49に記載の化合物。
【請求項５１】

【化１４】


,

,

,

,

,

,

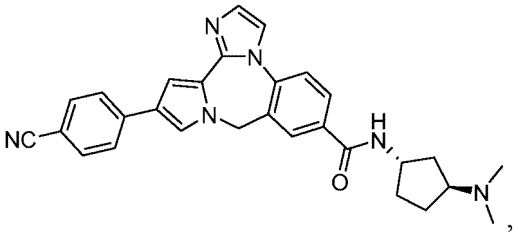
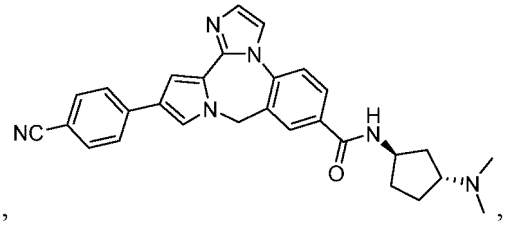
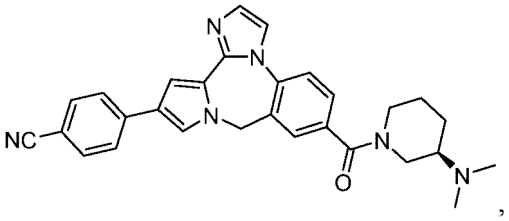
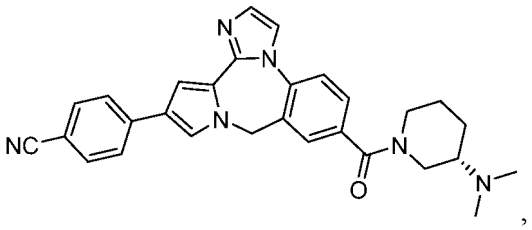
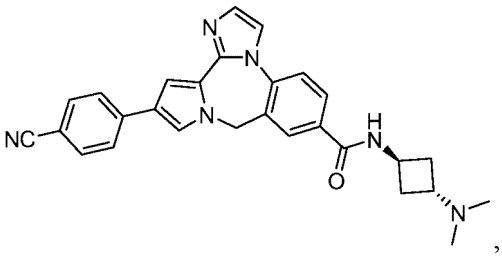
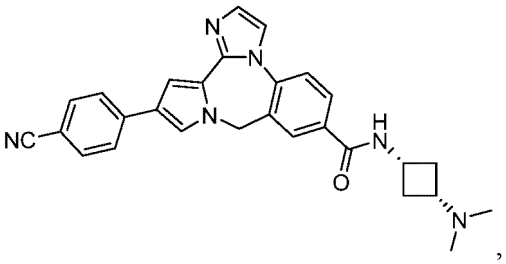
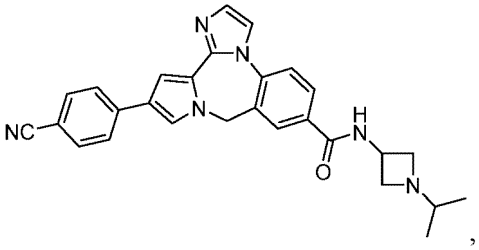
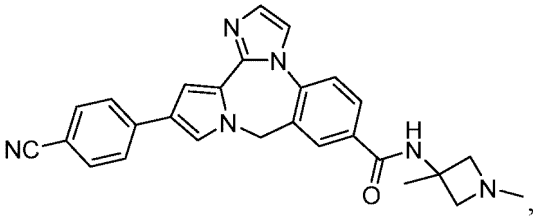
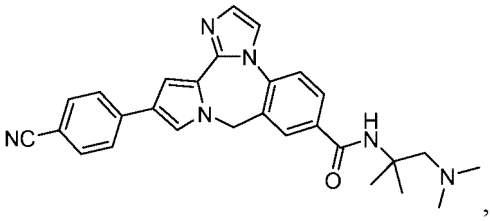
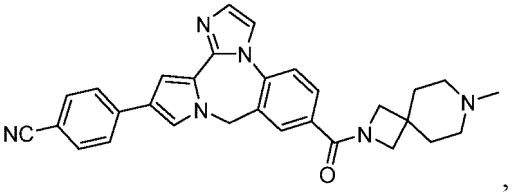
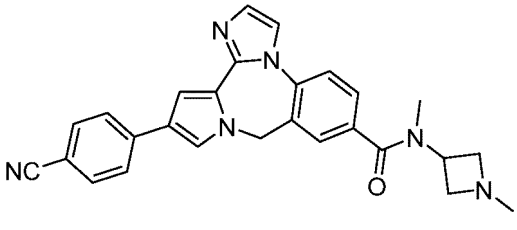
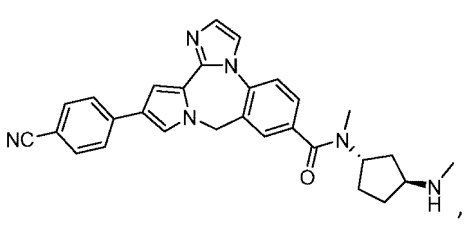

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

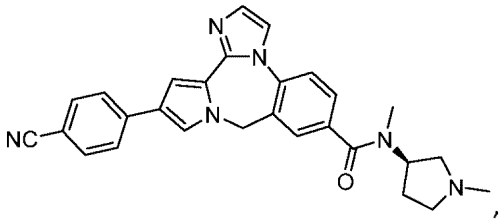
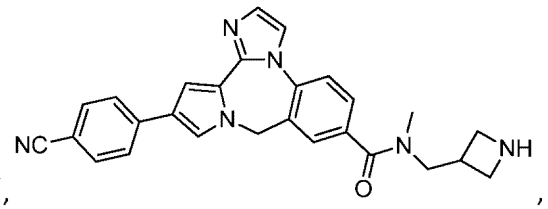
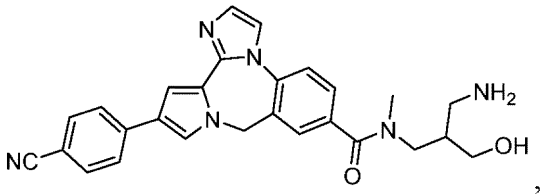
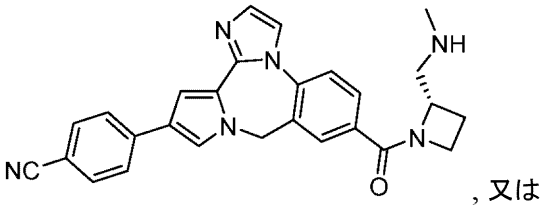
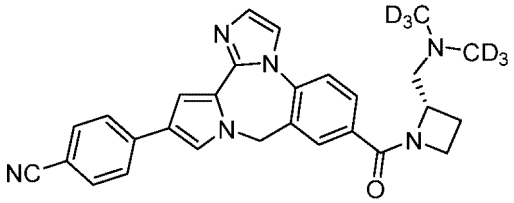
10

20

30

40

50

の構造を有する請求項1若しくは2に記載の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩。

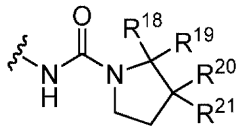
【請求項５２】

Zが-NHC(O)NZ^{3}Z^{4}であり、Z^{3}及びZ^{4}が、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された5員の複素環を形成している、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項５３】

Zが

【化１５】



であり;

R^{18}及びR^{19}が、それぞれ独立して、H、CN、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;

R^{20}及びR^{21}が、それぞれ独立して、H、CN、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項52に記載の化合物。

【請求項５４】

R^{20}及びR^{21}が、それぞれ独立して、H又はアルキルアミノである、請求項53に記載の化合物。

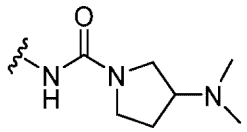
【請求項５５】

アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項53又は54に記載の化合物。

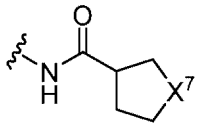
【請求項５６】

Zが、

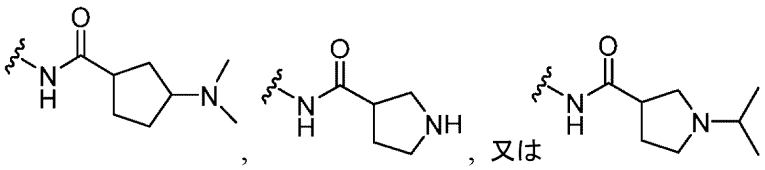
【化１６】



である、請求項53に記載の化合物。
【請求項５７】
Zが-NHC(O)C(HZ^{5}Z^6)であり;Z^{5}及びZ^{6}が、それらが結合しているCと共に結び付いて、場合により置換された5員の複素環を形成している、請求項1又は2に記載の化合物。
【請求項５８】
Zが
【化１７】

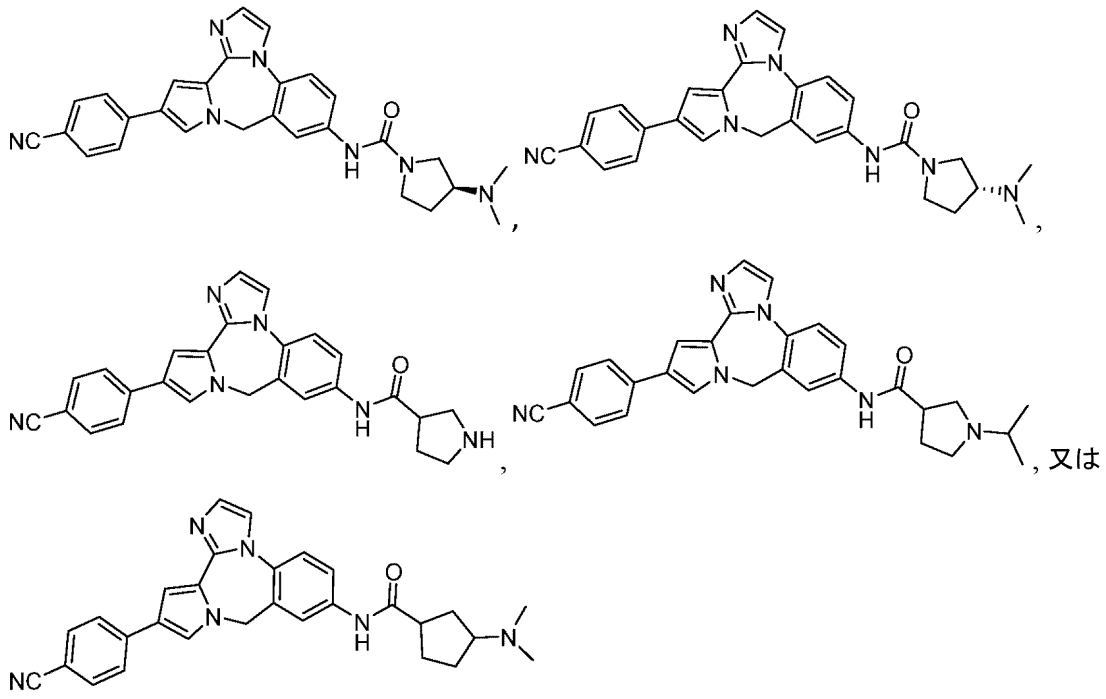


であり;
X^{7}が、CHR^{22}又はNR^{23}であり;
R^{22}が、H、CN、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルであり;
R^{23}が、H、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである、請求項57に記載の化合物。
【請求項５９】
X^{7}がCHR^{22}であり;R^{22}がアルキルアミノである、請求項58に記載の化合物。
【請求項６０】
アルキルアミノが、メチルアミノ又はジメチルアミノである、請求項59に記載の化合物。
【請求項６１】
X^{7}がNR^{23}であり;R^{23}がH又はアルキルである、請求項58に記載の化合物。
【請求項６２】
Zが、
【化１８】



である、請求項52又は58に記載の化合物。
【請求項６３】

【化１９】



の構造を有する請求項1若しくは2に記載の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項６４】

Zが-NZ^{7}Z^{8}である、請求項1又は2に記載の化合物。

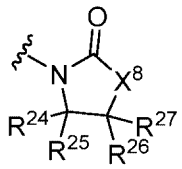
【請求項６５】

Z^{7}及びZ^{8}が、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された5員若しくは6員の環状アミド、環状尿素、又は環状カルバメートを形成している、請求項64に記載の化合物。

【請求項６６】

Zが

【化２０】



であり;

X^{8}が、CR^{28}R^{29}、NR^{30}又はOであり;

R^{24}及びR^{26}が、それぞれ独立して、H又はアルキルであり;

R^{25}が、H、又は場合により置換されたアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクリルであり;

R^{27}が、H、又は場合により置換されたアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクリルであり;

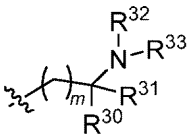
R^{28}及びR^{29}が、それぞれ独立して、H、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルであり;

R^{30}が、H、アルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり;

X^{8}がNR^{30}又はOである場合、R^{30}は、アミノ、又はアルキルアミノではない、請求項65に記載の化合物。

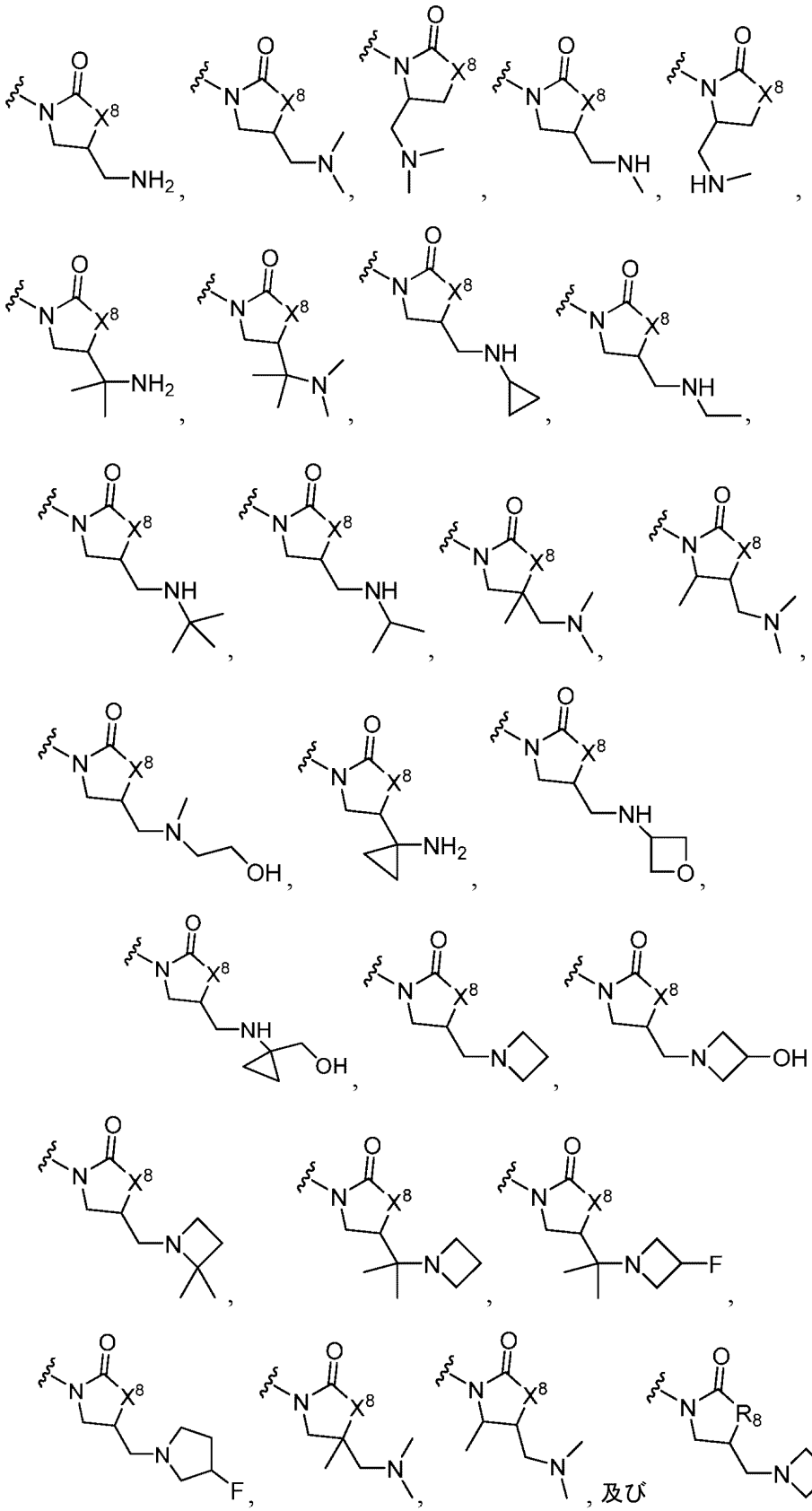
【請求項６７】

X^8が、NH又は$N\text{-}CH_3$である、請求項66に記載の化合物。
【請求項６８】
X^8がCH_2である、請求項66に記載の化合物。
【請求項６９】
X^8がOである、請求項66に記載の化合物。
【請求項７０】
R^{25}及びR^{27}の一方がHであり、R^{25}及びR^{27}の他方が、
【化２１】



であり;
mが、0、1又は2であり;
R^{30}及びR^{31}が、それぞれ独立して、H若しくはアルキルであるか、又はR^{30}及びR^{31}が、それらが結合しているCと共に、炭素環を形成しており;
R^{32}及びR^{33}が、それぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、若しくは場合により置換されたヘテロシクリルであるか、又はそれらが結合しているNと共に、場合により置換された複素環を形成している、請求項66～69のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７１】
R^{30}及びR^{31}が、それぞれHである、請求項70に記載の化合物。
【請求項７２】
R^{30}及びR^{31}が、それぞれアルキルである、請求項70に記載の化合物。
【請求項７３】
R^{32}及びR^{33}が、それぞれHである、請求項70～72のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】
R^{32}及びR^{33}が、それぞれアルキルである、請求項70～72のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７５】
R^{32}がH又はCH_3であり;R^{33}が、アルキル、ヒドロキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項70～72のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
場合により置換されたシクロアルキルが、シクロプロピル又はシクロブチルである、請求項75に記載の化合物。
【請求項７７】
場合により置換されたヘテロシクリルが、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである、請求項75に記載の化合物。
【請求項７８】
シクロアルキル又はヘテロシクリルが、置換されている場合、ハロ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はカルバメートで置換されている、請求項76又は77に記載の化合物。
【請求項７９】
R^{32}及びR^{33}が結び付いて、場合により置換されたアゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンを形成している、請求項70～72のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８０】
アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルが、置換されている場合、ハロ、アルキル、又はヒドロキシルで置換されている、請求項79に記載の化合物。

【請求項８１】
Ｚが、
【化２２】



及び

である、請求項70に記載の化合物。

【請求項８２】

R^{25}の1つがHであり、R^{27}が、アミノ又は場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項70～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８３】

場合により置換されたヘテロシクリルが、場合により置換されたオキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はオキサゾリジノニルである、請求項82に記載の化合物。

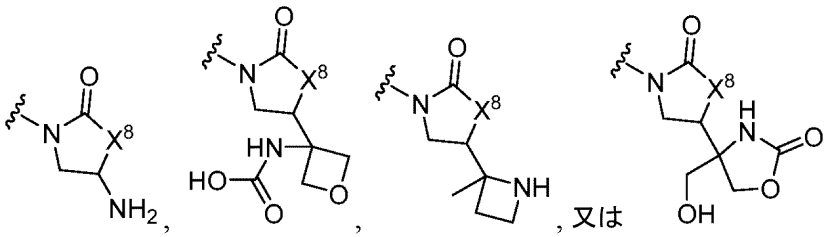
【請求項８４】

オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はオキサゾリジノニルが、置換されている場合、アルキル、ヒドロキシアルキル、又はカルバメートで置換されている、請求項83に記載の化合物。

【請求項８５】

Zが、

【化２３】

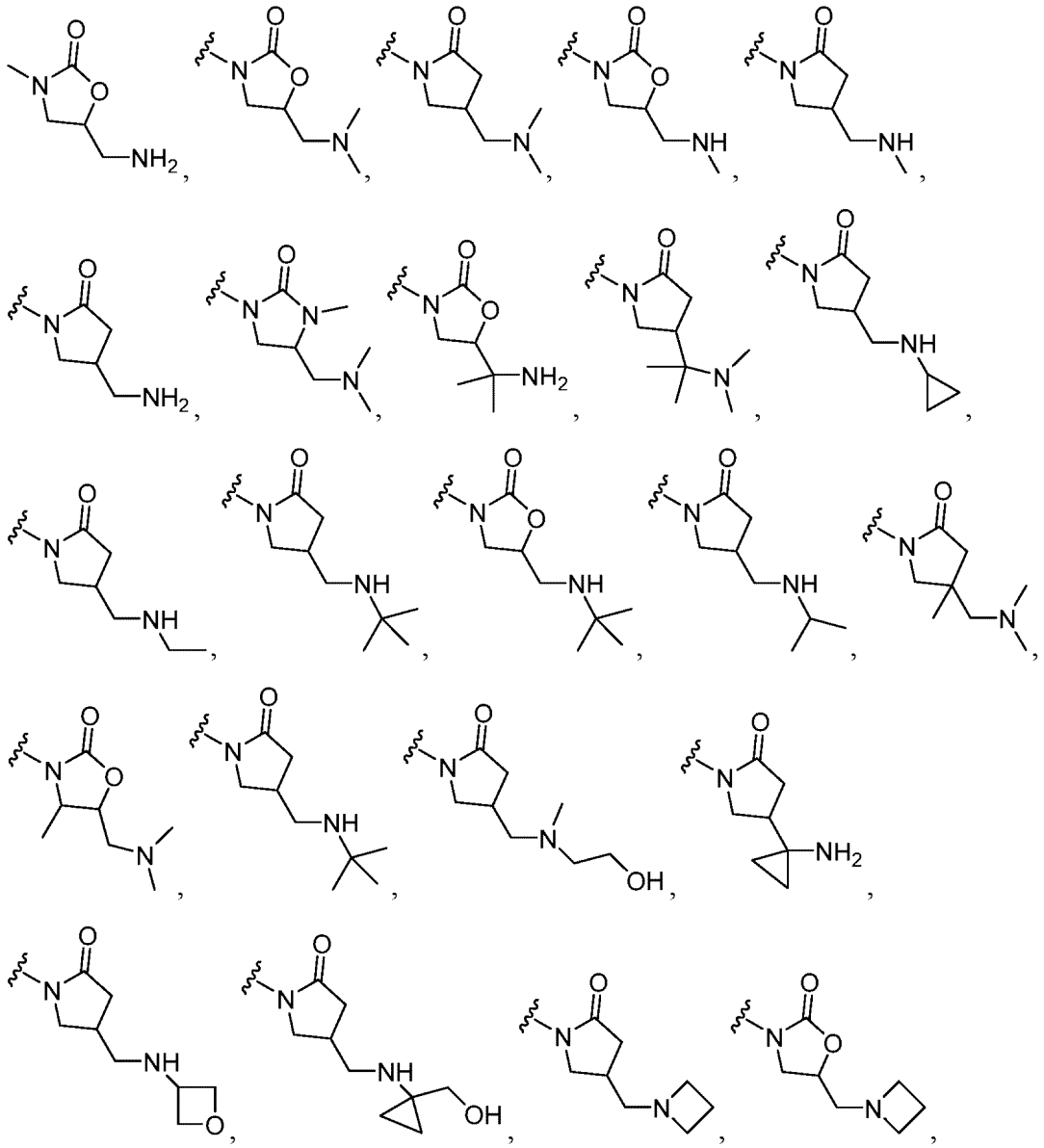


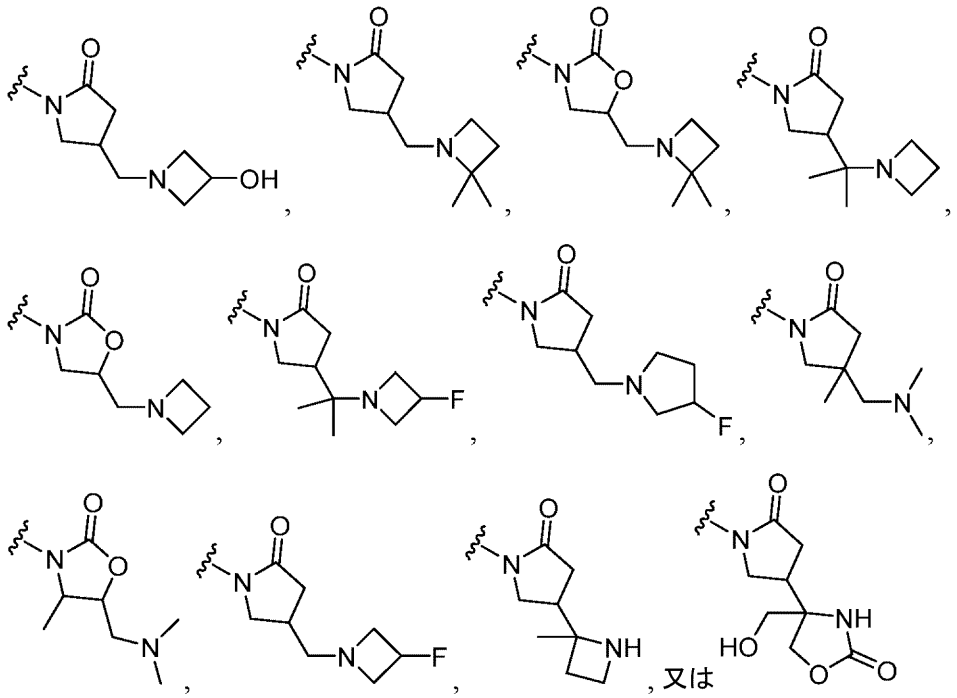
である、請求項82に記載の化合物。

【請求項８６】

Zが、

【化２４】





である、請求項66に記載の化合物。

【請求項８７】

X^8が$CR^{28}R^{29}$であり;R^{28}及びR^{29}が、それぞれ独立して、H、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルであり;R^{30}が、アルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリルである、請求項66に記載の化合物。

【請求項８８】

R^{24}、R^{25}、R^{26}、及びR^{27}が、それぞれHである、請求項87に記載の化合物。

【請求項８９】

R^{28}及びR^{29}の一方がH又はCH_3であり、R^{28}及びR^{29}の他方が、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルである、請求項86又は87に記載の化合物。

【請求項９０】

アルキルアミノアルキルが、置換されている場合、ヒドロキシルで置換されている、請求項89に記載の化合物。

【請求項９１】

X^8がNR^{30}であり;R^{30}が、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリルである、請求項86又は87に記載の化合物。

【請求項９２】

場合により置換されたシクロアルキルが、シクロプロピル又はシクロブチルである、請求項90に記載の化合物。

【請求項９３】

シクロプロピル又はシクロブチルが、置換されている場合、アルキルアミノで置換されている、請求項91に記載の化合物。

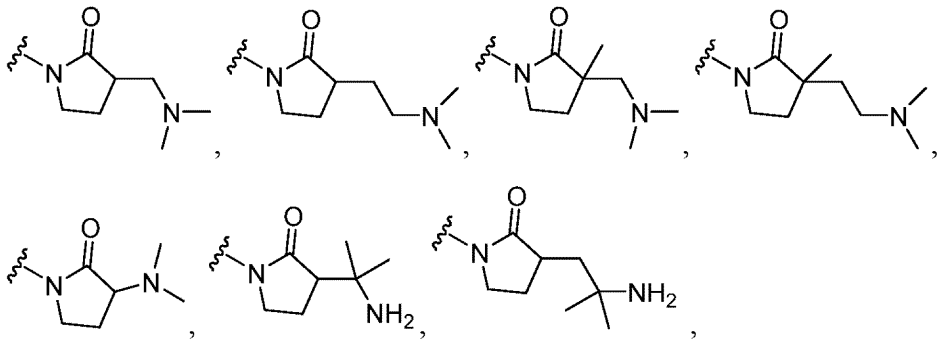
【請求項９４】

場合により置換されたヘテロシクリルが、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである、請求項91に記載の化合物。

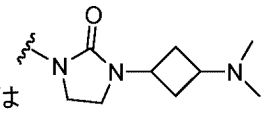
【請求項９５】

オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルが、置換されている場合、アルキルで置換されている、請求項94に記載の化合物。

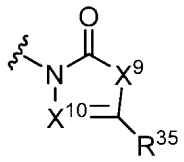
【請求項９６】
Ｚが、
【化２５】



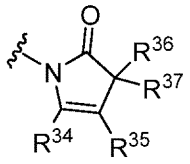
又は



である、請求項87に記載の化合物。
【請求項９７】
Ｚが
【化２６】

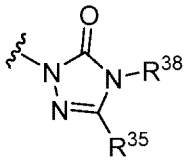


であり;
X^9が$CR^{36}R^{37}$又はNR^{38}であり;
X^{10}がN又はCR^{34}であり;
R^{34}及びR^{35}が、それぞれ独立して、H又は場合により置換されたアルキルであり;
R^{36}及びR^{37}が、それぞれ独立して、H、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリルであり;
R^{38}が、アルキル、アミノアルキル又はアルキルアミノアルキルである、
請求項65に記載の化合物。
【請求項９８】
Ｚが、
【化２７】

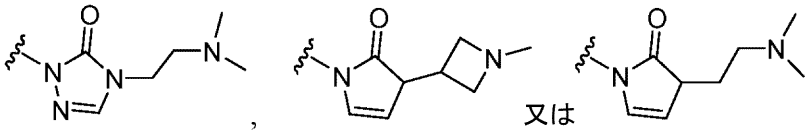


である、請求項97に記載の化合物。
【請求項９９】

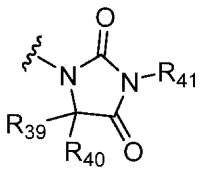
R^{36}及びR^{37}の一方がH又はアルキルであり、R^{36}及びR^{37}の他方が、アルキルアミノアルキル又は場合により置換されたヘテロシクリルである、請求項98に記載の化合物。
【請求項１００】
場合により置換されたヘテロシクリルが、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである、請求項99に記載の化合物。
【請求項１０１】
オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルが、置換されている場合、アルキルで置換されている、請求項99に記載の化合物。
【請求項１０２】
Zが、
【化２８】



である、請求項97に記載の化合物。
【請求項１０３】
R^{38}が、アルキルアミノアルキルである、請求項102に記載の化合物。
【請求項１０４】
Zが、
【化２９】

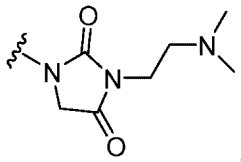
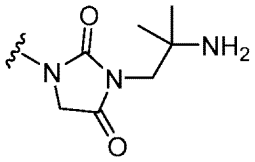
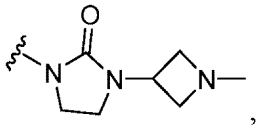
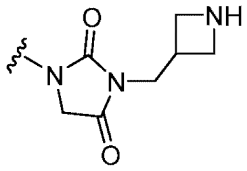
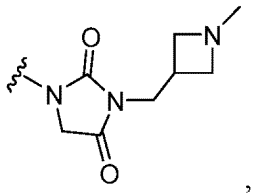
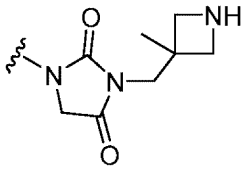
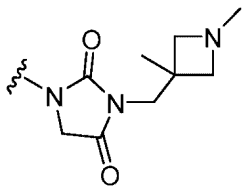


である、請求項97に記載の化合物。
【請求項１０５】
Zが、
【化３０】

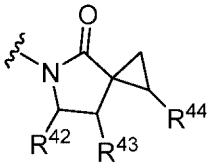
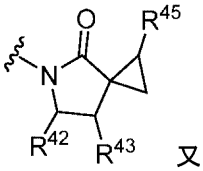
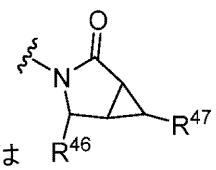


であり;
R^{39}及びR^{40}が、それぞれ独立して、H又は場合により置換されたアルキルであり;
R^{41}が、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリル若しくはヘテロシクロアルキルである、請求項65に記載の化合物。
【請求項１０６】
R^{41}が、アミノアルキル又はアルキルアミノアルキルである、請求項105に記載の化合物。
【請求項１０７】
R^{41}が、場合により置換されたヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキルである、請求項105に記載の化合物。
【請求項１０８】
ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキル置換アルキルが、置換されている場合、アル

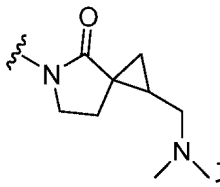
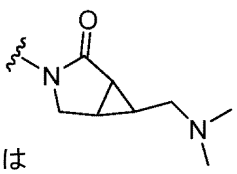
キルで置換されている、請求項107に記載の化合物。
【請求項１０９】
Zが、
【化３１】


,

,

,

,

,

,又は


である、請求項105に記載の化合物。
【請求項１１０】
Zが、
【化３２】

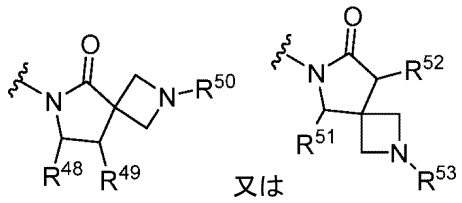

,

又は


であり;
R^{42}、R^{43}、及びR^{46}が、それぞれ独立して、H又は場合により置換されたアルキルであり;
R^{44}、R^{45}、及びR^{47}が、それぞれ独立して、H、アルキルアミノ、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである、請求項65に記載の化合物。
【請求項１１１】
R^{42}、R^{43}、及びR^{46}が、それぞれHである、請求項110に記載の化合物。
【請求項１１２】
R^{44}、R^{45}、及びR^{47}が、それぞれアルキルアミノアルキルである、請求項110又は111に記載の化合物。
【請求項１１３】
Zが、
【化３３】

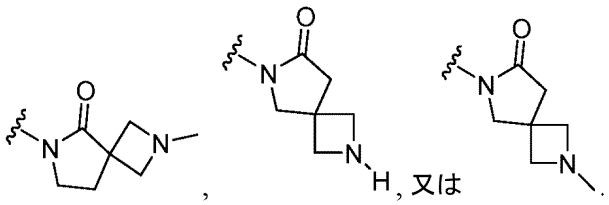

又は


である、請求項110に記載の化合物。

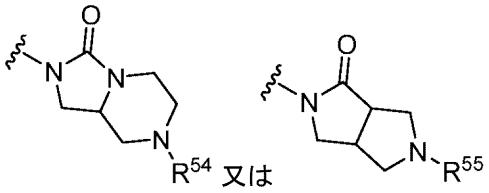
【請求項１１４】
Ｚが、
【化３４】



であり;
R^{48}、R^{49}、R^{51}、及びR^{52}が、それぞれ独立して、Ｈ又は場合により置換されたアルキルであり;
R^{50}及びR^{53}が、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである、請求項６５に記載の化合物。
【請求項１１５】
R^{48}、R^{49}、R^{51}、及びR^{52}が、それぞれＨである、請求項１１４に記載の化合物。
【請求項１１６】
R^{50}及びR^{53}が、それぞれアルキルである、請求項１１４又は１１５に記載の化合物。
【請求項１１７】
Ｚが、
【化３５】

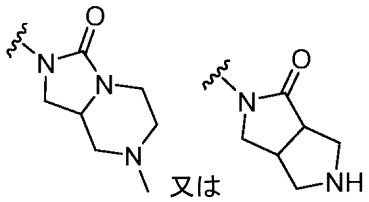


である、請求項１１３に記載の化合物。
【請求項１１８】
Ｚが、
【化３６】



であり;
R^{54}及びR^{55}が、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである、請求項６５に記載の化合物。
【請求項１１９】
R^{54}及びR^{55}が、それぞれアルキルである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２０】
Ｚが、

【化３７】

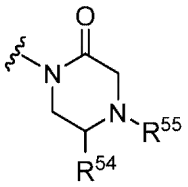


である、請求項１１８に記載の化合物。

【請求項１２１】

Ｚが、

【化３８】



であり;

R^{54}が、Ｈ、又は場合により置換されたアルキル若しくはヒドロキシアルキルであり;

R^{55}が、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又はシクロアルキルである、請求項６５に記載の化合物。

【請求項１２２】

R^{54}が、Ｈ又はヒドロキシアルキルである、請求項１２１に記載の化合物。

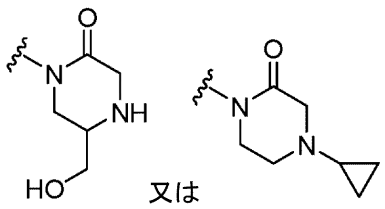
【請求項１２３】

R^{55}が、Ｈ又はシクロアルキルである、請求項１２１又は１２２に記載の化合物。

【請求項１２４】

Ｚが、

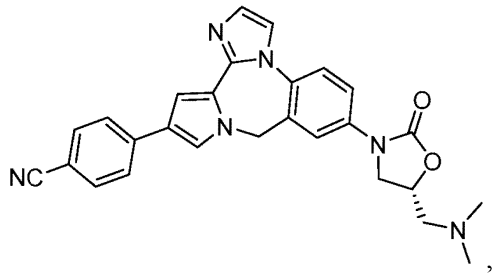
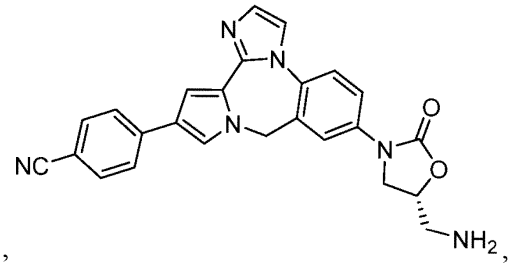
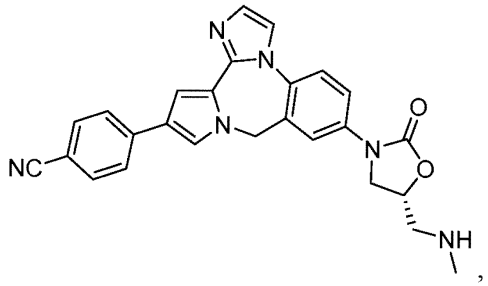
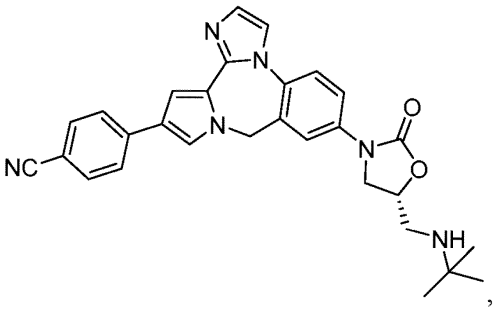
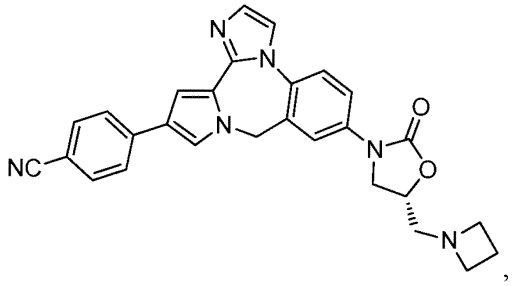
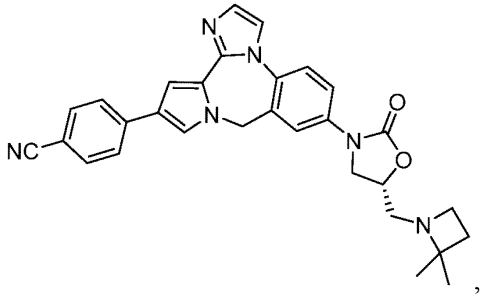
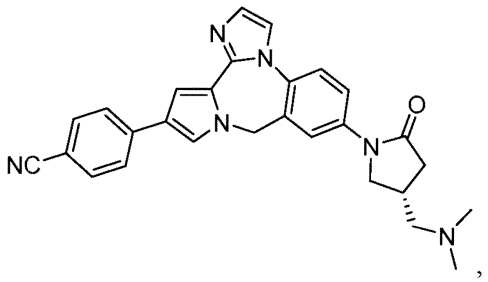
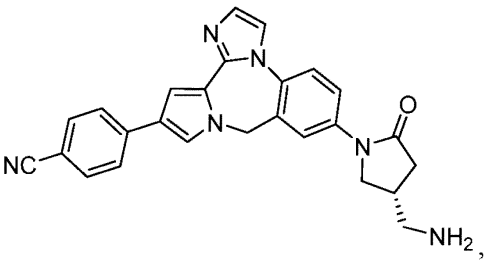
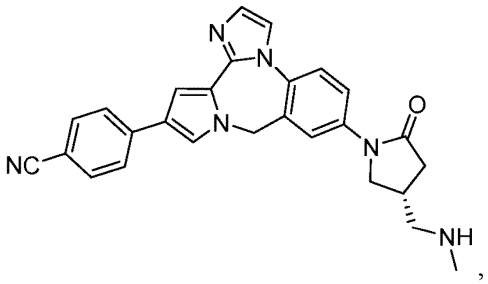
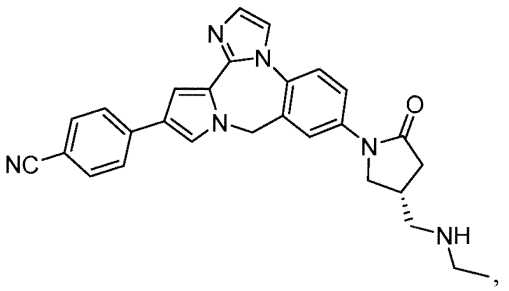
【化３９】



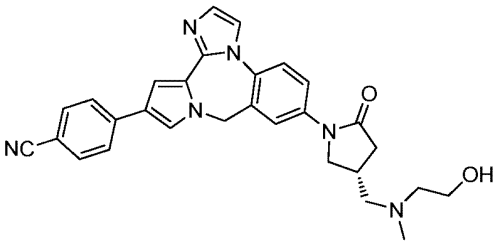
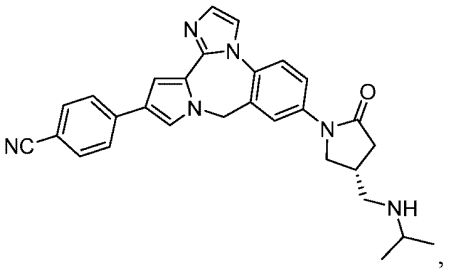
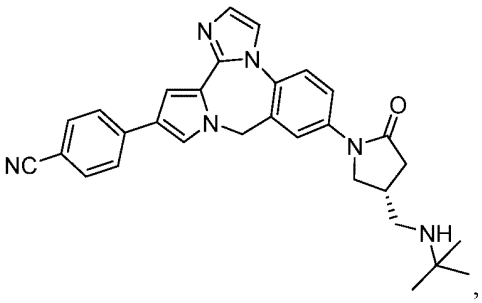
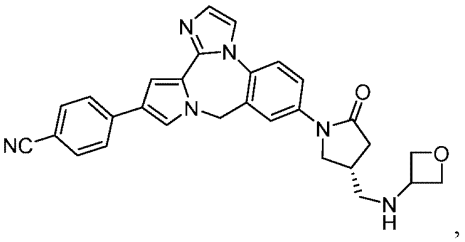
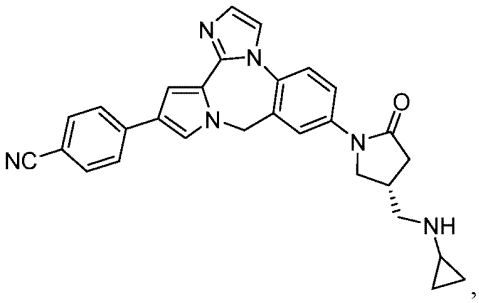
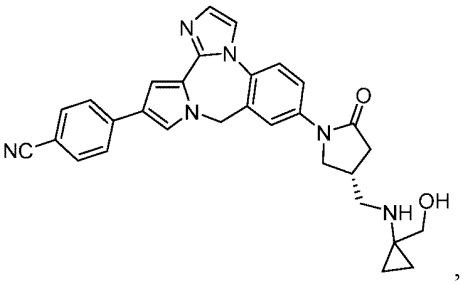
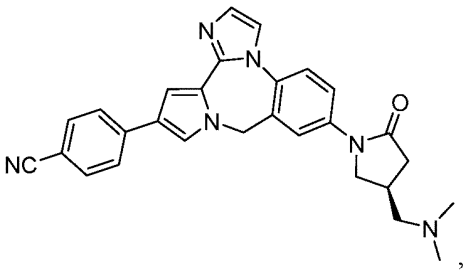
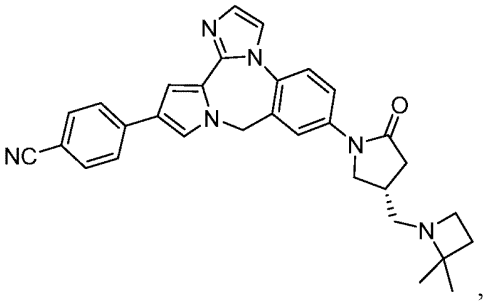
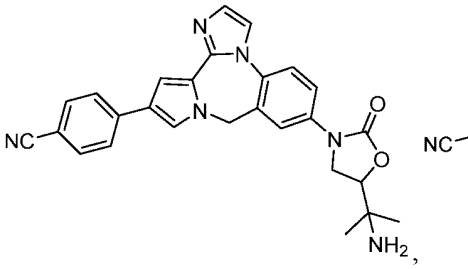
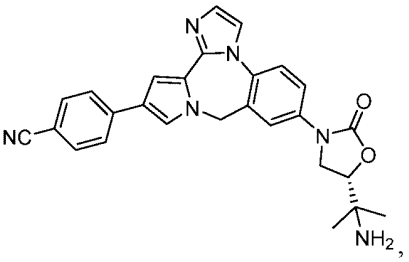
である、請求項１２１に記載の化合物。

【請求項１２５】

【化４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

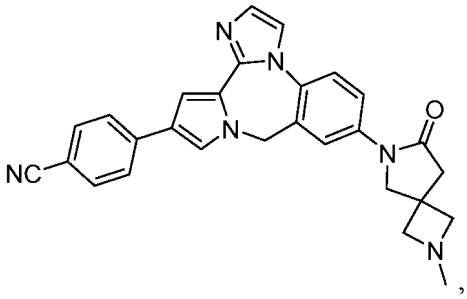
10

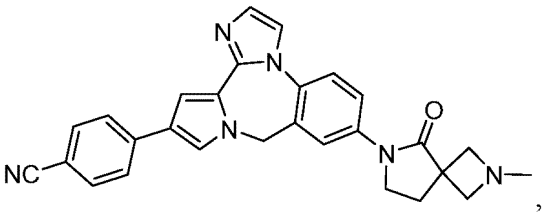
20

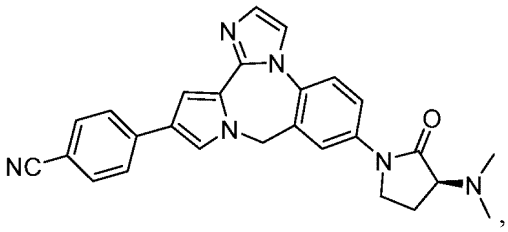
30

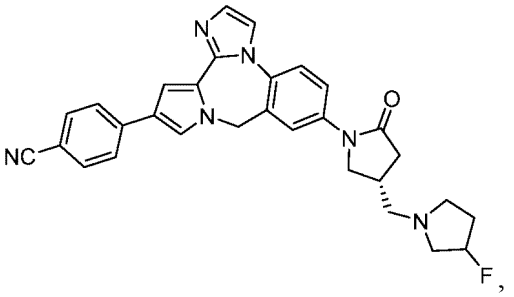
40

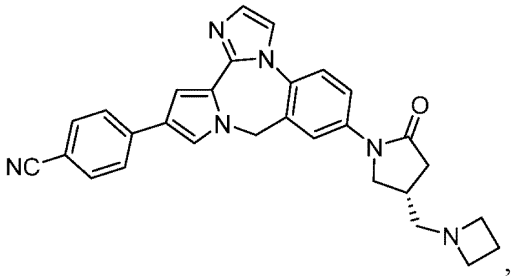
50

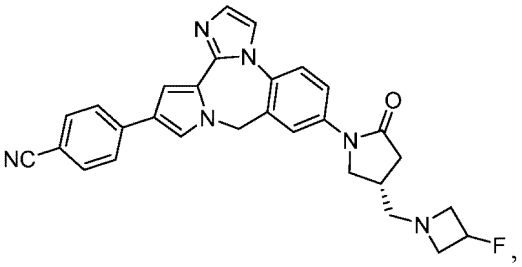


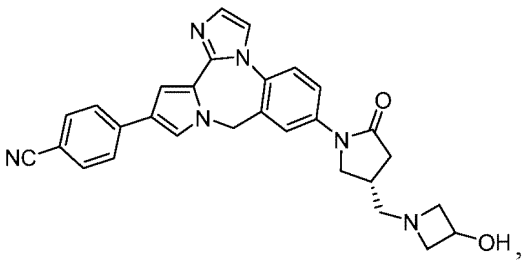


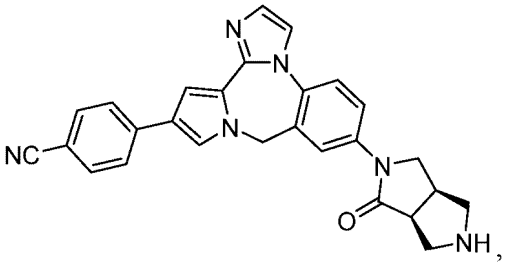


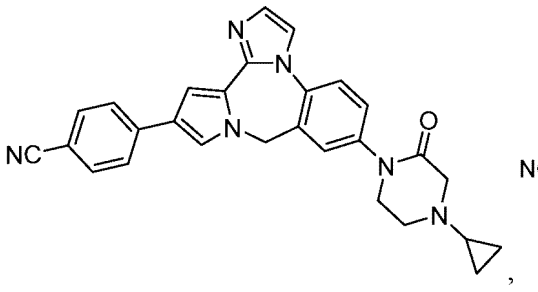


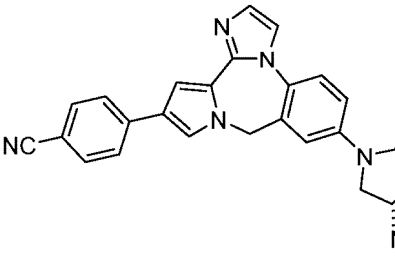


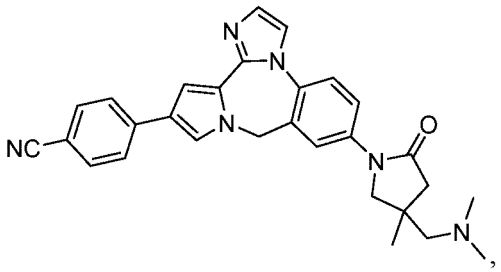
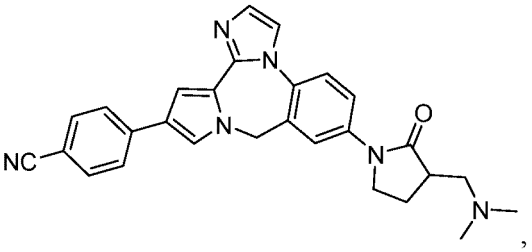
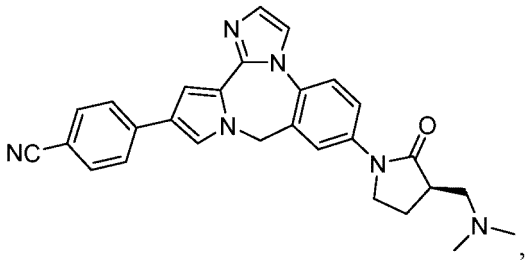
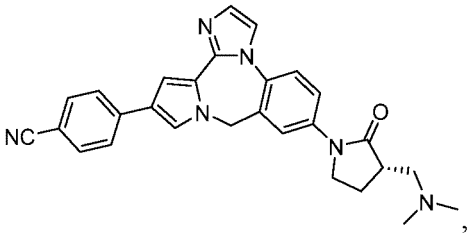
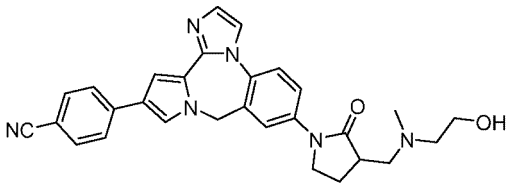
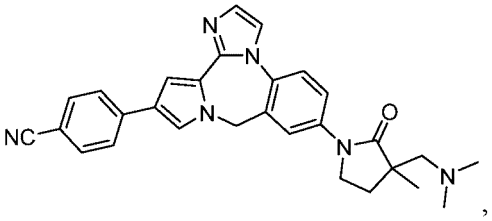
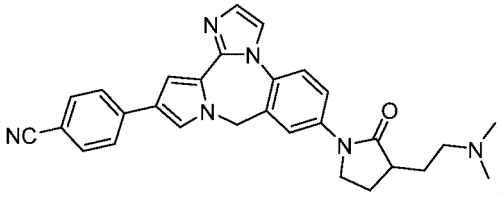
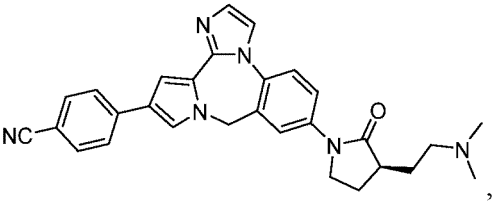
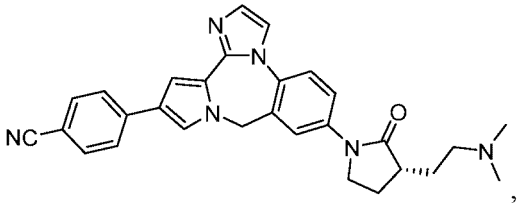
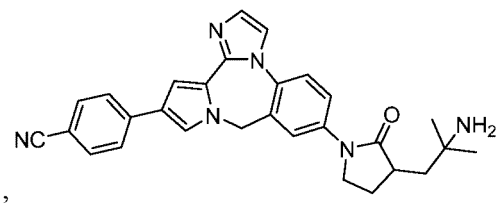




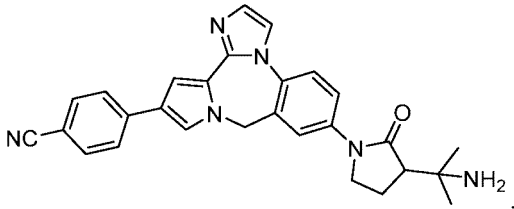
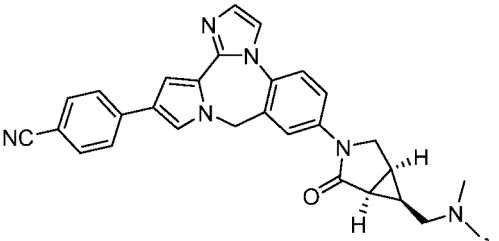







,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

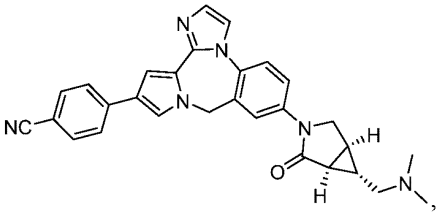
,

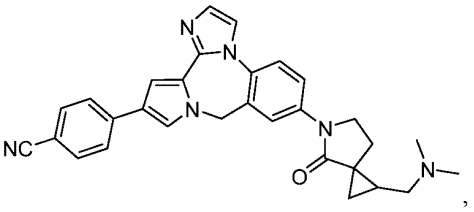
,

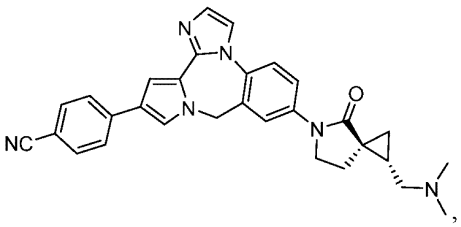
,

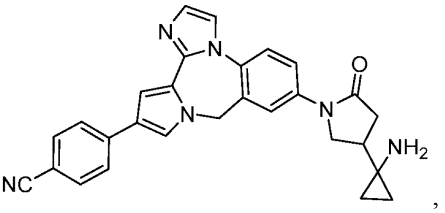
,

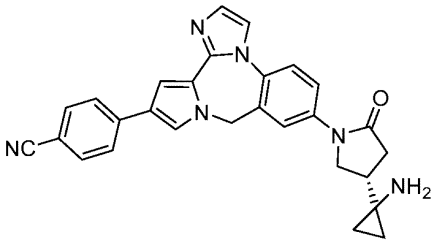
,

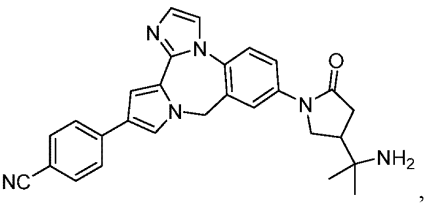


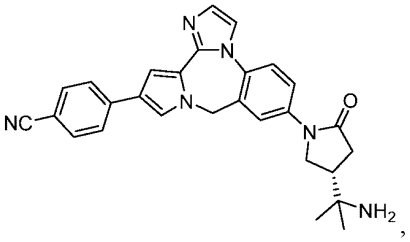


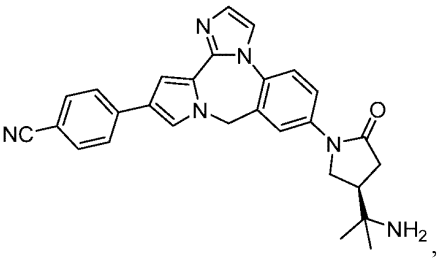


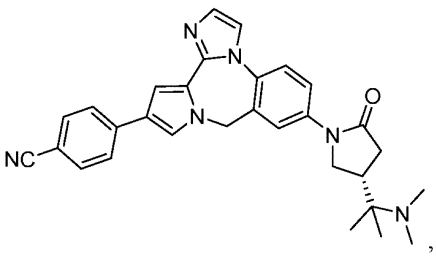


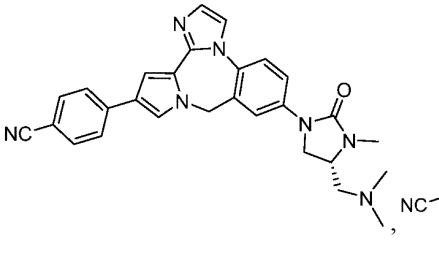


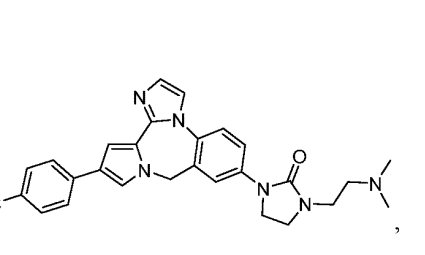


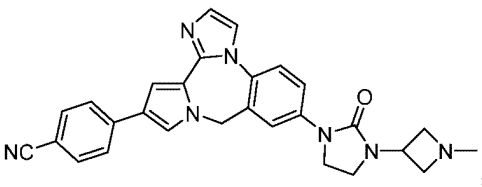
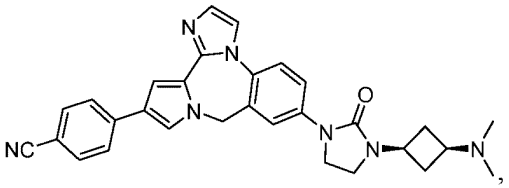
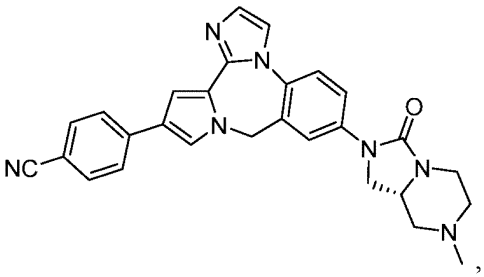


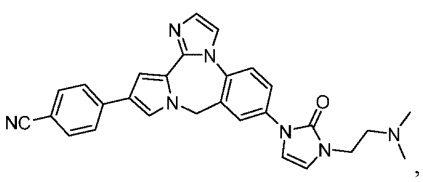
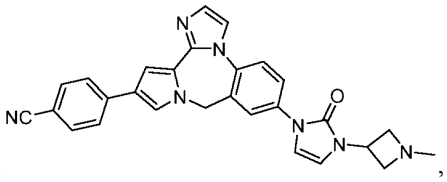
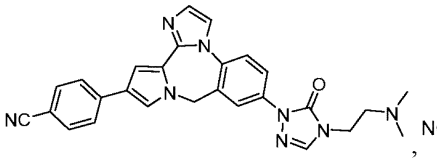


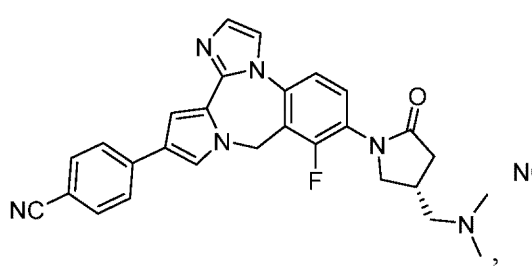
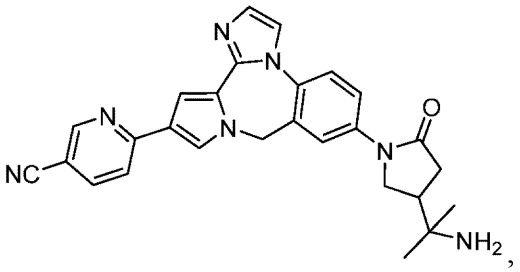
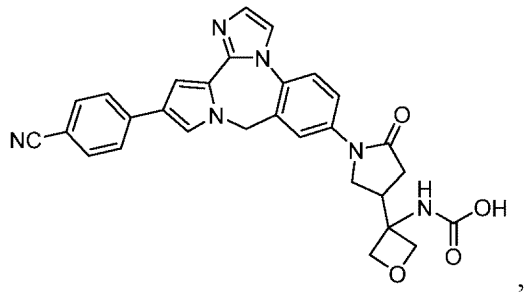
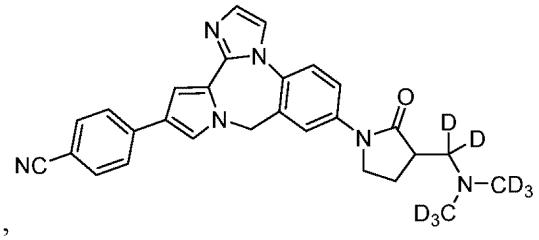
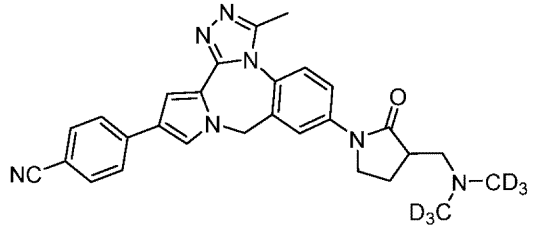







,

,

,


,

,

,

の構造を有する請求項1若しくは2に記載の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項１２６】

請求項1～125のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項１２７】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ-2(MK2)に関連する障害を処置又は予防する方法であって、対象に請求項1～125のいずれか一項に記載の化合物又は請求項126に記載の医薬組成物を投与し、それにより対象におけるMK2に関連する障害を処置又は予防することを含む、方法。

【請求項１２８】

MK2に関連する障害が、炎症性障害である、請求項127に記載の方法。

【請求項１２９】

MK2に関連する障害が、がんである、請求項127に記載の方法。

【請求項１３０】

がんが、KRAS又はBRAF依存性がんである、請求項129に記載の方法。

【請求項１３１】

1つ以上の付加的な化学療法剤又は併用療法を併せて投与することを更に含む、請求項129又は130に記載の方法。

【請求項１３２】

付加的な化学療法剤が、CHK1阻害剤又はアルキル化剤である、請求項131に記載の方法。

【請求項１３３】

CHK1阻害剤が、PF477736又はLY2603618である、請求項132に記載の方法。

【請求項１３４】

アルキル化剤が、シスプラチンである、請求項132に記載の方法。

【請求項１３５】

がん細胞の増殖を阻害する方法であって、がん細胞を請求項1～125のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。
【請求項１３６】
細胞中のMK2活性を阻害する方法であって、細胞を請求項125のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。
【請求項１３７】
代謝障害を処置又は予防する方法であって、対象に請求項1～125のいずれか一項に記載の化合物又は請求項126に記載の医薬組成物を投与し、それにより対象における代謝障害を処置又は予防することを含む、方法。
【請求項１３８】
代謝障害が、糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、又は代謝症候群である、請求項137に記載の方法。
【請求項１３９】
糖尿病が、I型、II型、又は妊娠糖尿病である、請求項138に記載の方法。
【請求項１４０】
処置又は予防が、対象におけるグリコーゲン分解又は糖新生に影響を及ぼす、請求項137～139のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４１】
処置又は予防が、対象における肝グルコース産生、高血糖、脂肪肝、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性に関連する炎症、インスリン抵抗性に関連する脂質異常、又はこれらの任意の組み合わせを低減する、請求項137～140のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４２】
1つ以上の付加的な抗糖尿病剤を併せて投与することを更に含む、請求項137～141のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４３】
1つ以上の付加的な抗糖尿病剤が、メトホルミンを含む、請求項142に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、2021年1月11日に出願されたPCT国際出願PCT/CN第21/71062号の優先権の利益を主張し、それによりその全容が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(p38MAPK)は、炎症性応答、細胞分裂及び細胞分化、アポトーシス、並びに細胞運動性をもたらす、ある範囲の細胞外シグナルを伝達する。p38MAPKは、初期には、抗炎症性治療法のための理想的な標的であると考えられていた。しかしながら、臨床相における化学的に異なる十数個の化合物の失敗により、p38MAPKは、好ましくない治療標的である可能性が示唆されている。これらの化合物の多くは、様々な程度で肝毒性であり、数週間内に発生する抗炎症性効果に耐性があることが見出された。結果的には、p38MAPKは60を超える基質に対する活性を制御するため、望まれない副作用に起因する臨床試験における失敗はおそらく予想外のことではない。
【０００３】
p38MAPKの下流基質の1つは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ-2(MAPKAPK又はMK2)である。いくつかある役割の中でも特に、MK2は、腫瘍壊死因子α及び他のサイトカインの生合成を制御する。加えて、MK2は、DNA損傷後に活性化され、細胞周期停止をもたらし、結果的に細胞は、DNAを修復し増殖し続ける能力を有する。MK2はまた、がん進行の卓越したバイオマーカーである熱ショック27(Hsp27)をリン酸化する。したがって、MK2は有望な抗炎症性標的及び抗がん性標

的として働き、更に上流の標的(すなわち、ｐ３８ＭＡＰＫ)に影響を及ぼす望まれない副作用を伴うことなく、化学療法の有効性を改善し得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

したがって、ＭＫ２を阻害し有用な治療法であり得る新規な化合物を発見し、開発するという継続的な必要性が存在する。

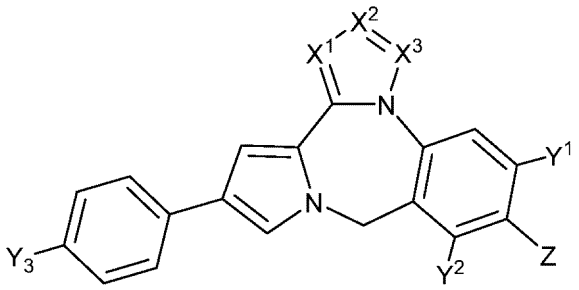
【課題を解決するための手段】

【０００５】

特定の実施形態では、本発明は、式(Ｉ)の構造を有する化合物:

【０００６】

【化１】



(I)

及びその薬学的に許容される塩[式中、X^1～X^3、Y^1～Y^3及びＺは、本明細書に定義された通りである]に関する。

【０００７】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ｉ)の化合物を含む医薬組成物及び薬学的に許容される担体に関する。

【０００８】

本発明はまた、ＭＫ２に関連する障害を処置する方法であって、対象に本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。

【０００９】

本発明は更に、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、がん細胞を本発明の化合物と接触させることを含む方法に関する。

【００１０】

本発明はまた、細胞中のＭＫ２活性を阻害する方法であって、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む方法に関する。

【００１１】

本発明はまた、代謝障害を処置又は予防する方法であって、対象に本発明の化合物を投与することを含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

特定の態様では、本発明は、置換された縮合四環式化合物、及びその医薬組成物を提供する。詳細には、そのような置換された縮合四環式化合物は、ＭＫ２阻害剤として有用であり、したがって抗がん剤、抗炎症剤、又は抗糖尿病剤として使用され得る。

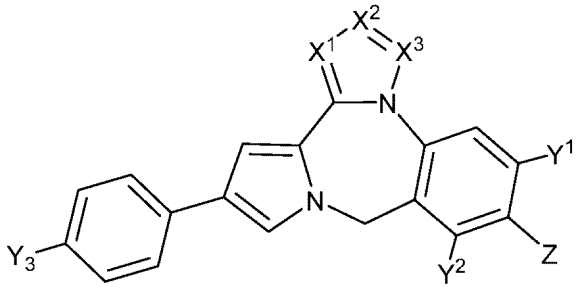
【００１３】

Ｉ.化合物

特定の実施形態では、本発明は、式(Ｉ)の構造を有する化合物:

【００１４】

【化２】



(I)

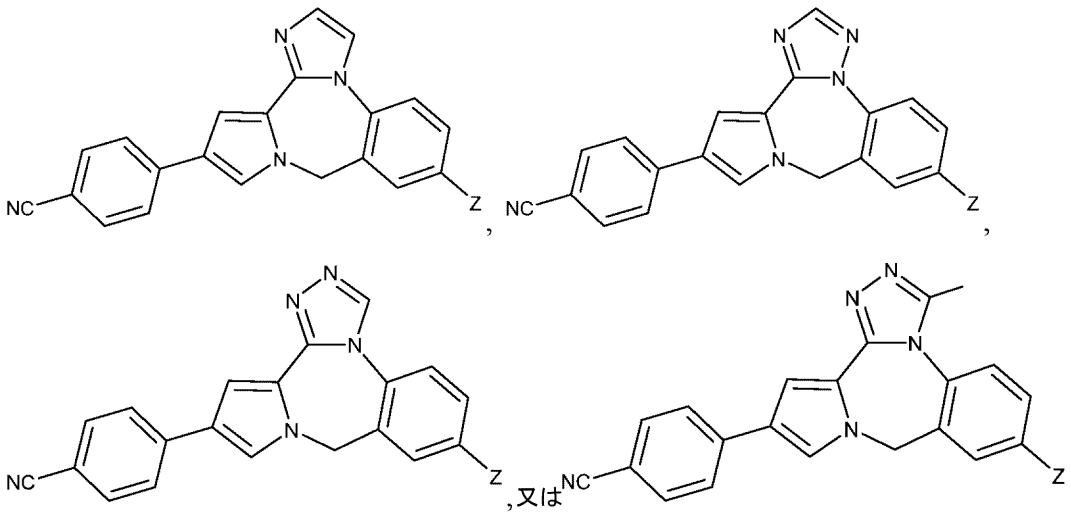
[式中、
X^1、X^2、及びX^3は、それぞれ独立して、CH、C-(アルキル)、又はNであり;
Y^1及びY^2は、それぞれ独立して、H又はハロゲンであり;
Y^3は、CN又はハロゲンであり;
Zは、$-C(O)NZ^1Z^2$、$-NHC(O)NZ^3Z^4$、$-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$、又は$-NZ^7Z^8$であり;
Z^1は、H又はアルキルであり;
Z^2は、場合により置換されたアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか;又は
Z^1及びZ^2は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、若しくは6員の複素環、若しくは場合により置換された複素二環を形成しており;
Z^3及びZ^4は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の複素環を形成しており;
Z^5及びZ^6は、それらが結合しているCと共に結び付いて、場合により置換された4員、5員、又は6員の複素環を形成しており;
Z^7及びZ^8は、それらが結合しているNと共に結び付いて、場合により置換された5員若しくは6員の環状アミド、環状尿素、又は環状カルバメートを形成している]
に関する。

【００１５】

特定の実施形態では、本発明は:

【００１６】

【化３】



の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩[式中、Zは、本明細書に定義された通りである]に関する。

【００１７】

特定の実施形態では、X^1、X^2及びX^3のうちの1つはNであり、例えば、X^1はNであり、X^2及びX^3はそれぞれCHである。他の実施形態では、X^1、X^2及びX^3のうちの2つはNであり、例えば、X^1及びX^3はそれぞれNであり、X^2はCHであるか、又はX^1及びX^2はそれぞれNであり、X^3はCH$_3$である。他の実施形態では、X^1、X^2及びX^3のそれぞれは、Nである。

【００１８】

特定の実施形態では、Zは、-C(O)NZ^1Z^2である。

【００１９】

特定の実施形態では、Z^1は、H又はCH$_3$である。

【００２０】

特定の実施形態では、Z^2は、置換されたアルキル又は置換されたアミノアルキルである。他の実施形態では、Z^2は、置換された直鎖C_1-C_6アルキルである。他の実施形態では、Z^2は、置換された分岐鎖C_2-C_6アルキルである。

【００２１】

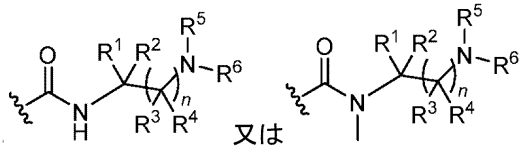
特定の実施形態では、Z^2は、アルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はジメチルアミノで置換されている。他の実施形態では、Z^2は、ヒドロキシアルキルで置換されている。

【００２２】

特定の実施形態では、Zは、

【００２３】

【化４】



であり;

nは、0、1又は2であり;R^1、R^2、R^3、及びR^4は、出現する毎に独立して、H、アルキル、又はヒドロキシアルキルであり;R^5及びR^6は、出現する毎に独立して、H又はアルキルである。

【００２４】

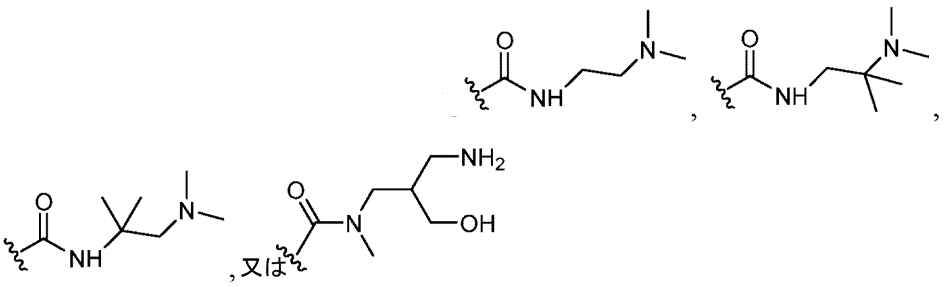
特定の実施形態では、R^1、R^2、R^3、及びR^4は、出現する毎に独立して、H又はCH$_3$であり;R^5及びR^6は、出現する毎にCH$_3$である。他の実施形態では、R^1、R^2、R^3、及びR^4は、出現する毎にHであり;R^5及びR^6は、出現する毎にCH$_3$である。

【００２５】

特定の実施形態では、Zは、

【００２６】

【化５】



である。

【００２７】

特定の実施形態では、Z^2は、場合により置換されたヘテロシクロアルキルである。

【００２８】

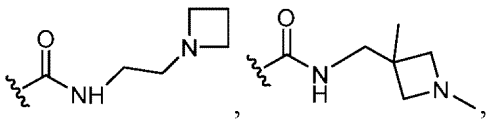
特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルを含む。他の実施形態では、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルは、置換されている場合、アルキルで置換されている。

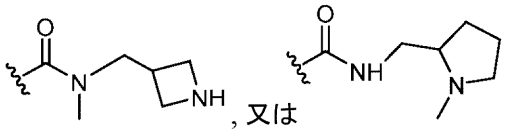
【００２９】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００３０】

【化６】





である。

【００３１】

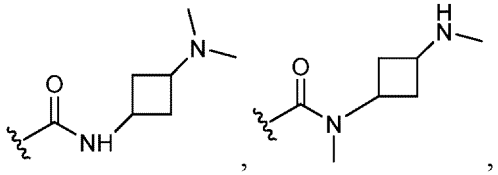
特定の実施形態では、Z_2は、場合により置換されたシクロアルキル、例えば、場合により置換されたシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。他の実施形態では、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルは、置換されている場合、アルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はジメチルアミノで置換されている。

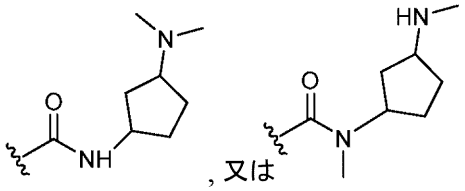
【００３２】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００３３】

【化７】





である。

【００３４】

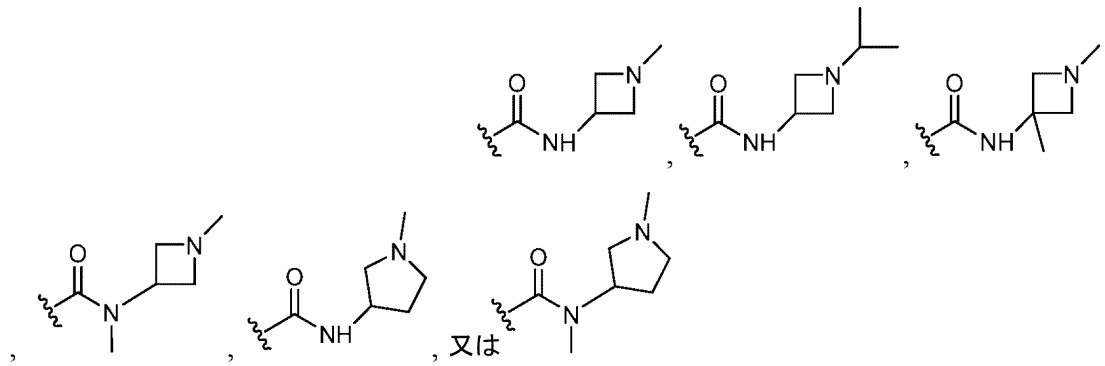
特定の実施形態では、Z^2は、場合により置換されたヘテロシクリル、例えば、場合により置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。他の実施形態では、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルは、置換されている場合、アルキル、例えばメチル又はイソプロピルで置換されている。

【００３５】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００３６】

【化８】



である。

【００３７】

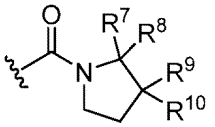
特定の実施形態では、Ｚは、-C(O)NZ^{1}Z^{2}であり;Z^{1}及びZ^{2}は、それらが結合しているＮと共に結び付いて、場合により置換された４員、５員、又は６員の複素環を形成している。

【００３８】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００３９】

【化９】



であり;R^{7}及びR^{8}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;R^{9}及びR^{10}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである。

【００４０】

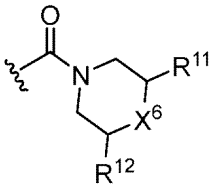
他の実施形態では、R^{7}及びR^{8}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;R^{9}及びR^{10}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキル、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノアルキル、又はジメチルアミノアルキルである。

【００４１】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００４２】

【化１０】



であり;X^{6}は、CH_2、ＮＨ、又はN(アルキル)であり;R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルであり;X^{6}がＮＨ又はN(アルキル)である場合、R^{11}及びR^{12}は、ヒドロキシル、アミノ、又はアルキルアミノではない。他の実施形態では、R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルア

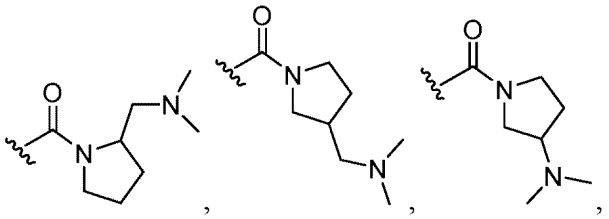
ミノアルキル、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノアルキル、又はジメチルアミノアルキルである。

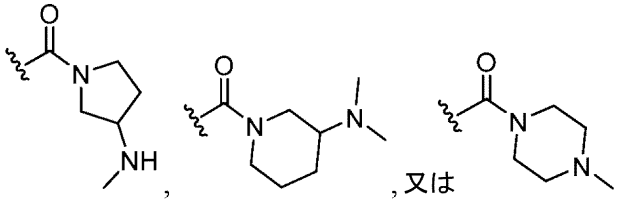
【００４３】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００４４】

【化１１】





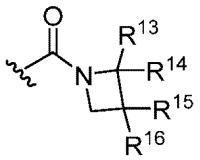
である。

【００４５】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００４６】

【化１２】



であり;R^{13}及びR^{14}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;R^{15}及びR^{16}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、若しくはアルキルアミノアルキルであるか、又はR^{15}及びR^{16}は結び付いて、場合により置換された４員、５員、若しくは６員の窒素含有複素環を形成している。

【００４７】

他の実施形態では、R^{13}及びR^{14}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{15}及びR^{16}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキル、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノアルキル、又はジメチルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{13}及びR^{14}は、それぞれＨであり;R^{15}及びR^{16}は結び付いて、場合により置換された４員、５員、又は６員の窒素含有複素環を形成している。

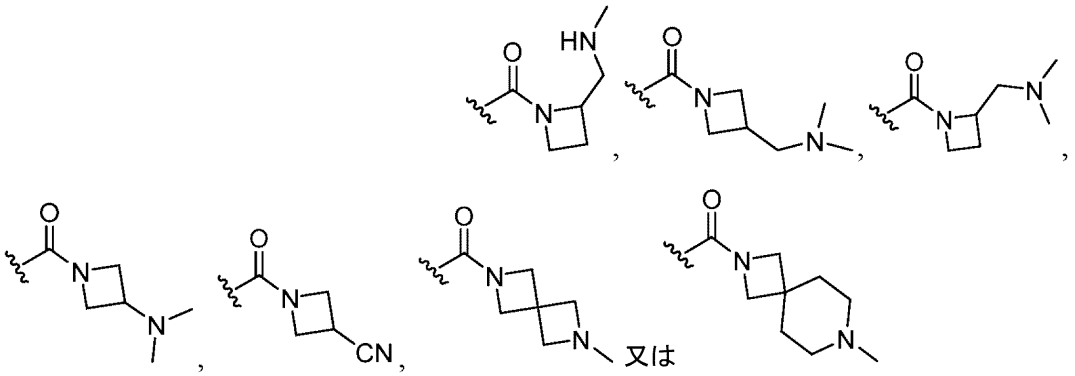
【００４８】

特定の実施形態では、場合により置換された４員、５員、又は６員の窒素含有複素環は、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンである。他の実施形態では、アゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンは、置換されている場合、アルキル、例えばメチルで置換されている。

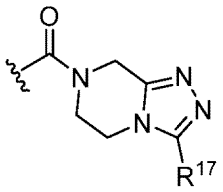
【００４９】

特定の実施形態では、Ｚは、

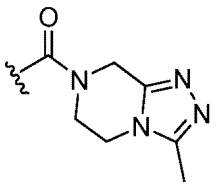
【００５０】
【化１３】



である。
【００５１】
特定の実施形態では、Ｚは、-Ｃ(Ｏ)ＮＺ^{1}Ｚ^{2}であり;Ｚ$_{1}$及びＺ$_{2}$は、それらが結合しているＮと共に結び付いて、場合により置換された複素二環を形成している。
【００５２】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００５３】
【化１４】

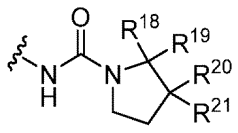


であり、式中、Ｒ^{17}は、Ｈ、-ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである。
【００５４】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００５５】
【化１５】



である。
【００５６】
特定の実施形態では、Ｚは、-ＮＨＣ(Ｏ)ＮＺ^{3}Ｚ^{4}であり;Ｚ^{3}及びＺ^{4}は、それらが結合しているＮと共に結び付いて、場合により置換された5員の複素環を形成している。
【００５７】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００５８】

【化１６】



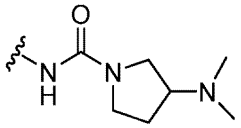
であり;R^{18}及びR^{19}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルであり;R^{20}及びR^{21}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{20}及びR^{21}は、それぞれ独立して、Ｈ又はアルキルアミノである。他の実施形態では、アルキルアミノは、メチルアミノ又はジメチルアミノである。

【００５９】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００６０】

【化１７】



である。

【００６１】

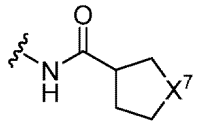
特定の実施形態では、Ｚは、-ＮＨＣ(Ｏ)Ｃ(Ｈ$Z^5$$Z^6$)であり;$Z^5$及び$Z^6$は、それらが結合しているＣと共に結び付いて、場合により置換された5員の複素環を形成している。

【００６２】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００６３】

【化１８】



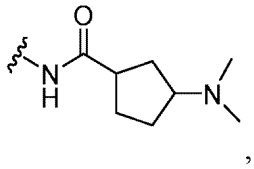
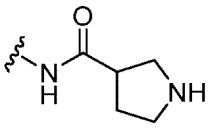
であり;X^7は、ＣＨR^{22}又はＮR^{23}であり;R^{22}は、Ｈ、-ＣＮ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルであり;R^{23}は、Ｈ、アルキル、アルキルアミノ、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、Ｚは、X^7がＣＨR^{22}であり;R^{22}が、アルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はジメチルアミノである。他の実施形態では、X^7は、ＮR^{23}であり;R^{23}は、Ｈ又はアルキル、例えばメチル若しくはイソプロピルである。

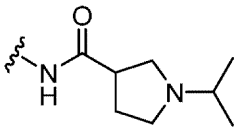
【００６４】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００６５】

【化１９】


, 
, 又は



である。

【００６６】

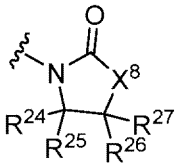
特定の実施形態では、Ｚは、-ＮＺ^{7}Ｚ^{8}であり;Ｚ^{7}及びＺ^{8}は、それらが結合しているＮと共に結び付いて、場合により置換された5員若しくは6員の環状アミド、環状尿素、又は環状カルバメートを形成している。

【００６７】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００６８】

【化２０】



であり;Ｘ^{8}は、ＣＲ^{28}Ｒ^{29}、ＮＲ^{30}又はＯであり;Ｒ^{24}及びＲ^{26}は、それぞれ独立して、Ｈ又はアルキルであり;Ｒ^{25}は、Ｈ、又は場合により置換されたアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクリルであり;Ｒ^{27}は、Ｈ、又は場合により置換されたアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクリルであり;Ｒ^{28}及びＲ^{29}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルであり;Ｒ^{30}は、Ｈ、アルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり;Ｘ^{8}がＮＲ^{30}又はＯである場合、Ｒ^{30}は、アミノ、又はアルキルアミノではない。

【００６９】

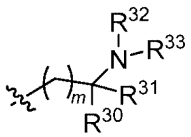
特定の実施形態では、Ｘ^{8}は、ＮＨ又はＮ-ＣＨ$_{3}$である。他の実施形態では、Ｘ^{8}は、ＣＨ$_{2}$である。他の実施形態では、Ｘ^{8}は、Ｏである。

【００７０】

特定の実施形態では、Ｒ^{25}及びＲ^{27}はＨであり、Ｒ^{25}及びＲ^{27}の他方は、

【００７１】

【化２１】



であり;ｍは、0、1又は2であり;Ｒ^{30}及びＲ^{31}は、それぞれ独立して、Ｈ若しくはアルキルであるか、又はＲ^{30}及びＲ^{31}は、それらが結合しているＣと共に、炭素環を形成しており;Ｒ^{32}及びＲ^{33}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、場合によ

り置換されたシクロアルキル、若しくは場合により置換されたヘテロシクリルであるか、又はそれらが結合しているNと共に、場合により置換された複素環を形成している。

【００７２】

特定の実施形態では、R^{30}及びR^{31}は、それぞれHである。他の実施形態では、R^{30}及びR^{31}は、それぞれアルキル、例えばメチルである。

【００７３】

特定の実施形態では、R^{32}及びR^{33}は、それぞれHである。他の実施形態では、R^{32}及びR^{33}は、それぞれアルキル、例えばメチルである。

【００７４】

特定の実施形態では、R^{32}は、H又はCH_3であり;R^{33}は、アルキル、ヒドロキシアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。他の実施形態では、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されている場合、ハロ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、又はカルバメートで置換されている。

【００７５】

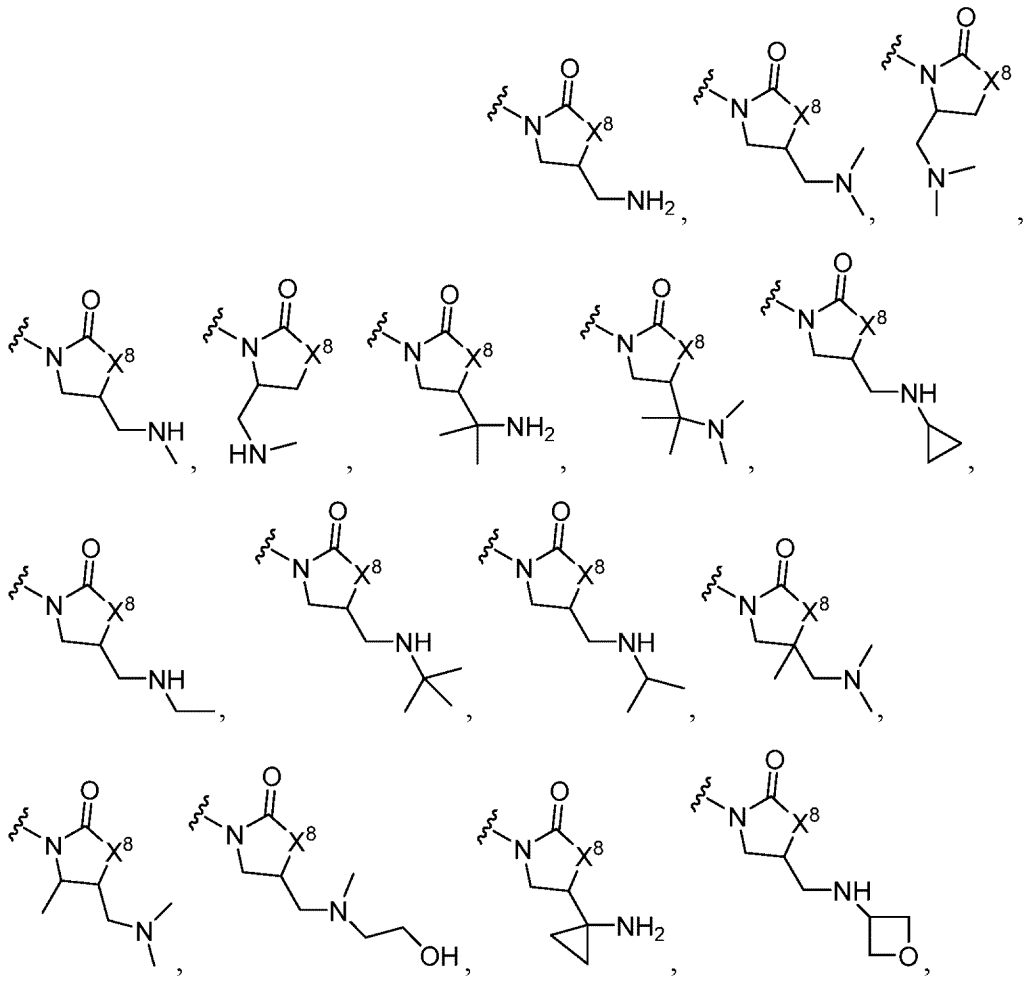
特定の実施形態では、R^{32}及びR^{33}は結び付いて、場合により置換されたアゼチジン、ピロリジン、又はピペリジンを形成している。他の実施形態では、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルは、置換されている場合、ハロ、アルキル、又はヒドロキシルで置換されている。

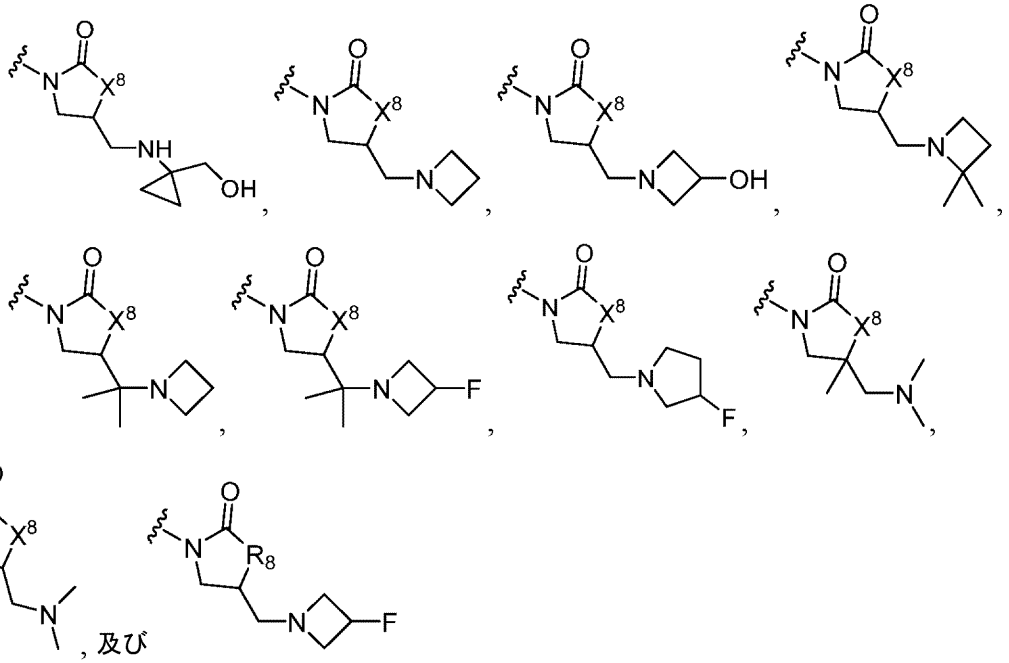
【００７６】

特定の実施形態では、Zは、

【００７７】

【化２２】





である。

【００７８】

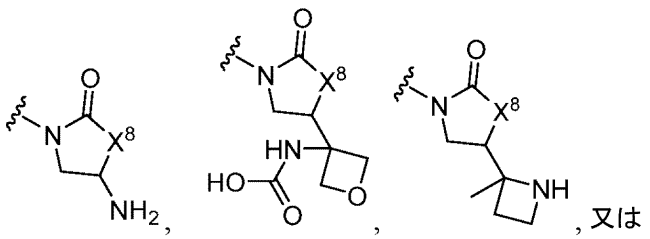
特定の実施形態では、R^{25}は、Ｈであり;R^{27}は、アミノ又は場合により置換されたヘテロシクリルである。他の実施形態では、場合により置換されたヘテロシクリルは、場合により置換されたオキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はオキサゾリジノニルである。他の実施形態では、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はオキサゾリジノニルは、置換されている場合、アルキル、ヒドロキシアルキル、又はカルバメートで置換されている。

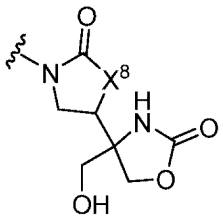
【００７９】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００８０】

【化２３】





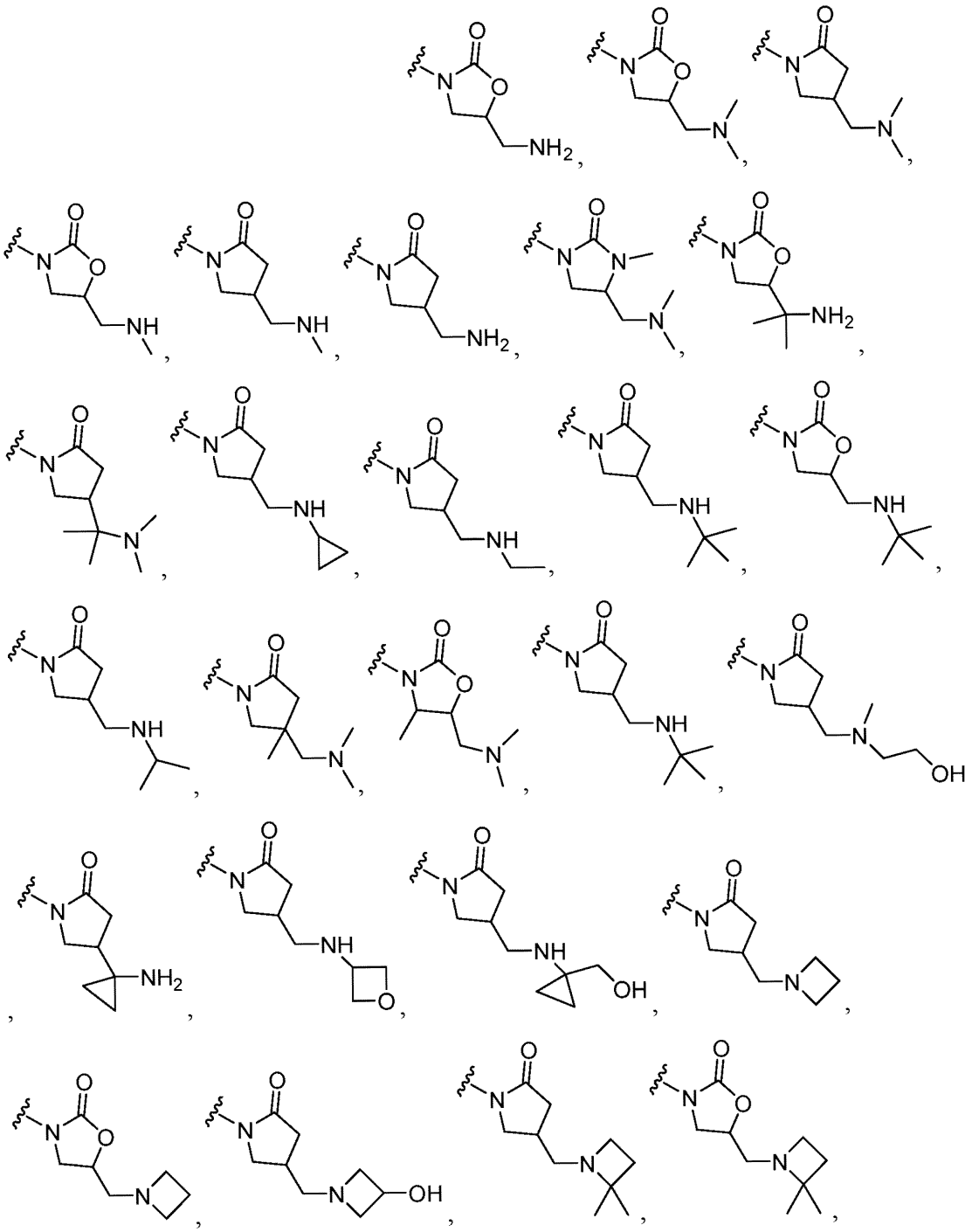
である。

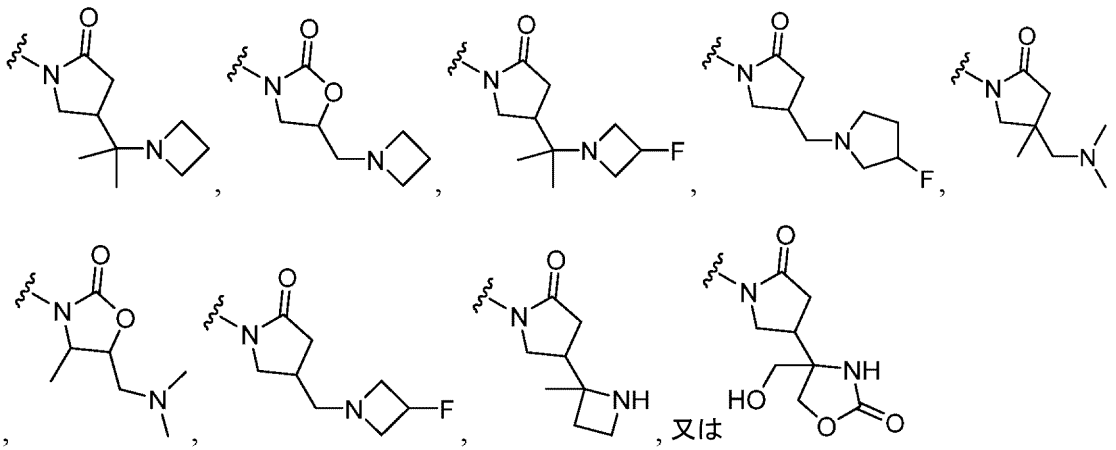
【００８１】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００８２】

【化２４】





である。

【００８３】

特定の実施形態では、X^8は、$CR^{28}R^{29}$であり;R^{28}及びR^{29}は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルであり;R^{30}は、アルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリルである。他の実施形態では、R^{28}及びR^{29}の一方は、H又はCH_3であり、R^{28}及びR^{29}の他方は、アルキルアミノ、アミノアルキル、又は場合により置換されたアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、アルキルアミノアルキルは、置換されている場合、ヒドロキシルで置換されている。

【００８４】

特定の実施形態では、R^{24}、R^{25}、R^{26}、及びR^{27}は、それぞれHである。

【００８５】

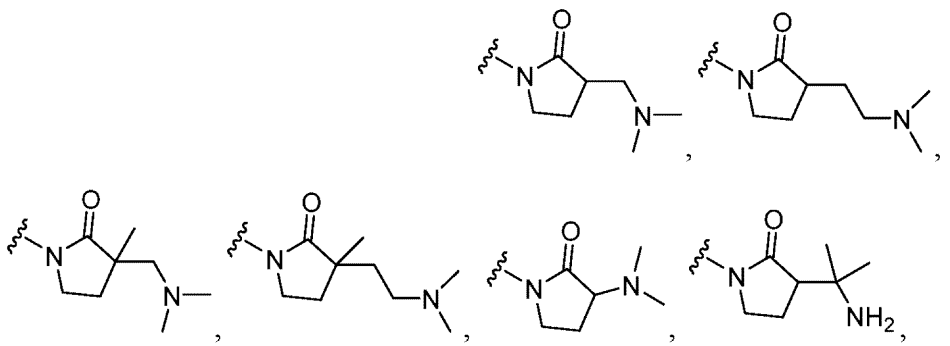
特定の実施形態では、X^8は、NR^{30}であり;R^{30}は、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたシクロアルキル若しくはヘテロシクリル、例えば場合により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、若しくはピペリジニルである。他の実施形態では、シクロプロピル又はシクロブチルは、置換されている場合、アルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はジメチルアミノで置換されている。他の実施形態では、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルは、置換されている場合、アルキル、例えばメチルで置換されている。

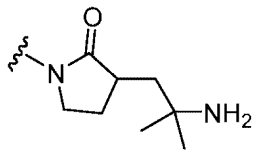
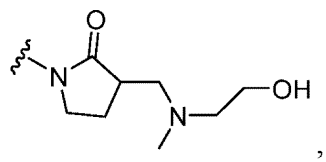
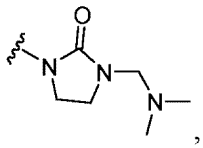
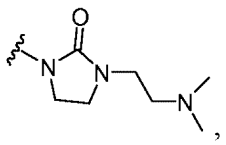
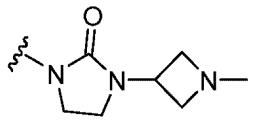
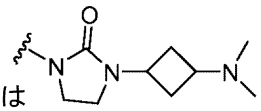
【００８６】

特定の実施形態では、Zは、

【００８７】

【化２５】



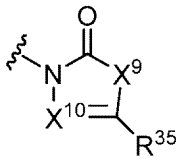
である。

【００８８】

特定の実施形態では、Ｚは、

【００８９】

【化２６】



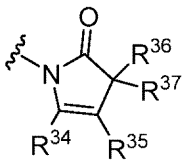
であり;X^9は、$CR^{36}R^{37}$又はNR^{38}であり;X^{10}は、Ｎ又はCR^{34}であり;R^{34}及びR^{35}は、それぞれ独立して、Ｈ又は場合により置換されたアルキルであり;R^{36}及びR^{37}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリルであり;R^{38}は、アルキル、アミノアルキル又はアルキルアミノアルキルである。

【００９０】

他の実施形態では、Ｚは、

【００９１】

【化２７】



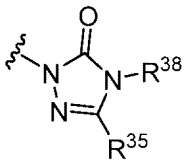
である。他の実施形態では、R^{36}及びR^{37}の一方は、Ｈ又はアルキルであり、R^{36}及びR^{37}の他方は、アルキルアミノアルキル又は場合により置換されたヘテロシクリルである。他の実施形態では、場合により置換されたヘテロシクリルは、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。他の実施形態では、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルは、置換されている場合、アルキルで置換されている。

【００９２】

他の実施形態では、Ｚは、

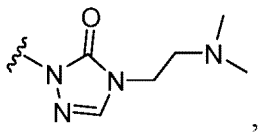
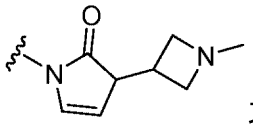
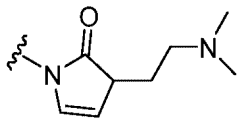
【００９３】

【化２８】

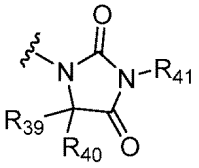


である。他の実施形態では、R^{38}は、アルキルアミノアルキルである。

【００９４】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００９５】
【化２９】

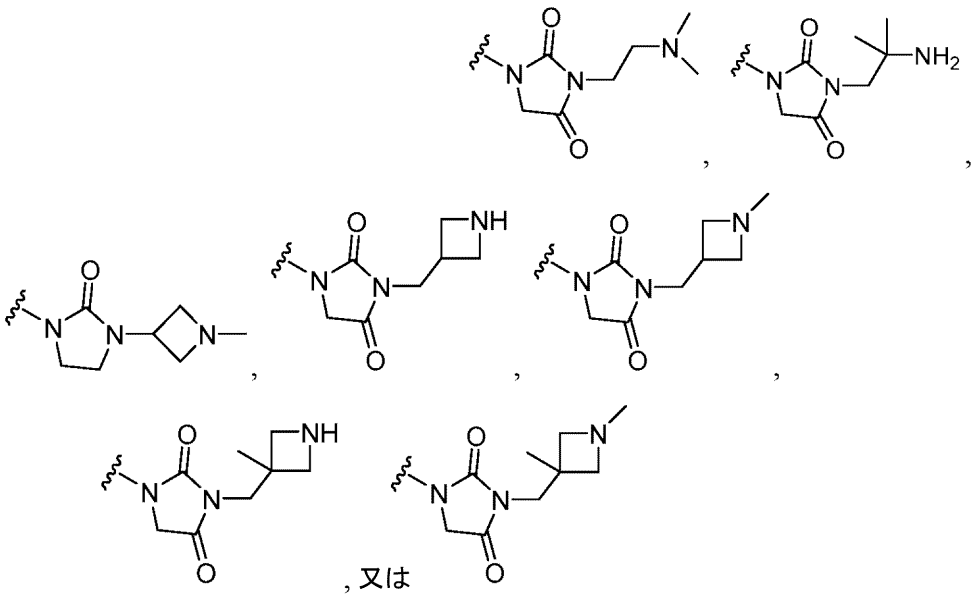

,

又は


である。
【００９６】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００９７】
【化３０】



であり;R^{39}及びR^{40}は、それぞれ独立して、Ｈ又は場合により置換されたアルキルであり;R^{41}は、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又は場合により置換されたヘテロシクリル若しくはヘテロシクロアルキルである。他の実施形態では、R^{41}は、アミノアルキル又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{41}は、場合により置換されたヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキルである。他の実施形態では、ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキル置換アルキルは、置換されている場合、アルキル、例えばメチルで置換されている。
【００９８】
特定の実施形態では、Ｚは、
【００９９】

【化３１】



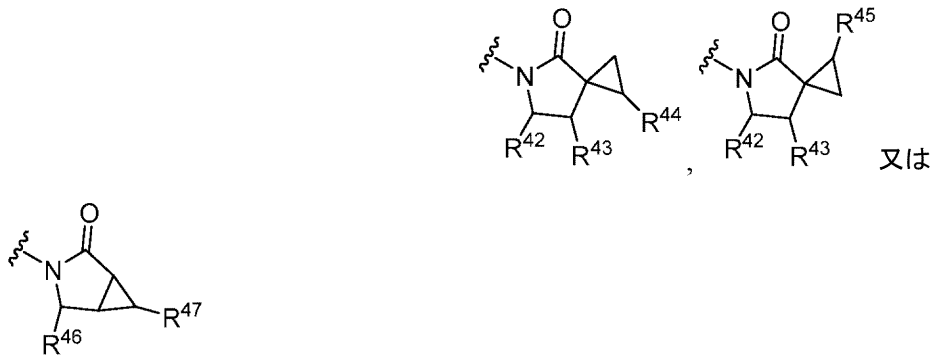
である。

【０１００】

特定の実施形態では、Ｚは、

【０１０１】

【化３２】



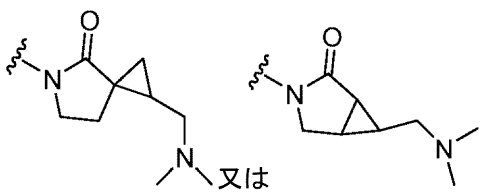
であり;R^{42}、R^{43}、及びR^{46}は、それぞれ独立して、Ｈ又は場合により置換されたアルキルであり;R^{44}、R^{45}、及びR^{47}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキルアミノ、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{42}、R^{43}、及びR^{46}は、それぞれＨである。他の実施形態では、R^{44}、R^{45}、及びR^{47}は、それぞれアルキルアミノアルキルである。

【０１０２】

特定の実施形態では、Ｚは、

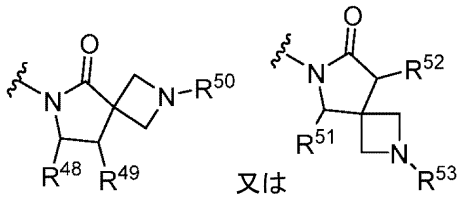
【０１０３】

【化３３】

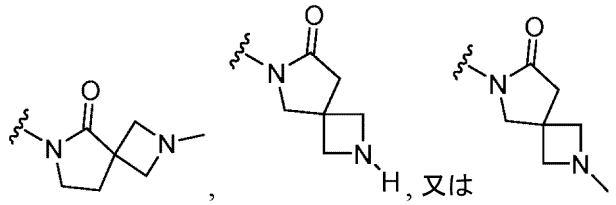


である。

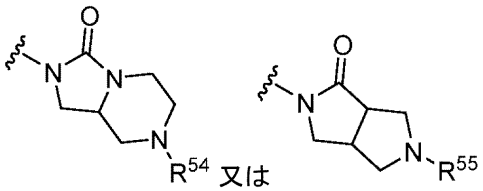
【０１０４】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１０５】
【化３４】



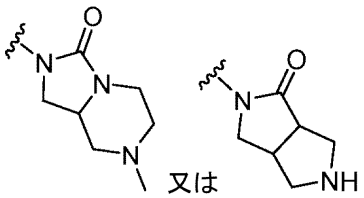
であり;R^{48}、R^{49}、R^{51}、及びR^{52}は、それぞれ独立して、Ｈ又は場合により置換されたアルキルであり;R^{50}及びR^{53}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{48}、R^{49}、R^{51}、及びR^{52}は、それぞれＨである。他の実施形態では、R^{50}及びR^{53}はそれぞれアルキルである。
【０１０６】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１０７】
【化３５】



ある。
【０１０８】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１０９】
【化３６】

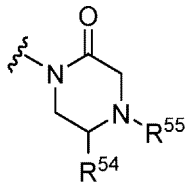


であり;R^{54}及びR^{55}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、又はアルキルアミノアルキルである。他の実施形態では、R^{54}及びR^{55}は、それぞれアルキル、例えばメチルである。
【０１１０】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１１１】
【化３７】

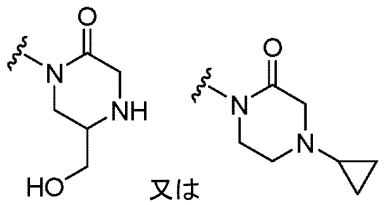


である。

【０１１２】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１１３】
【化３８】



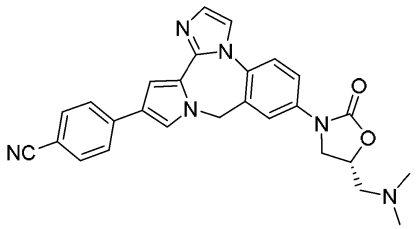
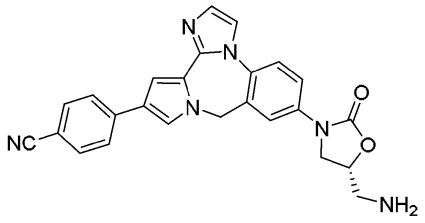
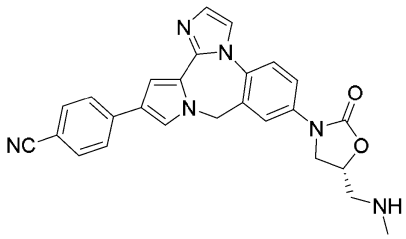
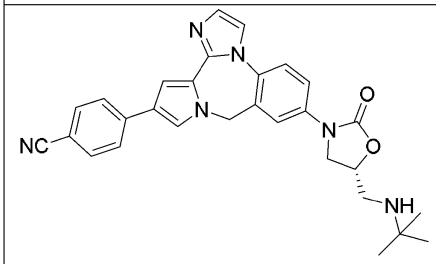
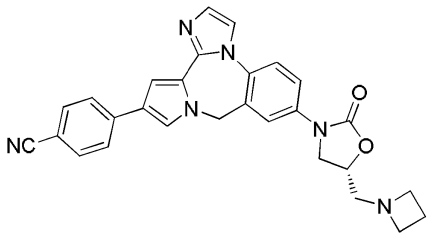
であり;R^{54}は、Ｈ、又は場合により置換されたアルキル又はヒドロキシアルキルであり;R^{55}は、Ｈ、アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、又はシクロアルキルである。他の実施形態では、R^{54}は、Ｈ又はヒドロキシアルキルである。他の実施形態では、R^{55}は、Ｈ又はシクロアルキル、例えばシクロプロピルである。
【０１１４】
特定の実施形態では、Ｚは、
【０１１５】
【化３９】

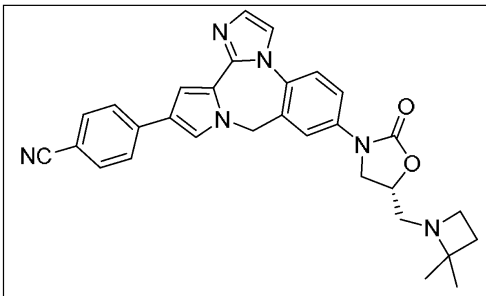
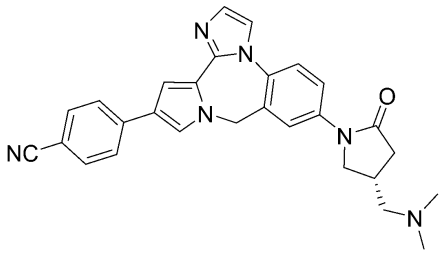
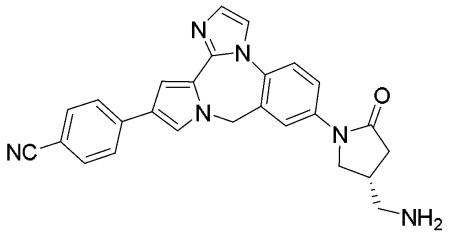
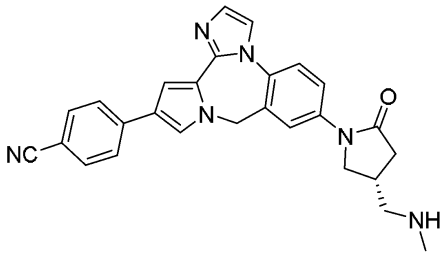
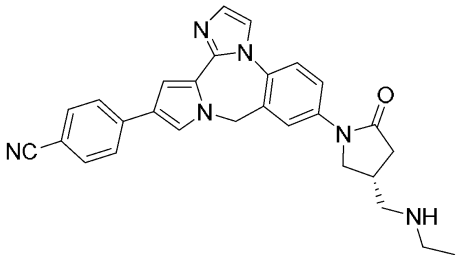


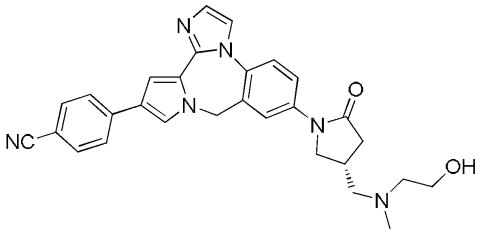
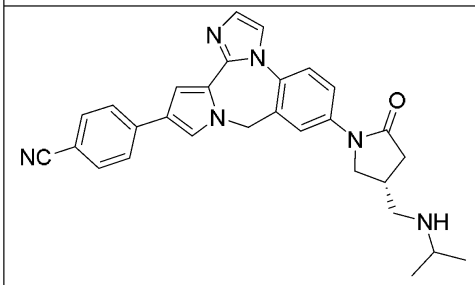
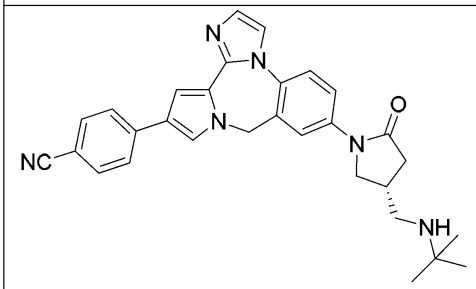
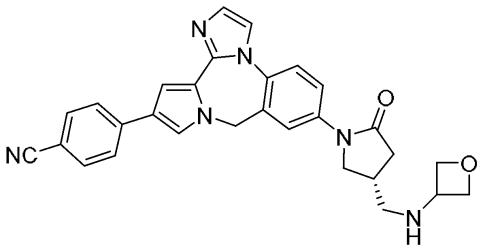
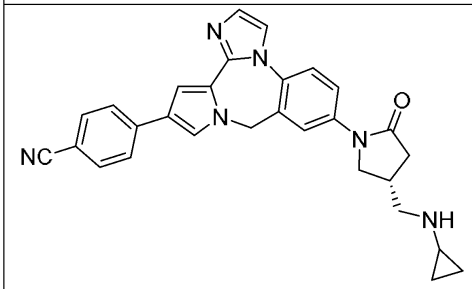
である。
【０１１６】
式Ｉの例示的化合物を、表１に示す。表１の化合物は、遊離塩基及び共役酸の両方を包含することが理解される。例えば、表１中の化合物は、遊離塩基形態として示され得るが、その対応する錯体又はトリフルオロ酢酸若しくは塩酸との塩又は他の酸との塩としての化合物は、等しく本発明の範囲内である。化合物は、遊離塩基形態、塩として(例えば、塩酸塩)のいずれか又は両方の形態で単離され得る。以下に示す化学構造では、標準の化学的略語が使用されることがある。
【０１１７】

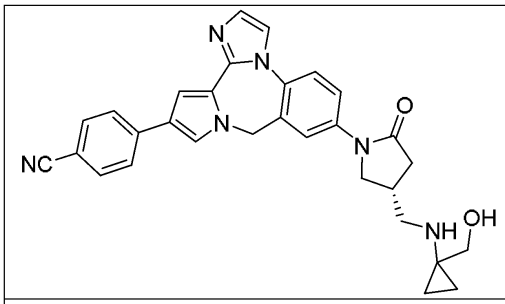
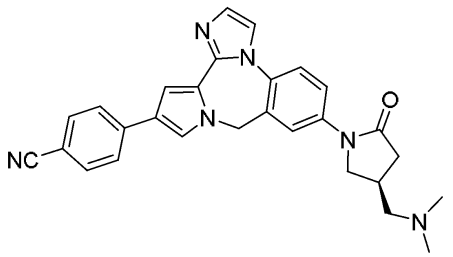
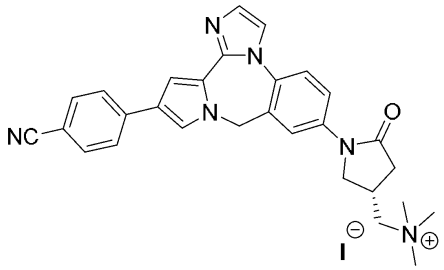
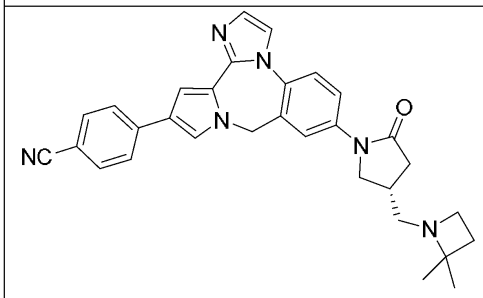
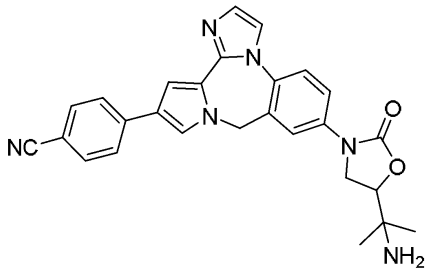
【表１】

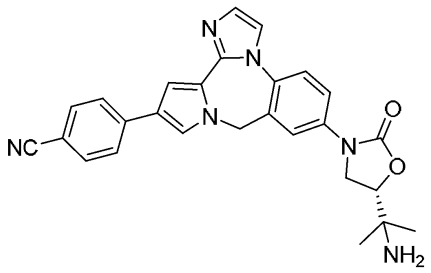
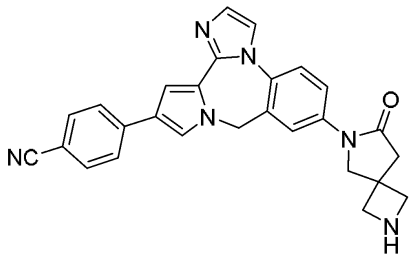
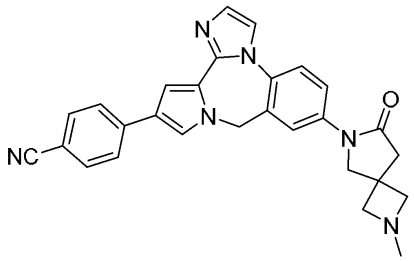
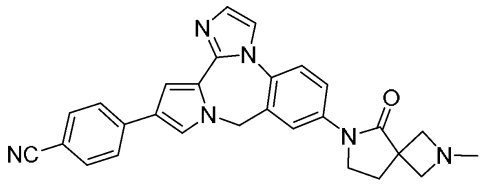
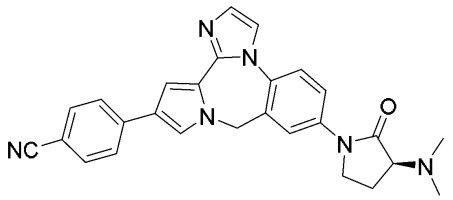
表 1. 本発明の例示的化合物

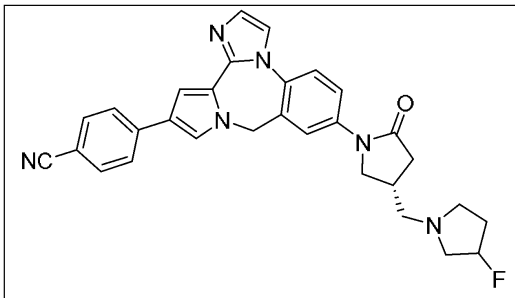
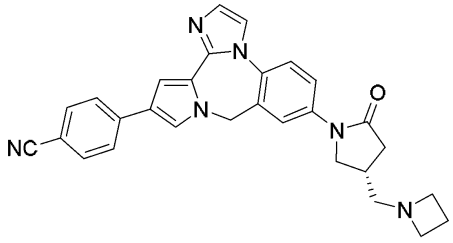
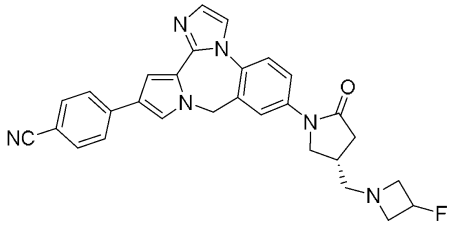
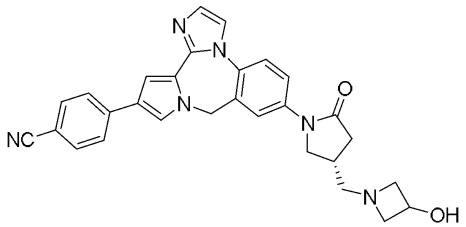
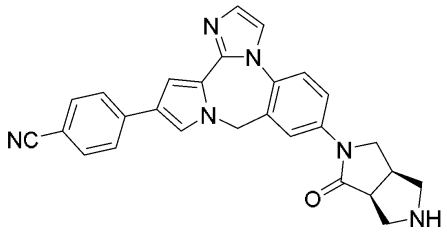
構造	例番号
	1
	2
	3
	4
	5

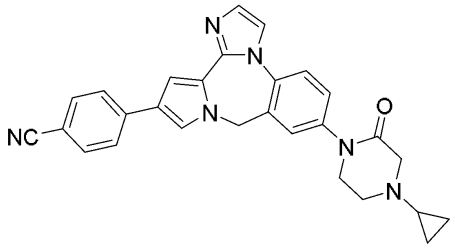
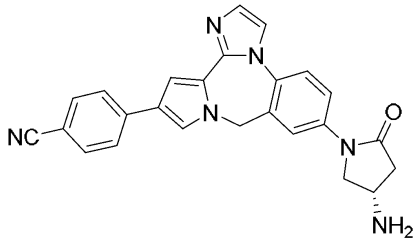
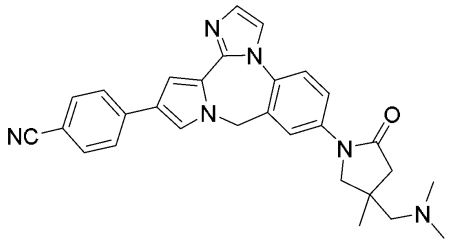
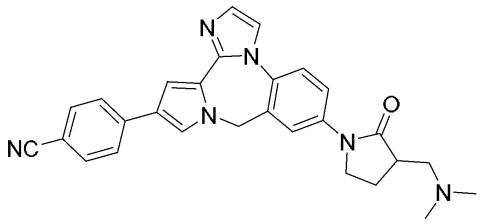
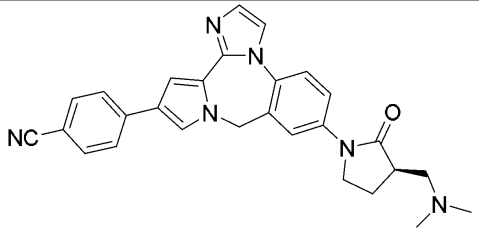
	**6**
	**7**
	**8**
	**9**
	**10**

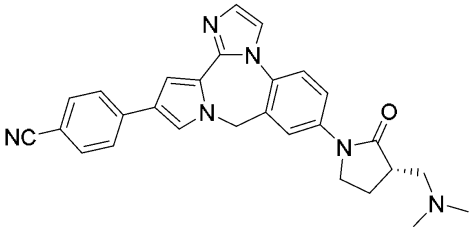
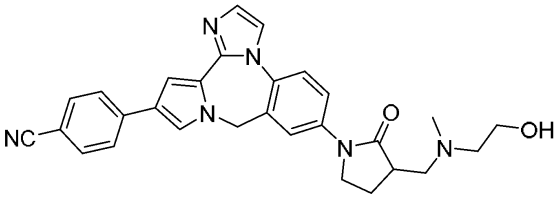
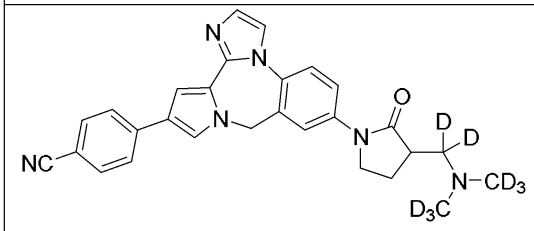
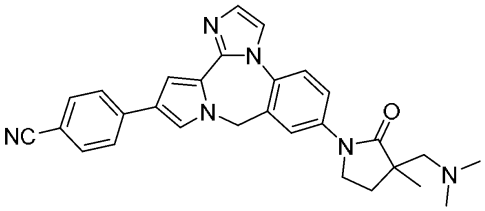
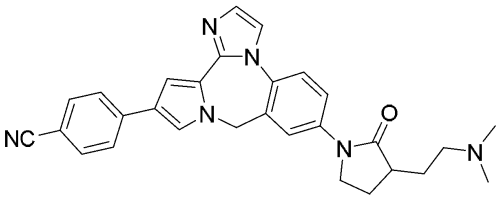
	**11**
	**12**
	**13**
	**14**
	**15**

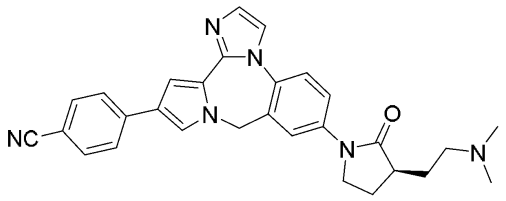
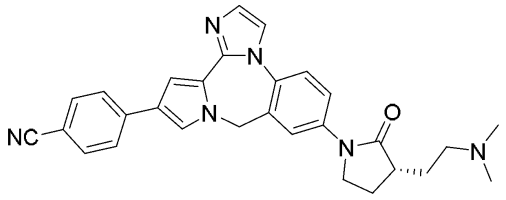
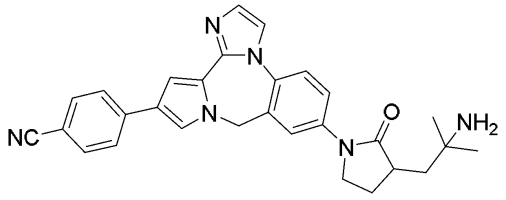
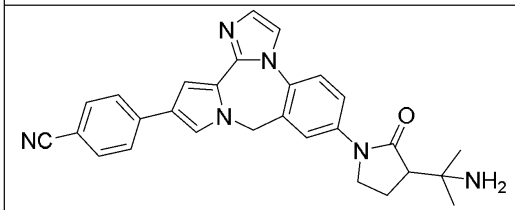
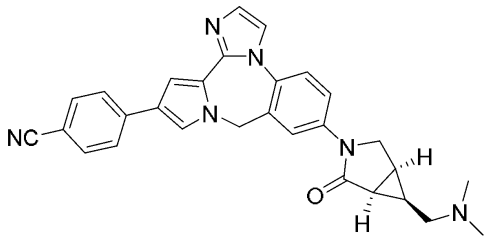
	**16**
	**17**
	**18**
	**19**
	**20**

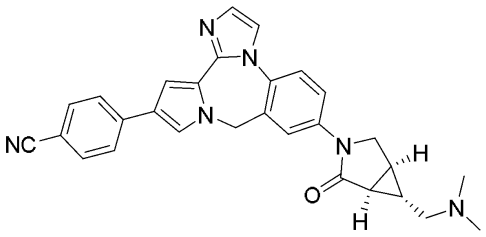
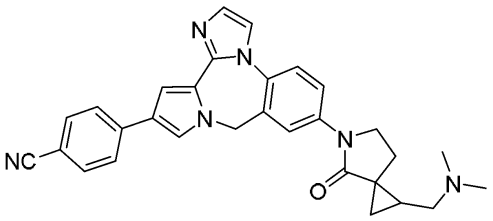
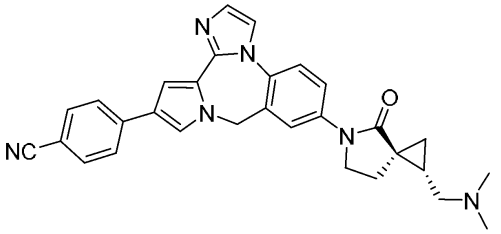
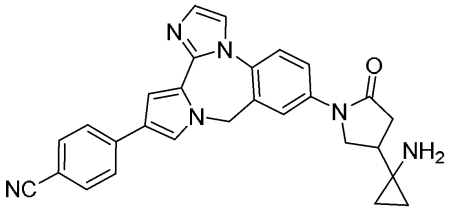
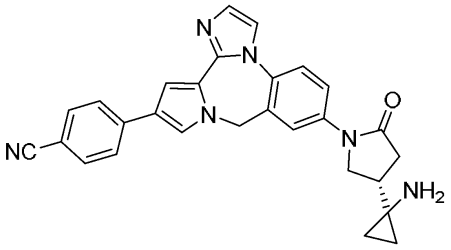
	**21**
	**22**
	**23**
	**24**
	**25**

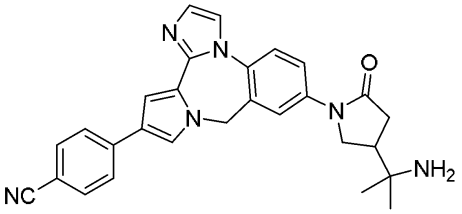
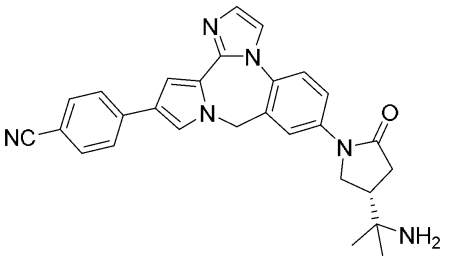
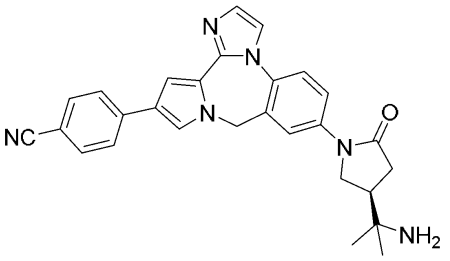
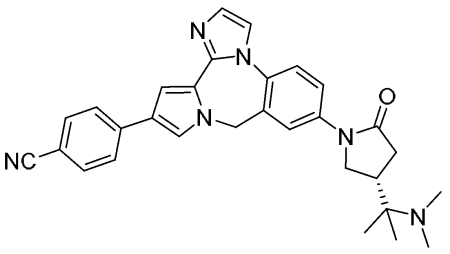
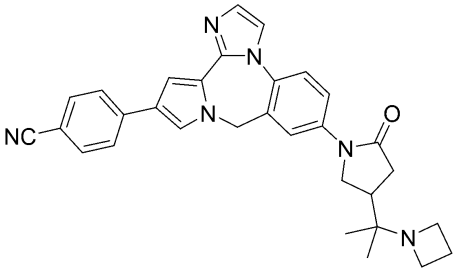
	**26**
	**27**
	**28**
	**29**
	**30**

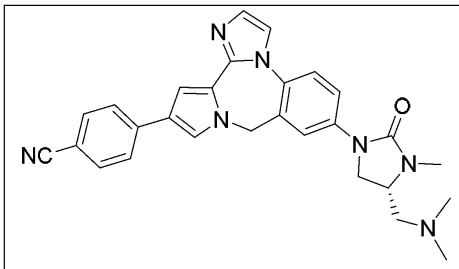
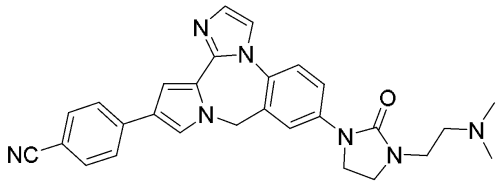
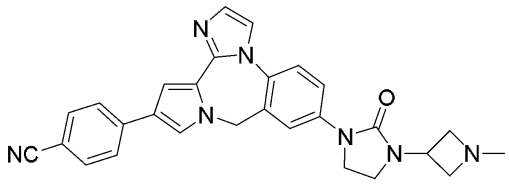
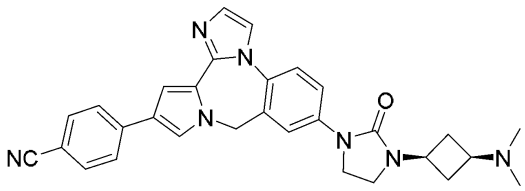
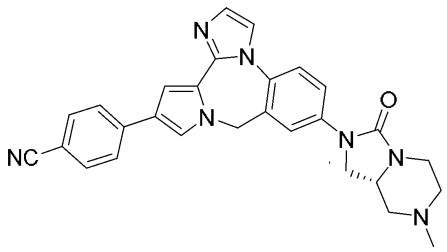
	**31**
	**32**
	**33**
	**34**
	**35**

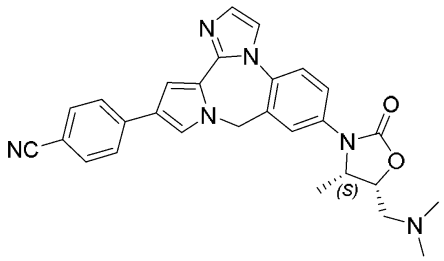
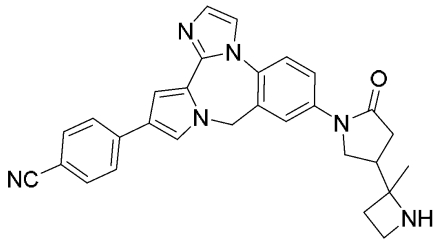
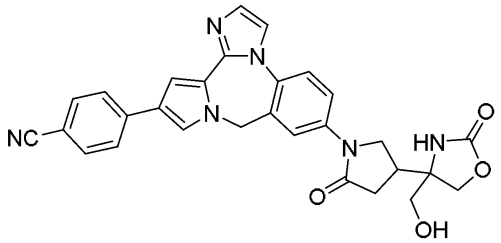
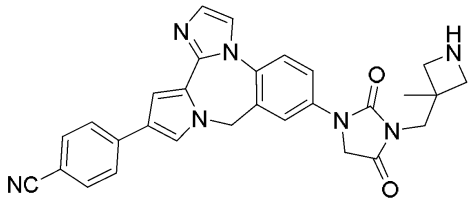
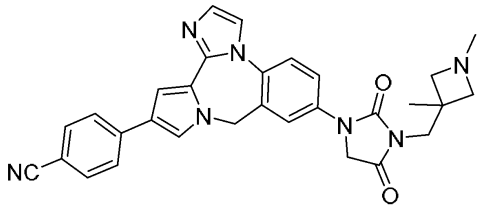
	**36**
	**37**
	**38**
	**39**
	**40**

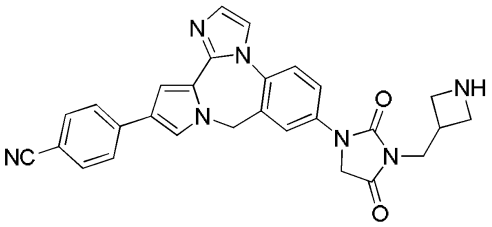
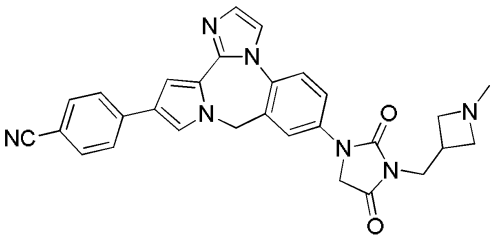
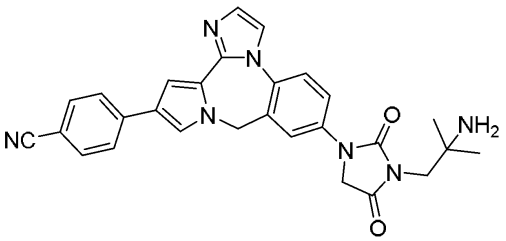
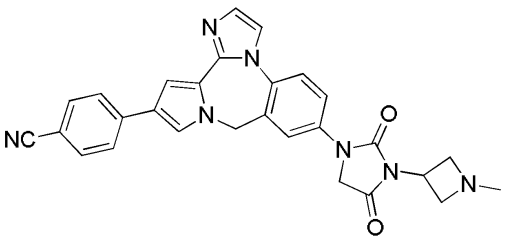
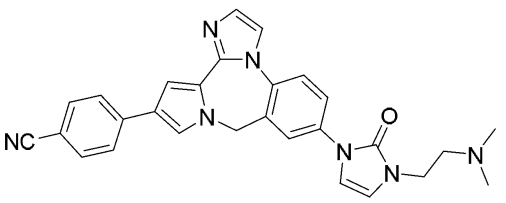
	**41**
	**42**
	**43**
	**44**
	**45**

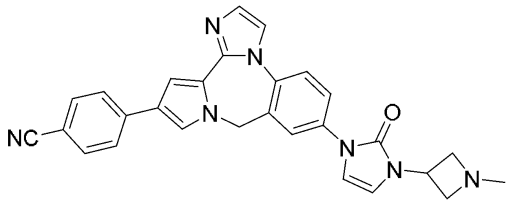
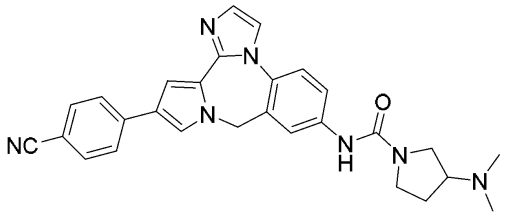
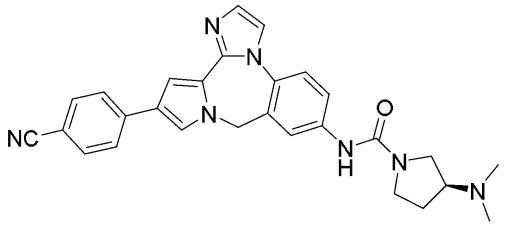
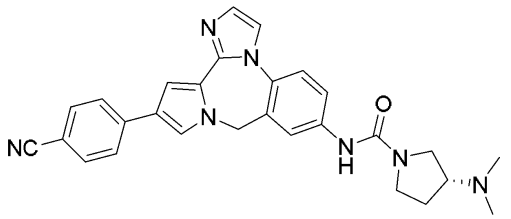
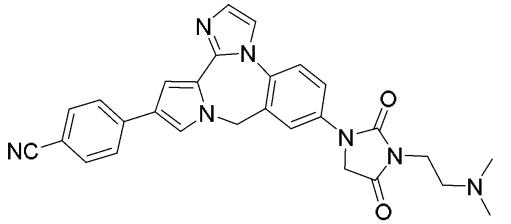
	**46**
	**47**
	**48**
	**49**
	**50**

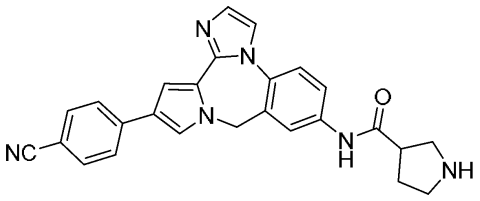
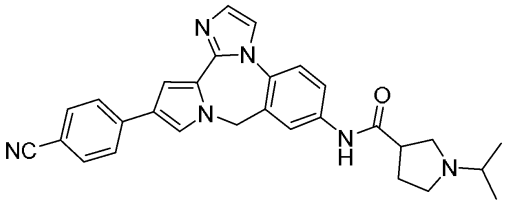
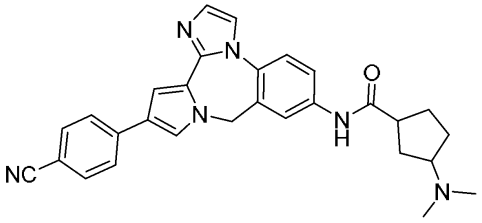
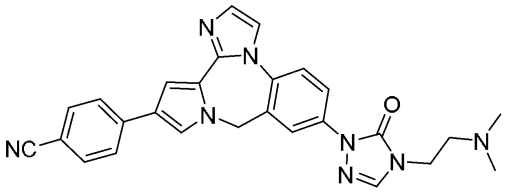
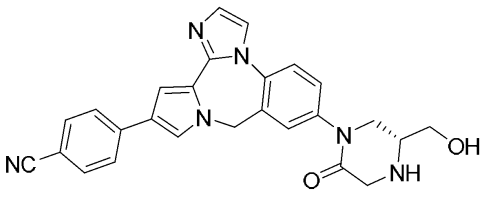
	**51**
	**52**
	**53**
	**54**
	**55**

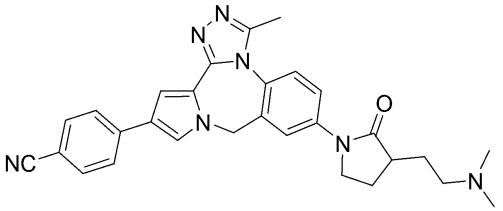
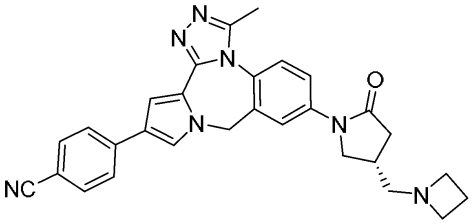
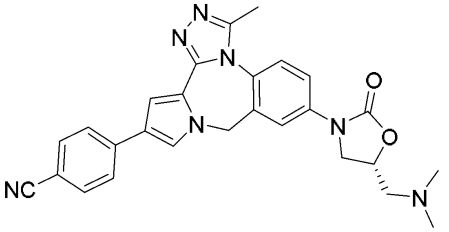
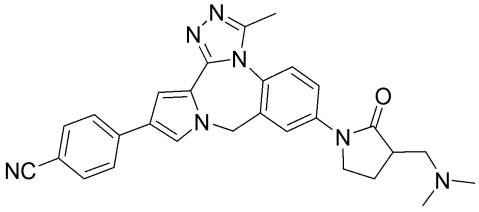
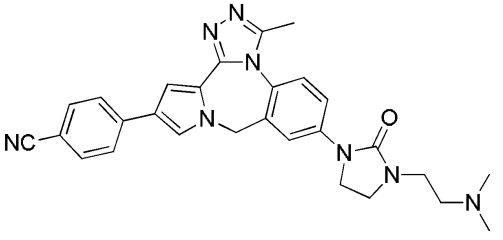
	**56**
	**57**
	**58**
	**59**
	**60**

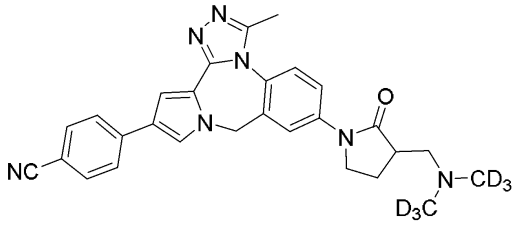
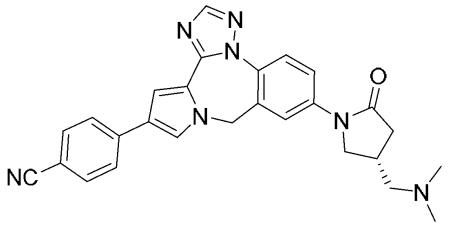
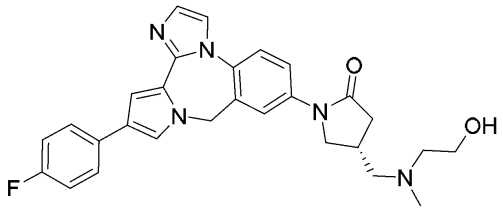
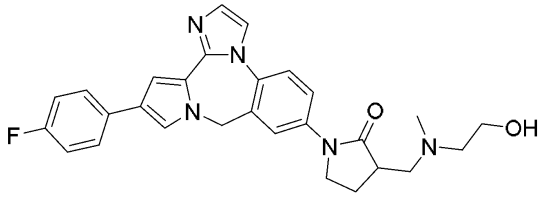
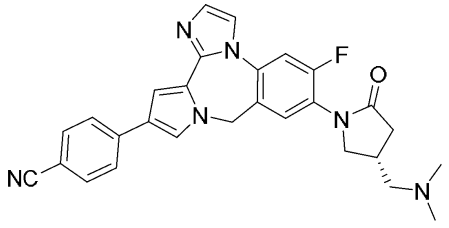
	**61**
	**62**
	**63**
	**64**
	**65**

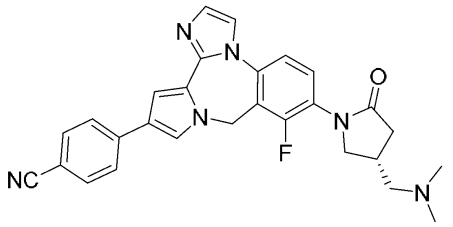
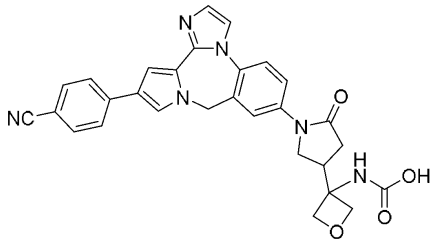
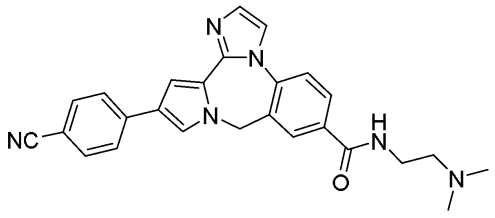
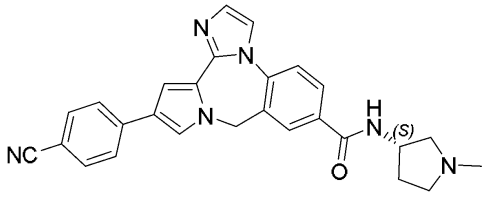
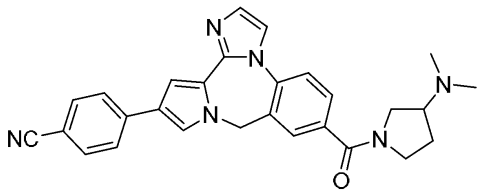
	**66**
	**67**
	**68**
	**69**
	**70**

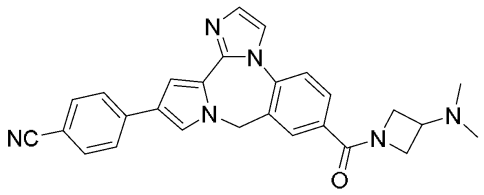
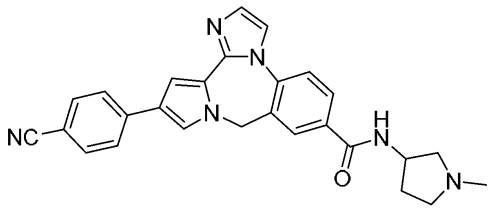
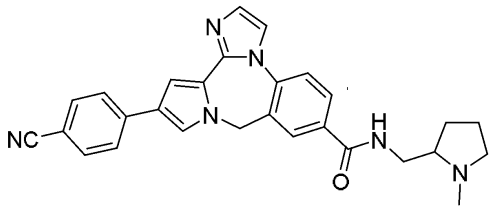
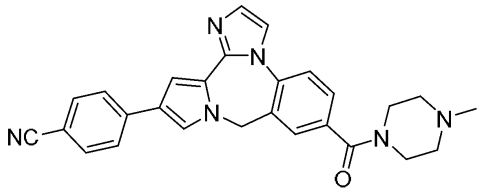
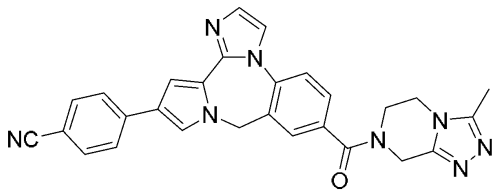
	**71**
	**72**
	**73**
	**74**
	**75**

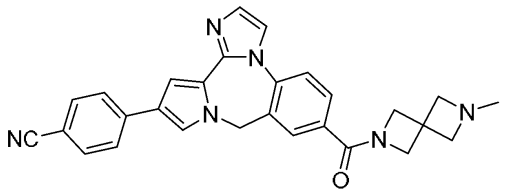
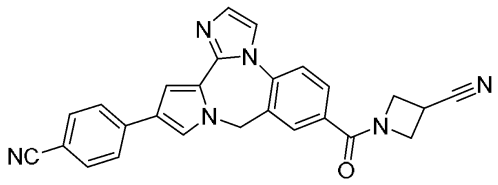
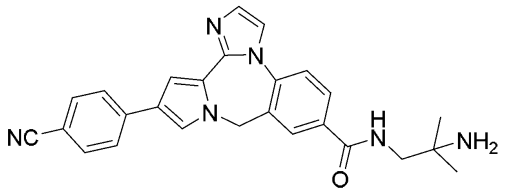
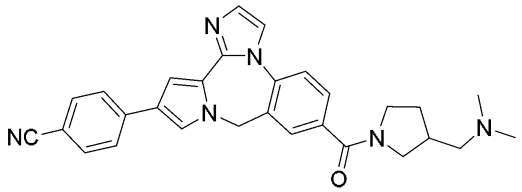
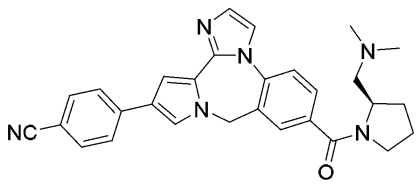
	**76**
	**77**
	**78**
	**79**
	**80**

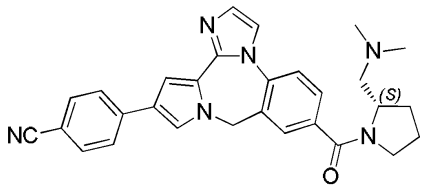
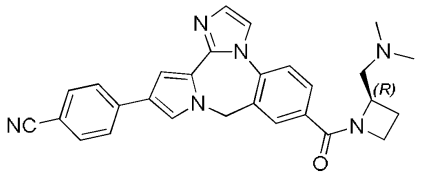
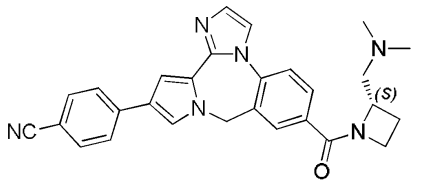
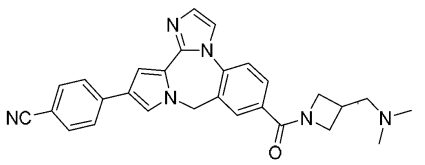
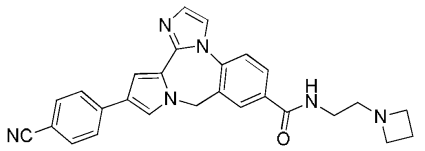
	**81**
	**82**
	**83**
	**84**
	**85**

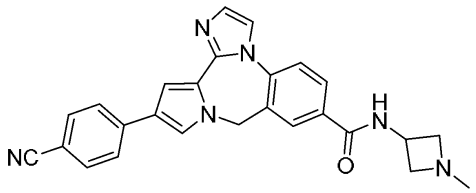
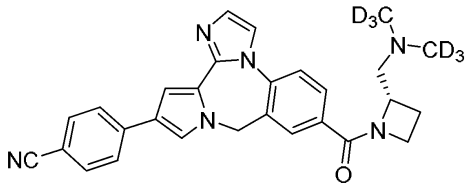
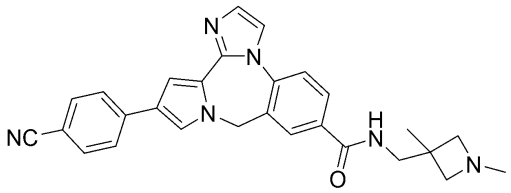
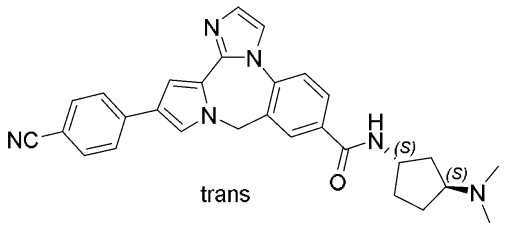
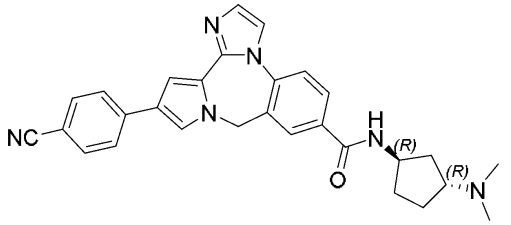
	**86**
	**87**
	**89**
	**90**
	**91**

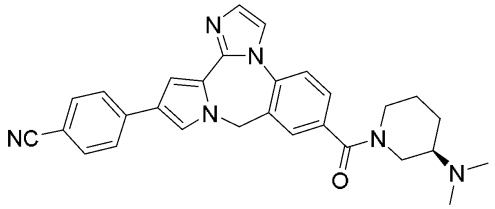
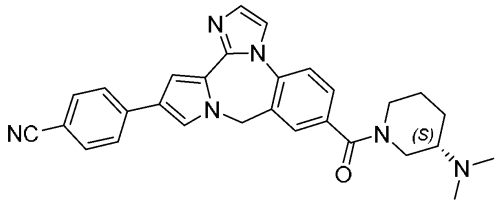
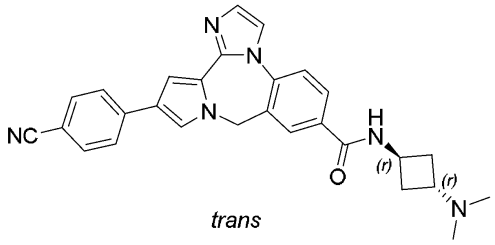
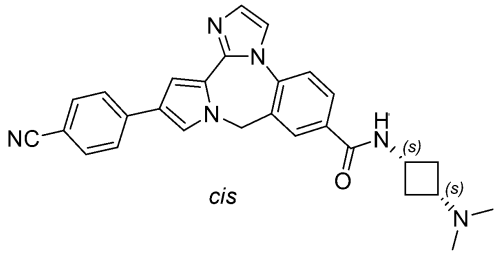
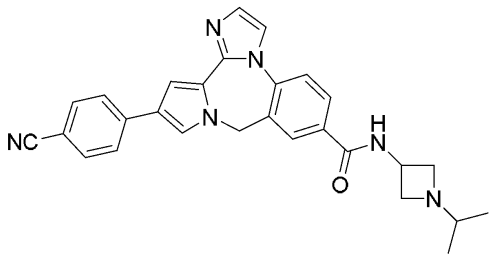
	**92**
	**94**
	**101**
	**102**
	**103**

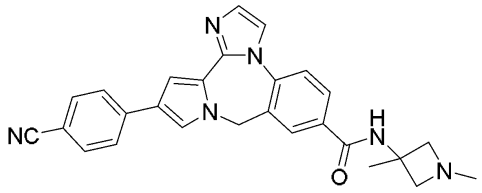
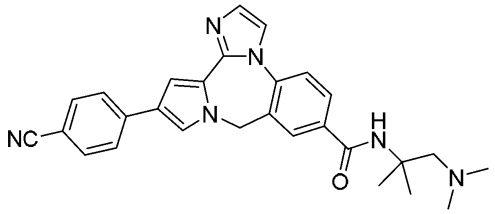
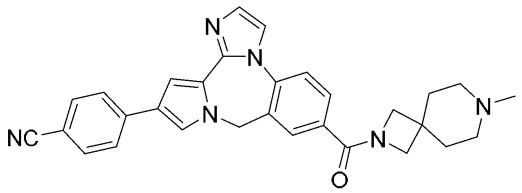
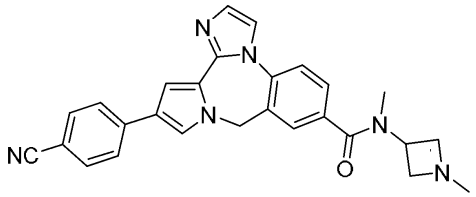
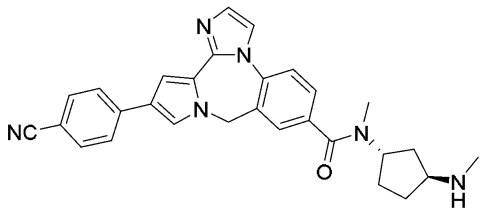
	**104**
	**105**
	**106**
	**107**
	**108**

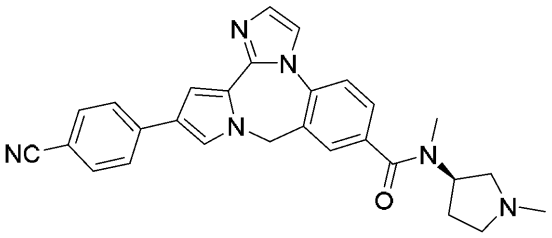
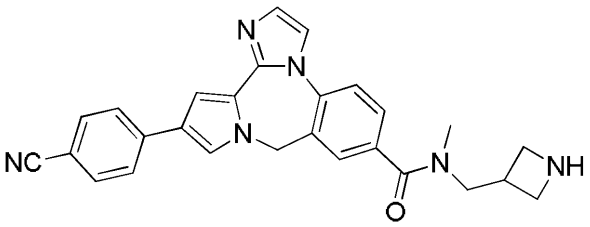
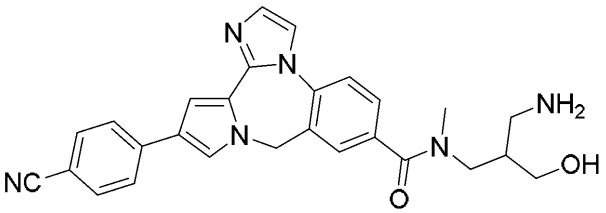
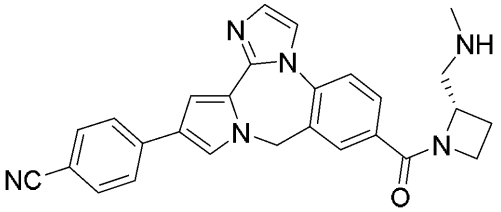
	**109**
	**110**
	**111**
	**112**
	**113**

	**114**
	**115**
	**116**
	**117**
	**118**

	**119**
	**120**
	**121**
 trans	**122**
	**123**

	**124**
	**125**
 *trans*	**126**
 *cis*	**127**
	**128**

	**129**
	**130**
	**131**
	**132**
	**133**

	134
	135
	136
	137

【０１１８】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルもしくはカーボネートとして提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして提示される、式Iの化合物のプロドラッグであり得る。特定のそのような実施形態では、プロドラッグは、in vivoで、活性な親化合物へと代謝される（例えば、エステルが、対応するヒドロキシルまたはカルボン酸へと加水分解される）。

【０１１９】

特定の実施形態では、本発明の化合物はラセミ化合物であり得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、1種類のエナンチオマーについて富化されていてもよい。例えば、本発明の化合物は、30％ee超、40％ee超、50％ee超、60％ee超、70％ee超、80％ee超、90％ee超、または95％ee超もしくはそれ以上を有し得る。本発明の特定の化合物

は、2種類以上の立体中心を有する。結果として、そのような化合物は、1種以上のジアステレオマーについて富化されていることができる。例えば、本発明の化合物は、30％de超、40％de超、50％de超、60％de超、70％de超、80％de超、90％de超、または95％de超もしくはそれ以上を有し得る。

【０１２０】

特定の実施形態では、詳細を以下に記載するように、本発明は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩で、がん又は炎症性障害を処置又は予防する方法に関する。特定の実施形態では、投与される治療用調製物は、化合物の(例えば、式Iの化合物の)1種類のエナンチオマーを優勢に提供するために、富化されていてもよい。エナンチオマー的に富化された混合物は、例えば、少なくとも60molパーセントの1種類のエナンチオマー、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくは99molパーセントでさえある1種類のエナンチオマーを含むことができる。特定の実施形態では、1種類のエナンチオマーについて富化された化合物は、他のエナンチオマーを実質的に含まず、このとき、実質的に含まないとは、対象となる物質が、例えば、組成物または化合物混合物中で、他のエナンチオマーの量と比較した場合に、10％未満、または5％未満、または4％未満、または3％未満、または2％未満、または1％未満を構成することを意味する。例えば、組成物または化合物混合物が98グラムの第1のエナンチオマーおよび2グラムの第2のエナンチオマーを含有する場合に、98molパーセントの第1のエナンチオマーおよびわずか2％の第2のエナンチオマーを含有すると述べられるであろう。

【０１２１】

特定の実施形態では、治療用調製物は、化合物の（例えば、式Iの化合物の）1種類のジアステレオマーを優勢に提供するために、富化されていてもよい。ジアステレオマー的に富化された混合物は、例えば、少なくとも60molパーセントの1種類のジアステレオマー、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくは99molパーセントでさえある1種類のジアステレオマーを含むことができる。

【０１２２】

特定の実施形態では、本発明は、がん、炎症性障害の処置におけるヒト患者での使用に好適な医薬調製物であって、有効量の式Iの任意の化合物、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬調製物を提供する。特定の実施形態では、医薬調製物は、本明細書中に記載される状態もしくは疾患の治療または予防での使用のためのものであり得る。特定の実施形態では、医薬調製物は、ヒト患者での使用に好適であるために十分に低いパイロジェン活性を有する。

【０１２３】

いずれの上記構造の化合物は、本明細書中に開示されるいずれの疾患または状態の治療のための医薬の製造で用いることができる。

【０１２４】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物に出現する原子のすべての同位体も含まれることが意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが質量数が異なるこれらの原子が含まれる。一般例として、限定されることなく、水素の同位体には、重水素(D)が含まれる。本出願全体を通して、構造物中の炭素のいかなる表記も、更なる表記を伴うことなく使用される場合、^{12}C、^{13}C、又は^{14}Cなどの炭素のすべての同位体を表すことが意図される。本出願全体を通して、構造物中の水素のいかなる表記も、更なる表記を伴うことなく使用される場合、^{1}H、^{2}H、又は^{3}Hなどの水素のすべての同位体を表すことが意図される。同位体標識された化合物は、利用される非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識された試薬を使用する、当業者に公知の従来技術により、一般に調製することができる。

【０１２５】

式Iの例示的化合物を、実施例1～93及び表101～137に示す。実施例1～93及び表101～137の化合物は、遊離塩基及び共役酸の両方を包含することが理解される。例えば、実施例1～93及び101～137中の化合物は、錯体又はトリフルオロ酢酸若しくは塩酸

との塩として示され得るが、その対応する遊離塩基形態又は他の酸との塩としての化合物は、等しく本発明の範囲内である。化合物は、遊離塩基形態、塩として(例えば、塩酸塩)のいずれか又は両方の形態で単離され得る。以下に示す化学構造では、標準の化学的略語が使用されることがある。

【０１２６】

II.ＭＫ2阻害剤の使用

特定の態様では、本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ-2(ＭＫ2)に関連する障害を処置又は予防する方法であって、対象に例えば治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【０１２７】

特定の実施形態では、ＭＫ2に関連する障害は、炎症性障害である。他の実施形態では、ＭＫ2に関連する障害は、がんである。

【０１２８】

特定の態様では、本発明は、がんを処置する方法であって、対象に例えば治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【０１２９】

特定の実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、副腎皮質癌腫、AIDSに関連するがん(カポジ肉腫及びリンパ腫)、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌腫、胆管がん(肝外を含む)、膀胱がん、骨がん(骨肉腫及び悪性線維性組織球腫を含む)、脳腫瘍(星状細胞腫、脳及び脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣芽細胞腫、上衣腫、髄芽腫、髄上皮腫、中間分化型の松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍及び松果体芽腫など)、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、基底細胞癌腫、胆管がん(肝外を含む)、膀胱がん、骨がん(骨肉腫及び悪性線維性組織球腫を含む)、カルチノイド腫瘍、原発不明の癌腫、中枢神経系(非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、胚芽腫瘍及びリンパ腫など)、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫(菌状息肉腫及びセザリー症候群)、胆管、胆汁(肝外)、非浸潤性乳管癌腫(ＤＣＩＳ)、胚芽腫瘍(中枢神経系)、子宮内膜がん、上衣芽細胞腫、上衣腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫腫瘍ファミリー、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼がん(眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫のような)、骨の線維性組織球腫(悪性及び骨肉腫を含む)、胆嚢がん、胃部の(胃)がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間葉性腫瘍(ＧＩＳＴ)、胚細胞性腫瘍(頭蓋外、性腺外、卵巣)、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠芽腫、神経膠腫、ヘアリー細胞白血病、頭部及び頸部がん、心臓がん、肝細胞(肝臓)がん、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、膵島細胞腫瘍(内分泌性、膵臓)、カポジ肉腫、腎臓(腎細胞を含む)、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病(急性リンパ芽球性(ＡＬＬ)、急性骨髄性(ＡＭＬ)、慢性リンパ性(ＣＬＬ)、慢性骨髄性(ＣＭＬ)、ヘアリー細胞を含む)、口唇及び口腔がん、肝がん(原発性)、上皮内小葉癌腫(ＬＣＩＳ)、肺がん(非小細胞及び小細胞)、リンパ腫(AIDS関連、バーキット、皮膚T細胞(菌状息肉腫及びセザリー症候群)、ホジキン、非ホジキン、原発性中枢神経系(ＣＮＳ)、男性乳がん、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、髄芽腫、髄上皮腫、メラノーマ(眼内(眼)を含む)、メルケル細胞癌腫、中皮腫(悪性)、原発不明の転移性扁平上皮頸部がん、ＮＵＴ遺伝子に関わる正中管細胞癌腫(Ｍｉｄｌｉｎｅ Ｔｒａｃｔ Ｃａｒｃｉｎｏｍａ)、口内がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、骨髄腫及び多発性骨髄腫、骨髄増殖症候群(慢性)、鼻腔及び副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口部がん、口腔がん、口唇及び中咽頭がん、骨肉腫及び骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん(上皮、胚細胞腫瘍、及び低悪性潜在的腫瘍など)、膵がん(膵島細胞腫瘍を含む)、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色

細胞腫、中間分化型の松果体実質腫瘍、松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体部腫瘍、形質細胞新生物/多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、妊娠及び乳がん、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞(腎臓)がん、腎盂及び尿管、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫(ユーイング肉腫腫瘍ファミリー、カポジ、軟組織、子宮など)、セザリー症候群、皮膚がん(メラノーマ、メルケル細胞癌腫、非黒色腫性など)、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、扁平上皮細胞癌腫、原発不明の扁平上皮頸部がん、転移性胃(胃部の)がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫(皮膚、菌状息肉腫及びセザリー症候群)、睾丸がん、咽喉がん、胸腺腫及び胸腺細胞癌腫、甲状腺がん、腎盂及び尿管の移行上皮がん、絨毛性腫瘍(妊娠性)、未知の原発性、小児期の異常ながん、尿管及び腎盂、移行上皮がん、尿道がん、子宮がん、子宮内膜、子宮肉腫、ワルデンストローム・マクログロブリン血症及びウィルムス腫瘍の1つ又は変種であり得る。

【０１３０】

特定の実施形態では、がんは、KRAS又はBRAF依存性がんである。

【０１３１】

特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。対象は、一般に、がん性腫瘍を有すると診断されたもの又はがん性腫瘍に関して以前に処置を受けた(例えば、手術により腫瘍が以前に除去された)ものである。がん性腫瘍は、原発性腫瘍及び/又は続発性(例えば、転移性)腫瘍であり得る。

【０１３２】

特定の実施形態では、対象は、哺乳類、例えばヒトである。

【０１３３】

特定の実施形態では、がんは、膀胱、骨髄、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚又は甲状腺の組織に関連する。

【０１３４】

特定の実施形態では、がんを処置する方法は、放射線療法を併せて(conjointly)施すことを更に含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、がんを処置する方法は、1つ以上の付加的な化学療法剤を併せて投与することを更に含む。

【０１３６】

本発明の化合物と併せて投与され得る化学療法剤として、ABT-263、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、AZD5363、カルメット-ゲラン桿菌ワクチン(bcg)、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン(campothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロ酢酸、ジエンエストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル及び5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、LY2603618、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン(例えば、メトホルミンHCl)、メソトレキセート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、MK2206、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、パゾパニブ、ペリフォシン、PF-04691502、PF477736

、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ロミデプシン、セルメチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びボリノスタット(SAHA)が挙げられる。

【０１３７】

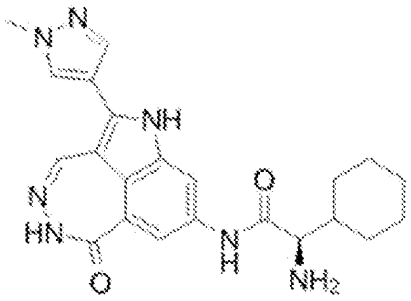
例えば、本発明の化合物と併せて投与され得る化学療法剤として、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、bcg、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン(campothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カーフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、ジクロロ酢酸、ジエンエストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン(例えば、メトホルミンHCl)、メソトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリフォシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及びビノレルビンが挙げられる。特定の実施形態では、化学療法剤は、シスプラチンである。特定の実施形態では、付加的な化学療法剤は、CHK1阻害剤である。特定の実施形態では、付加的な化学療法剤は、アルキル化剤である。

【０１３８】

「PF477736」は、少なくともSigma-Aldrichから市販されている以下の構造物(カタログ番号　PZ0186)を指す:

【０１３９】

【化４０】

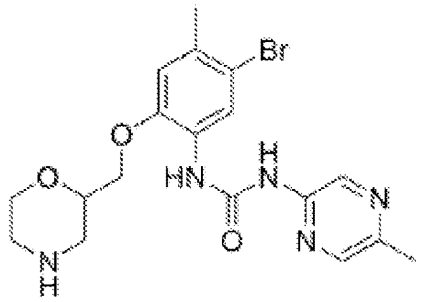


【０１４０】

「LY2603618」は、少なくともSigma-Aldrichから市販されている以下の構造物(カタログ番号　SML2855)を指す:

【０１４１】

【化４１】



【０１４２】

がん処置のために多くの併用療法が開発されてきた。特定の実施形態では、本発明の化合物は、併用療法と併せて投与され得る。本発明の化合物が併せて投与され得る併用療法の例は、表2に挙げられる。

【０１４３】

【表２】

表**2.** がん処置のための例示的な併用療法。

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC (乳房)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC (肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC (神経芽細胞腫)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メソトレキセート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メソトレキセート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CaT	カルボプラチン、パクリタキセル
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV及びエトポシド

名称	治療剤
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP(B)	シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン、ブレオマイシンを伴うか又は伴わない
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシル又はカルボプラチン、フルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミド又はシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキソルビシン、シスプラチン
ChlVPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP-BLEO	CHOPにブレオマイシンを加える
CISCA	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メソトレキセート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシル、プレドニゾン
CMFVP	シクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
CMV	シスプラチン、メソトレキセート、ビンブラスチン
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メソトレキセート、ロイコボリン、シタラビン
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メソトレキセート、プレドニゾン
クーパーレジメン	シクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン

名称	治療剤
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CP(慢性リンパ性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン
CP (卵巣癌)	シクロホスファミド、シスプラチン
CT	シスプラチン、パクリタキセル
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ダカルバジン
DA	ダウノルビシン、シタラビン
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン
DI	ドキソルビシン、イホスファミド
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
EAP	エトポシド、ドキソルビシン、シスプラチン
EC	エトポシド、カルボプラチン
EFP	エトポシド(Etoposie)、フルオロウラシル、シスプラチン
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン
EP	エトポシド、シスプラチン
EVA	エトポシド、ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド
FAM	フルオロウラシル、ドキソルビシン、マイトマイシン
FAMTX	メソトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン

名称	治療剤
FAP	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シスプラチン
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン
FL	フルタミド、リューブロリド
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリンインプラント
HDMTX	メソトレキセート、ロイコボリン
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシル
ICE-T	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、パクリタキセル、メスナ
IDMTX/6-MP	メソトレキセート、メルカプトプリン、ロイコボリン
IE	イホスファミド、エトポシド(Etoposie)、メスナ
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン
M-2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン
MAC-III	メソトレキセート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
MACC	メソトレキセート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン
MACOP-B	メソトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、プレドニゾン
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン
m-BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メソトレキセート、ロイコボリン
MBC	メソトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチン
MC	ミトキサントロン、シタラビン
MF	メソトレキセート、フルオロウラシル、ロイコボリン
MICE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド
mini-BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、

名称	治療剤
	マイトマイシン
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
MP (多発性骨髄腫)	メルファラン、プレドニゾン
MP (前立腺がん)	ミトキサントロン、プレドニゾン
MTX/6-MO	メソトレキセート、メルカプトプリン
MTX/6-MP/VP	メソトレキセート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
MTX-CDDPAdr	メソトレキセート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキソルビシン
MV (乳がん)	マイトマイシン、ビンブラスチン
MV (急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド
M-VAC メソトレキセート	ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン
OPPA	OPAにプロカルバジンを加える
PAC	シスプラチン、ドキソルビシン
PAC-I	シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド
PA-CI	シスプラチン、ドキソルビシン
PC	パクリタキセル、カルボプラチン又はパクリタキセル、シスプラチン
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン
PE	パクリタキセル、エストラムスチン
PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン

名称	治療剤
ProMACE	プレドニゾン、メソトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メソトレキセート、ロイコボリン、コトリモキサゾール
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メソトレキセート、ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン
TCF	パクリタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル
TIP	パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン
TTT	メソトレキセート、シタラビン、ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン、ドキソルビシン、チオテパ、フルオキシメステロン
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン、プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VC	ビノレルビン、シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン

名称	治療剤
VelP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VP	エトポシド、シスプラチン
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン
5＋2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
7＋3	シタラビン、/ダウノルビシン又はイダルビシン又はミトキサントロンを伴う
「8イン1」	メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン

【０１４４】

いくつかの実施形態では、併せて投与される化学療法剤は、CTLA-4、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ、及び/又はPD-1/PD-L1の阻害剤などの免疫腫瘍学治療剤である。

【０１４５】

特定の実施形態では、式IのMK2阻害剤(複数可)を1つ以上の付加的な治療剤(例えば、1つ以上の付加的な化学療法剤)と併せて投与することは、MK2阻害剤(例えば、式Iの化合物)又は1つ以上の付加的な治療剤のそれぞれ個々の投与と比較して、有効性の改善をもたらす。特定のそのような実施形態では、併せて投与することは相加的効果をもたらし、相加的効果とは、MK2阻害剤及び1つ以上の付加的な治療剤の個々の投与のそれぞれの効果の総計を指す。特定の実施形態では、同時投与は相乗的効果をもたらす。

【０１４６】

特定の実施形態では、MK2阻害剤及び1つ以上の付加的な化学療法剤は、同時に投与される。代替の実施形態では、1つ以上の付加的な化学療法剤は、MK2阻害剤の投与前又は後の約5分以内～約168時間以内に投与される。

【０１４７】

特定の実施形態では、本発明は、がん性細胞増殖を阻害する方法であって、がん性細胞を有効量の式Iの化合物と接触させることを含む方法に関する。

【０１４８】

本発明はまた、細胞中のMK2活性を阻害する方法であって、細胞を式Iの化合物と接触させることを含む方法に関する。特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。そのような方法は、インビボ又はインビトロで実施され得る。

【０１４９】

本発明はまた、代謝障害を処置又は予防する方法であって、対象に式Iの化合物を投与することを含む方法に関する。特定の実施形態では、代謝障害は、糖尿病、インスリン抵抗性、肥満、又は代謝症候群である。いくつかの実施形態では、糖尿病は、I型、II型、又は妊娠糖尿病である。いくつかの実施形態では、処置又は予防は、対象におけるグリコ

ーゲン分解又は糖新生に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、処置又は予防は、対象における肝グルコース産生、高血糖、脂肪肝、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性に関連する炎症、インスリン抵抗性に関連する脂質異常、又はこれらの任意の組み合わせを低減する。

【０１５０】

例えば、糖尿病の処置方法の特定の実施形態では、該方法は、1つ以上の付加的な抗糖尿病剤を併せて投与することを更に含む。本発明の化合物と併せて投与され得る抗糖尿病剤として、スルホニル尿素、ビグアナイド系、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン(TZD)、ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤(DPP-4阻害剤)、非スルホニル尿素のインスリン分泌促進物質、グルカゴン様ペプチド1類似体(GLP-1類似体)及びインスリンが挙げられるが、これらに限定されない。より詳細には、抗糖尿病薬として、メトホルミン(メトホルミンHCl)、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、イサグリタゾン、ムラグリタザル(muraglitizar)、ペリグリタザル、シタグリプチン、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、デュトグリプチン、デュトグリプチン、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリンジン、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド及びインスリンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の好ましい実施形態では、1つ以上の付加的な抗糖尿病剤は、メトホルミンを含む。

【０１５１】

III.医薬組成物

特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０１５２】

本発明の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために用いられ得る。特定の実施形態では、該個体は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物などの哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、該組成物または該化合物は、好ましくは、例えば本発明の化合物および製薬上許容される担体を含む、医薬組成物として投与される。製薬上許容される担体、例えば水もしくは生理学的に緩衝された生理食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロールなどの他の溶媒もしくはビヒクル、オリーブ油もしくは注射可能な有機エステルなどの油は、当該技術分野で周知である。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物がヒトへの投与用のもの、特に侵襲性投与経路（即ち、上皮バリアを通した輸送または拡散を回避した、注射または埋込みなどの経路）用のものであれば、該水溶液は、パイロジェンフリーまたは実質的にパイロジェンフリーである。例えば薬剤の遅延放出を実行するため、または１種もしくは複数の細胞、組織もしくは臓器を選択的に標的にするように、賦形剤を選択することができる。該医薬組成物は、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、顆粒、再構成される凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの単位投与剤型であり得る。該組成物はまた、経皮送達システム、例えば皮膚パッチ中に存在し得る。該組成物はまた、点眼薬などの外用投与に適した溶液中に存在し得る。

【０１５３】

製薬上許容される担体は、例えば安定化させるように、溶解度を上昇させるように、または本発明の化合物などの化合物の吸収を増加させるように働く生理学的に許容される薬剤を含有し得る。そのような生理学的に許容される薬剤としては、例えばグルコース、スクロースもしくはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質、または他の安定化剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容される薬剤をはじめとする製薬上許容される担体の選択は、例えば該組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の調製物は、自己乳化薬物送達システムまたは自己微小乳化薬物送達システムであり得る。該医薬組成物（調製物）はまた、例えば本発明の化合物を内部に取り込み得るリポソームまたは他のポリマーマトリックスで

あり得る。例えばリン脂質または他の脂質を含む、リポソームは、作製および投与することが比較的簡単である、非毒性で生理学的に許容し得て代謝可能な担体である。

【０１５４】

語句「製薬上許容される」は、サウンドメディカルジャッジメントの範囲内で、人類および動物の組織と接触する使用に適し、過剰な毒性、過敏症、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を生じず、合理的な利益／リスク比にふさわしい、それらの化合物、材料、組成物および／または投与剤型を指すために本明細書で用いられる。

【０１５５】

本明細書で用いられる語句「製薬上許容される担体」は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル封入材料などの製薬上許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。製薬上許容される担体として働き得る材料の幾つかの例としては、（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；（２）コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびセルロース誘導体；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；（９）ピーナッツオイル、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；（１０）プロピレングリコールなどのグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンガー液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝溶液；ならびに（２１）医薬製剤中で用いられる他の非毒性の適合性物質が挙げられる。

【０１５６】

医薬組成物（調製物）は、例えば経口（例えば、水性または非水性溶液または懸濁液、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、ボーラス、粉末、顆粒、舌へ塗布されるペーストなどの飲薬）；口腔粘膜を通した吸収（例えば、舌下）；経肛門、経直腸または経腟（例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして）；非経口（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内など、例えば滅菌溶液または懸濁液として）；鼻内；腹腔内；皮下；経皮（例えば、皮膚へ塗布されるパッチとして）；および外用（例えば、皮膚へ塗布されるクリーム、軟膏もしくはスプレーとして、または点眼薬として）などの複数の投与経路のいずれかによって対象に投与され得る。該化合物はまた、吸入用に配合され得る。特定の実施形態では、化合物は、単に滅菌水中に溶解または懸濁され得る。適切な投与経路およびそれに適した組成物の詳細は、例えば米国特許第6,110,973号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号および同第4,172,896号、ならびに本明細書に引用された特許に見出され得る。

【０１５７】

該製剤は、簡便には単位投与剤型中に存在し得、薬剤の技術分野で周知の任意方法によって調製され得る。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は、処置される宿主、個々の投与様式に応じて変動するであろう。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は、一般には治療効果を生じる化合物の量であろう。一般に、１００％のうち、この量は、有効成分約１％～約９９％、好ましくは約５％～約７０％、最も好ましくは約１０％～約３０％の範囲内であろう。

【０１５８】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を担体、および場合により１種または複数の補助成分と会合させるステップを含む。一般に該製剤は、本発明の化合物を液状担体もしくは微細固体担体またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させ、その後、必要に応じて生成物を成形すること、によって調製される。

【０１５９】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが本発明の化合物の所定量を有効成分として含有する、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、カシェ、丸薬、錠剤、トローチ錠（香味ベース、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントを用いる）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態、あるいは水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油もしくは油中水液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはパステル剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性ベースを用いる）および／もしくは洗口液としてなどであり得る。組成物または化合物はまた、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与され得る。

【０１６０】

経口投与のための固体投与剤型（カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、錠剤、丸薬、糖剤、粉末、顆粒など）を調製するために、有効成分が、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび／または以下のもののいずれかなどの１種または複数の製薬上許容される担体と混和される：（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸などの充填剤または増量剤；（２）例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤；（３）グリセロールなどの保湿剤；（４）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（５）パラフィンなどの溶解遅延剤；（６）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（７）例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；（８）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤；（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物などの滑沢剤；（１０）修飾および非修飾シクロデキストリンなどの錯化剤；ならびに（１１）着色剤。カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、錠剤および丸薬の場合、該医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いた軟および硬充填ゼラチンカプセルへの充填剤として用いられ得る。

【０１６１】

錠剤は、場合により１種または複数の補助成分と共に、圧縮または成形することによって作製され得る。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、または架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を用いて調製され得る。成形錠は、不活性液体希釈剤で加湿された該粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。

【０１６２】

医薬組成物の錠剤および他の固体投与剤型、例えば糖剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、丸薬および顆粒は、場合により刻み目が付けられているか、またはコーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬配合の技術分野で周知の他のコーティングと共に調製され得る。それらはまた、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを提供するために、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いて、有効成分の徐放または制御放出を提供するように配合され得る。それらは、例えば細菌保持フィルターを通すろ過により、または使用直前に滅菌水もしくは一部の他の滅菌注射可能媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、場合により乳白剤を含有することができ、そして場合により遅延される手法で、胃腸管の特定部位のみで、またはそこに優先的に、有効成分（複数可）を放出する組成物であり得る。用いられ得る埋入組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適宜、上記賦形剤の１種または複数との、マイクロカプセル化形態であり得る。

【０１６３】
経口投与に有用な液体投与剤型としては、製薬上許容されるエマルジョン、再構成される凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。液体投与剤型は、有効成分に加えて当該技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびそれらの誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

【０１６４】
該経口組成物はまた、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および防腐剤などのアジュバントを含み得る。

【０１６５】
懸濁物は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

【０１６６】
経直腸、経腟または尿道投与のための医薬組成物の製剤は、坐剤として存在することができ、該坐剤は、１種または複数の活性化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む１種または複数の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製され得、室温では固体であるが体温では液体となり、それにより直腸または腟腔で融解して活性化合物を放出する。

【０１６７】
口への投与のための医薬組成物の製剤は、洗口液または経口スプレーまたは経口軟膏として存在し得る。

【０１６８】
代わりまたは追加として、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤーまたは他の腔内デバイスを介した送達のために配合され得る。そのようなデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸または腸への送達に特に有用であり得る。

【０１６９】
経腟投与に適した製剤としては、当該技術分野において適切であることが知られた担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤も挙げられる。

【０１７０】
外用または経皮投与用の投与剤型としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で製薬上許容される担体および必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤または噴射剤と混合され得る。

【０１７１】
軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、サリチル酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【０１７２】
粉末およびスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有し得る。加えてスプレーは、慣用される噴射剤、例えばクロロフルオロヒドロカーボンおよび揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンを含有し得る。

【０１７３】
経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。そのような投与剤型は、活性化合物を適当な媒体に溶解または分散させることにより作製され得る。吸収促進剤を用いて、皮膚を通した該化合物の透過を増加させることもできる。そのような透過の速度は、速度制御膜を提供すること、または該化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させること、のいずれかによって制御され得る。
【０１７４】
眼科製剤、眼軟膏、粉末、溶液などもまた、本発明の範囲内として企図される。模範的眼科製剤は、内容が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第２００５/００８００５６号、同第２００５/００５９７４４号、同第２００５/００３１６９７号、および同第２００５/００４０７４号、ならびに米国特許第６,５８３,１２４号に記載される。所望なら、液体眼科製剤が、涙液、眼房水、もしくは硝子体液と類似の特性を有するか、またはそのような流体と適合性がある。好ましい投与経路は、局所投与である（例えば、点眼薬などの外用投与またはインプラントを介した投与）。
【０１７５】
本明細書で用いられる語句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、通常は注射による、腸内および外用投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内の注射および輸液を包含するが、これらに限定されない。非経口投与に適した医薬組成物は、１種または複数の活性化合物を、１種または複数の製薬上許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または滅菌粉末と併せて含み、該滅菌粉末は、使用直前に滅菌注射可能溶液もしくは分散液に再構成され得、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、該製剤を予定のレシピエントの血液と等張性にする溶質、または懸濁もしくは増粘剤を含有し得る。
【０１７６】
本発明の医薬組成物中で用いられ得る適切な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適度な流動性が、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用により、分散物の場合には必要となる粒子サイズの維持により、そして界面活性剤の使用により、維持され得る。
【０１７７】
これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの含有によって確実になり得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含ませることが望ましい場合もある。加えて、注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の含有によってもたらされ得る。
【０１７８】
幾つかの例において、薬物の効果を延長するためには、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を緩徐にすることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶または非晶質材料の液体懸濁物の使用によって完遂され得る。その場合、薬物の吸収速度は、溶解速度に依存し、そして溶解速度もまた、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは非経口投与された薬物形態の吸収遅延が、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって完遂される。
【０１７９】
注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中で対象の化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、および用いられる個々のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度が制御され得る。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステ

ル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射可能製剤は、身体組織と適合性があるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【０１８０】

本発明の方法で使用される場合、活性化合物は、そのままで、または例えば0.1～99.5％（より好ましくは0.5～90％）の有効成分を製薬上許容される担体と併せて含有する医薬組成物として、与えられ得る。

【０１８１】

導入方法は、再充填性または生体分解性デバイスによっても提供され得る。タンパク質性生物製剤をはじめとする様々な遅延放出性ポリマーデバイスが、近年になり薬物の制御送達用に開発され、インビボでテストされた。生分解性および非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルなど）を用いて、個々の標的部位での化合物の持続放出のためのインプラントを形成させることができる。

【０１８２】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与レベルは、患者への毒性を生じずに、個々の患者、投与組成および様式に関する所望の治療応答を実現するのに効果的な有効成分量を得るように変動され得る。

【０１８３】

選択される投与レベルは、個々の化合物の活性、用いられる化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの組み合わせ、投与経路、投与時間、用いられる個々の化合物（複数可）の排泄速度、処置期間、用いられる個々の化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物および／または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、病気、一般的健康状態、過去の医療歴、ならびに医療の技術分野で周知の類似因子など種々の因子に依存するであろう。

【０１８４】

医師または獣医の当業者は、必要となる医薬組成物の治療有効量を即座に決定および処方することができる。例えば医師または獣医は、該医薬組成物または化合物の用量を所望の治療効果を実現するのに必要となるレベルよりも低レベルで開始し、所望の効果が実現されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」は、所望の治療効果を誘発するのに十分な化合物の量を意味する。化合物の有効量が対象の体重、性別、年齢、および医療歴に応じて変動することは、概ね理解されよう。有効量に影響を及ぼす他の因子としては、患者の病気の重症度、処置される障害、化合物の安定性、そして所望なら本発明の化合物と共に投与される別のタイプの治療剤を挙げることができるが、これらに限定されない。より大きな総用量であれば、該薬剤の反復投与によって送達され得る。有効性および投薬量を決定する方法は、当業者に知られている（参照により本明細書に組み入れられるIsselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882）。

【０１８５】

一般に、本発明の組成物および方法で用いられる活性化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるのに効果的な最小用量であるその化合物量であろう。そのような有効用量は、先に記載された因子に概ね依存する。

【０１８６】

所望なら、活性化合物の有効日用量が、場合により単位投与剤型で、１個、２個、３個、４個、５個、６個、またはそれよりも多くの分割用量として、１日のうちに適度な間隔をおいて別々に投与され得る。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、１日に２または３回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、１日１回投与される。

【０１８７】

この処置を受ける患者は、霊長類、特にヒトおよび他の哺乳動物、例えばウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなど、そして一般には家禽およびペットなどの任意の必要とする動物である。

【０１８８】
特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用してもよく、又は別のタイプの治療剤と併せて投与されても良い。本明細書で使用するとき、語句「併せて投与する」とは、既に投与された治療的化合物が身体に依然として効果がある間に第2の化合物が投与されるような、2つ以上の異なる治療的化合物の任意の形態の投与を指す。(例えば、この2つの化合物が患者において同時に効果があり、これは2つの化合物の相乗的効果を含み得る)。例えば、異なる治療的化合物は、同一の製剤として又は別々の製剤としてのいずれかで、同時又は経時的のいずれかで投与され得る。特定の実施形態では、異なる治療的化合物は、互いに1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、又は1週間以内に投与され得る。したがって、そのような処置を受ける個体は、異なる治療的化合物の組み合わせ効果が有益であり得る。

【０１８９】
特定の実施形態では、本発明の化合物を1つ以上の付加的な治療剤(例えば、1つ以上の付加的な化学療法剤)と併せて投与することは、本発明の化合物(例えば、式Iの化合物)又は1つ以上の付加的な治療剤のそれぞれ個々の投与と比較して、有効性の改善をもたらす。特定のそのような実施形態では、併せて投与することは相加的効果をもたらし、相加的効果とは、本発明の化合物及び1つ以上の付加的な治療剤の個々の投与のそれぞれの効果の総計を指す。

【０１９０】
本発明は、組成物における本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用及び本発明の方法を含む。用語「薬学的に許容される塩」として、本明細書で使用するとき、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2-スルホン酸、及び他の酸を含む無機酸又は有機酸に由来する塩が挙げられる。薬学的に許容される塩形態は、塩を構成する分子の比が1:1ではない形態を含み得る。例えば、塩は、式Iの化合物の分子当たり2個の塩酸分子などのように、塩基分子当たり2個以上の無機酸又は有機酸の分子を含み得る。別の例として、塩は、酒石酸分子当たり2個の式Iの化合物分子などのように、塩基分子当たり1個未満の無機酸又は有機酸分子を含み得る。

【０１９１】
さらなる実施形態では、本発明の想定される塩としては、限定するものではないが、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩としては、限定するものではないが、L-アルギニン、ベネンタミン（benenthamine）、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール（deanol）、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リシン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩としては、限定するものではないが、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属塩が挙げられる。

【０１９２】
製薬上許容される酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等との種々の溶媒和物として存在することができる。そのような溶媒和物の混合物もまた調製することができる。このような溶媒和物の供給源は、調製または結晶化の溶媒中に内在するか、またはそのような溶媒に付随的な、結晶化の溶媒からのものであり得る。

【０１９３】
湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防

腐剤および抗酸化剤もまた、該組成物中に存在し得る。

【０１９４】

製薬上許容される抗酸化剤の例としては、（１）アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤；（２）パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、α－トコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤；および（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【０１９５】

定義

用語「アシル」は、当技術分野で認識され、一般式：ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-により表わされる基を意味する。

【０１９６】

用語「アシルアミノ」は、当技術分野で認識され、アシル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、式：ヒドロカルビルC(O)NH-により表わすことができる。

【０１９７】

用語「アシルオキシ」は、当技術分野で認識され、一般式：ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-により表わされる基を意味する。

【０１９８】

用語「アルコキシ」とは、それに結合した酸素を有するアルキル基、好ましくは低級アルキル基を意味する。代表的なアルコキシ基として、メトキシ、-OCF_3、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【０１９９】

用語「シクロアルキルオキシ」とは、それに結合した酸素を有するシクロアルキル基を指す。

【０２００】

用語「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されたアルキル基を意味し、一般式：アルキル-O-アルキルにより表わすことができる。

【０２０１】

用語「アルキルアミノアルキル」とは、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【０２０２】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で用いる場合、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基を意味し、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの後者は、アルケニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を意味する。そのような置換基は、1個以上の二重結合中に含まれるかまたは含まれない1個以上の炭素上に存在することができる。さらに、そのような置換基としては、安定性が妨害的（prohibitive）である場合を除いて、下記で議論される通りの、アルキル基に対して考慮されるものすべてが挙げられる。例えば、1個以上のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が考慮される。

【０２０３】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖または分岐鎖非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐鎖アルキル基は、別途規定されない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する。直鎖および分岐鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C_1-C_6直鎖または分岐鎖アルキル基はまた、「低級アルキル」基とも称される。

【０２０４】

さらに、用語「アルキル」（または「低級アルキル」）は、本明細書、実施例および特

許請求の範囲の全体にわたって用いられる場合、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、そのうちの後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を意味する。そのような置換基とは、別途指定されない場合には、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。適切な場合、炭化水素鎖上で置換された部分はそれ自体が置換され得ることは、当業者には理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、置換型および非置換型の、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む）、およびシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む）、$-CF_3$、-CNなどが挙げられる。例示的な置換アルキルは、下記に記載される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、$-CF_3$、-CNなどでさらに置換され得る。

【０２０５】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学的部分との関連で用いられる場合、用語「C_{x-y}」は、鎖中にx～y個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、用語「C_{x-y}アルキル」とは、鎖中にx～y個の炭素を含む直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換飽和炭化水素基を意味し、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル等のハロアルキル基が含まれる。C_0アルキルとは、基が末端位置にある場合には水素を示し、内部にある場合には結合を示す。用語「C_{2-y}アルケニル」および「C_{2-y}アルキニル」とは、上記のアルキルと長さおよび可能な置換では類似するが、それぞれ少なくとも1個の二重結合または三重結合を含む、置換または非置換不飽和脂肪族基を意味する。

【０２０６】

用語「アルキルアミノ」とは、本明細書中で用いる場合、少なくとも1個のアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。

【０２０７】

用語「アルキルチオ」とは、本明細書中で用いる場合、アルキル基で置換されたチオール基を意味し、一般式：アルキル-S-により表わすことができる。

【０２０８】

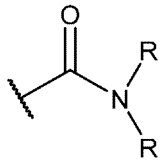
用語「アルキニル」とは、本明細書中で用いる場合、少なくとも1個の三重結合を含む脂肪族基を意味し、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの後者は、アルキニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を意味する。そのような置換基は、1個以上の三重結合中に含まれるかまたは含まれない1個以上の炭素上に存在することができる。さらに、そのような置換基としては、安定性が妨害的である場合を除いて、上記で議論される通りの、アルキル基に対して考慮されるものすべてが挙げられる。例えば、1個以上のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が考慮される。

【０２０９】

用語「アミド」とは、本明細書中で用いる場合、基：

【０２１０】

【化４２】



【０２１１】

[式中、各Rは独立に、水素もしくはヒドロカルビル基を表わすか、または2個のRが、それらが結合しているN原子と一緒になって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる]

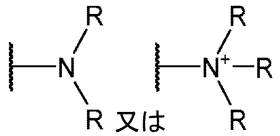
を意味する。

【０２１２】

用語「アミン」および「アミノ」は、当技術分野で認識され、非置換および置換アミンの両方ならびにその塩、例えば：

【０２１３】

【化４３】



【０２１４】

[式中、各Rは独立に、水素もしくはヒドロカルビル基を表わすか、または2個のRが、それらが結合しているN原子と一緒になって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる]

により表わすことができる部分を意味する。

【０２１５】

用語「アミノアルキル」とは、本明細書中で用いる場合、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２１６】

用語「アラルキル」とは、本明細書中で用いる場合、アリール基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２１７】

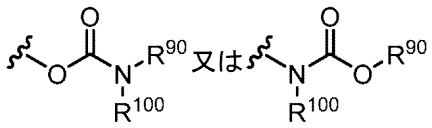
用語「アリール」には、本明細書中で用いる場合、環の各原子が炭素である、置換または非置換単環芳香族基が含まれる。好ましくは、環は、5～7員環、より好ましくは6員環である。用語「アリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の連結された環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、このとき、環のうちの少なくとも一方が芳香族であり、例えば、他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであり得る。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

【０２１８】

用語「カルバメート」は、当技術分野で認識され、基：

【０２１９】

【化４４】



【０２２０】
[式中、R^{90}およびR^{100}が独立に、水素もしくはアルキル基などのヒドロカルビル基を表わすか、またはR^{90}およびR^{100}が、介在する原子と一緒になって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる]
を意味する。用語「炭素環」（carbocycle）、および「炭素環式」（carbocyclic）とは、本明細書中で用いる場合、環の各原子が炭素である、飽和または不飽和環を意味する。炭素環との用語には、芳香族炭素環および非芳香族炭素環の両方が含まれる。非芳香族炭素環としては、すべての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環、および少なくとも1個の二重結合を含むシクロアルケン環の両方が挙げられる。「炭素環」としては、5～7員単環式環および8～12員二環式環が挙げられる。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環および芳香族環から選択することができる。炭素環には、1個、2個もしくは3個またはそれ以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる。用語「縮合炭素環」とは、環のうちのそれぞれが、2個の隣接原子を他方の環と共有する、二環式炭素環を意味する。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環および芳香族環から選択することができる。例示的な実施形態では、芳香族環（例えば、フェニル）が、飽和または不飽和環（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセン）に縮合していることができる。価数が許容する場合には、飽和環、不飽和環および芳香族二環式環のいずれの組み合わせでも、炭素環の定義に含められる。例示的「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を担持することが可能であるいずれか1個以上の位置で置換されていてもよい。

【０２２１】
「シクロアルキル」基は、完全に飽和している環状炭化水素である。「シクロアルキル」には、単環式環および二環式環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別途規定されない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環および芳香族環から選択することができる。シクロアルキルとしては、1個、2個もしくは3個またはそれ以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が挙げられる。用語「縮合シクロアルキル」とは、環のうちのそれぞれが、2個の隣接原子を他方の環と共有する、二環式シクロアルキルを意味する。縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環および芳香族環から選択することができる。「シクロアルケニル」基は、1個以上の二重結合を含む環状炭化水素である。

【０２２２】
用語「カルボシクリルアルキル」とは、本明細書中で用いる場合、炭素環基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２２３】
用語「カーボネート」とは、当技術分野で認識され、基$-OCO_2-R^{10}$（式中、R^{10}はヒドロカルビル基を表わす）を意味する。

【０２２４】
用語「カルボキシ」とは、本明細書中で用いる場合、式$-CO_2H$により表わされる基を意味する。

【０２２５】
用語「エステル」とは、本明細書中で用いる場合、基$-C(O)OR^{10}$（式中、R^{10}はヒドロカルビル基を表わす）を意味する。

【０２２６】
用語「エーテル」とは、本明細書中で用いる場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されたヒドロカルビル基を意味する。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置

換基は、ヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称性または非対称性のいずれかであり得る。エーテルの例としては、限定するものではないが、複素環-O-複素環およびアリール-O-複素環が挙げられる。エーテルは、一般式：アルキル-O-アルキルにより表わすことができる「アルコキシアルキル」基を含む。

【０２２７】

用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、本明細書中で用いる場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードが挙げられる。

【０２２８】

用語「ヘタラルキル」（hetaralkyl）および「ヘテロアラルキル」とは、本明細書中で用いる場合、ヘタリール基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２２９】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書中で用いる場合、炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子の飽和または不飽和鎖を意味し、このとき、2個のヘテロ原子は隣接していない。

【０２３０】

用語「ヘテロアルキルアミノ」とは、本明細書で使用するとき、ヘテロアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【０２３１】

用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」には、その環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む、置換または非置換芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環が含まれる。用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の連結された環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、このとき、環のうちの少なくとも一方がヘテロ芳香族であり、例えば、他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。

【０２３２】

用語「ヘテロ原子」とは、本明細書中で用いる場合、炭素または水素以外のいずれかの元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄である。

【０２３３】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、および「複素環式」とは、その環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む、置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を意味する。用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」にはまた、2個以上の炭素が2個の連結された環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、このとき、環のうちの少なくとも一方が複素環式であり、例えば、他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。ヘテロシクリル基はまた、オキソ基により置換されていてもよい。例えば、「ヘテロシクリル」は、ピロリジン及びピロリジノンの両方を包含する。

【０２３４】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書で使用するとき、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【０２３５】

用語「ヘテロシクロアルキルアミノ」とは、本明細書で使用するとき、ヘテロシクロアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【０２３６】

用語「ヒドロカルビル」とは、本明細書中で用いる場合、=Oまたは=S置換基を有さず、かつ典型的には少なくとも1個の炭素-水素結合および主に炭素の骨格を有するが、任意によりヘテロ原子を含むことができる、炭素原子を介して結合している基を意味する。つまり、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフルオロメチルのような基が、本出願の目的のためにヒドロカルビルであると見なされるが、アセチル（結合性炭素上に=O置換基を有する）およびエトキシ（炭素ではなく酸素を介して連結される）などの置換基はヒドロカルビルとは見なされない。ヒドロカルビル基としては、限定するものではないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２３７】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書中で用いる場合、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２３８】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学的部分との関連で用いられる場合、用語「低級」とは、置換基中に10個以下の非水素原子、好ましくは6個以下の非水素原子がある基を含むことを意味する。「低級アルキル」とは、例えば、10個以下の炭素原子、好ましくは6個以下の炭素原子を含むアルキル基を意味する。特定の実施形態では、本明細書中で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独で存在するかまたは他の置換基との組み合わせで存在する（ヒドロキシアルキルおよびアラルキルの記述中など（この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子をカウントする際にアリール基内の原子はカウントされない））かにかかわらず、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

【０２３９】

本明細書で使用するとき、用語「オキソ」とは、カルボニル基を指す。オキソ置換基が、オキソ置換されたシクロアルキル基(例えば、3-オキソ-シクロブチル)などの別の飽和基上に出現する時、置換された基は依然として飽和基であることを意図する。ある基が「オキソ」基により置換されていると表される時、これは、カルボニル部分(すなわち、-C(=O)-)がメチレン単位(すなわち、$-CH_2-$)に置き換わっていることを意味し得る。

【０２４０】

用語「ポリシクリル」、「多環」（polycycle）、および「多環式」（polycyclic）とは、2個以上の原子が2個の連結された環に共通である（例えば、環同士が「縮合環」である）、2個以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル）を意味する。多環の環のそれぞれが、置換されているかまたは非置換であり得る。特定の実施形態では、多環の各環は、環中に3～10個の原子、好ましくは5～7個の原子を含む。

【０２４１】

用語「シリル」とは、3個のヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を意味する。

【０２４２】

用語「置換された」とは、骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分を意味する。「置換」または「～で置換された」とは、そのような置換が、置換される原子および置換基の許容される価数に従うこと、ならびに置換が、安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離等によるものなどの変換を自然発生的に受けないもの）を生じることという黙示的な条件を含むことが理解されるであろう。本明細書中で用いる場合、用語「置換された」とは、有機化合物のすべての許容可能な置換基を含むことが考慮される。広範な態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の、非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して、1個以上かつ同じかまたは異なることができる。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子

の価数を満たす本明細書中に記載される有機化合物のいずれかの許容可能な置換基を有することができる。置換基としては、本明細書中に記載されるいずれかの置換基、例えば、アルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。適切であれば、置換基はそれ自体が置換され得ることは、当業者には理解されるであろう。「非置換」として特に記載されない限り、本明細書中の化学的部分に対する言及は、置換された変化形を含むことが理解される。例えば、「アリール」基または部分に対する言及は、黙示的に、置換変化形および非置換変化形の両方を含む。

【０２４３】

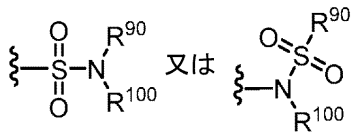
用語「スルフェート」は当技術分野で認識され、基-OSO_3H、または製薬上許容されるその塩を意味する。

【０２４４】

用語「スルホンアミド」は当技術分野で認識され、一般式：

【０２４５】

【化４５】



【０２４６】

[式中、R^{90}およびR^{100}は独立に、水素もしくはアルキルなどのヒドロカルビルを表わすか、またはR^{90}およびR^{100}が、介在する原子と一緒になって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる]

により表わされる基を意味する。

【０２４７】

用語「スルホキシド」は、当技術分野で認識され、基-S(O)-R（式中、Rはヒドロカルビルを表わす）を意味する。

【０２４８】

用語「スルホネート」は当技術分野で認識され、基SO_3H、または製薬上許容されるその塩を意味する。

【０２４９】

用語「スルホン」は、当技術分野で認識され、基-$S(O)_2$-R（式中、Rはヒドロカルビルを表わす）を意味する。

【０２５０】

用語「チオアルキル」とは、本明細書中で用いる場合、チオール基で置換されたアルキル基を意味する。

【０２５１】

用語「チオエステル」とは、本明細書中で用いる場合、基-C(O)SRまたは-SC(O)R（式中、R^{10}はヒドロカルビルを表わす）を意味する。

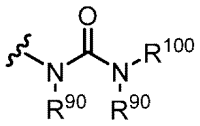
【０２５２】

用語「チオエーテル」とは、本明細書中で用いる場合、酸素が硫黄と置き換えられているエーテルに等しい。

【０２５３】

用語「尿素」は、当技術分野で認識され、一般式：

【０２５４】
【化４６】



【０２５５】
[式中、R^{90}およびR^{100}は独立に、水素もしくはアルキルなどのヒドロカルビルを表わすか、またはR^{90}およびR^{100}のいずれかの出現箇所が介在原子と一緒になって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる]
により表わすことができる。
【０２５６】
「保護基」とは、分子中の反応性官能基に結合する場合に、該官能基の反応性をマスクするか、低減させるかまたは妨げる、原子の群を意味する。典型的には、保護基は、合成過程の途中で、所望であれば、選択的に除去することができる。保護基の例は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NYおよびHarrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、限定するものではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「TES」）、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、限定するものではないが、ヒドロキシル基がアシル化（エステル化）もしくはアルキル化されているもの（ベンジルおよびトリチルエーテルなど）、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMS基またはTIPS基）、グリコールエーテル（エチレングリコールおよびプロピレングリコール誘導体など）およびアリルエーテルが挙げられる。
【０２５７】
本明細書で使用するとき、障害又は状態を「予防する」治療薬とは、統計試料において、処置済み試料において未処置の対照試料と比較して、障害若しくは状態の出現を低減するか、又は未処置の対照試料と比較して、障害若しくは状態の発症を遅らせるか又は1つ以上の症状の重症度を低減する化合物を指す。
【０２５８】
用語「治療（処置）すること」とは、予防的および/または治療的処置を含む。用語「予防的または治療的」処置は当技術分野で認識され、1種以上の対象組成物の、宿主への投与を含む。望ましくない状態（例えば、疾患または宿主動物の他の望ましくない状態）の臨床的発現に先立って投与される場合には、処置は予防的であり（すなわち、望ましくない状態を発症することから宿主を保護する）、一方で、望ましくない状態の発現後に投与される場合には、処置は治療的である（すなわち、存在する望ましくない状態またはその副作用をなくすか、改善するか、または安定化することが意図される）。
【０２５９】
用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療的に有効な薬剤（例えば、式Iの化合物）へと変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理的条件下で加水分解されることにより所望の分子が現われる、1種以上の選択された部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、アルコール又はカルボン酸のエステルまたはカーボネート）は、本発明の好ましいプロ

ドラッグである。特定の実施形態では、上記で提示された製剤中の式Iの化合物のうちの一部またはすべてが、対応する好適なプロドラッグと置き換えられることが可能であり、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルもしくはカーボネートとして提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして提示される。用語「MK2に関連する障害」とは、疾患又は障害の病的状態又は症状において、MK2が役割を担う障害又は状態である。例えば、MK2に関連する障害として、炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨障害、細胞増殖性障害、血管新生障害、感染性疾患、神経変性疾患、及びウイルス性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６０】

本明細書で使用するとき、用語「炎症性障害」又は「炎症性疾患」は、炎症により起きるか若しくは主に起きる疾患及び障害を含み、同様に、疾患及び障害の病的状態若しくは症状、疾患若しくは障害の拡大、疾患若しくは障害の症状の悪化、及び/又は疾患若しくは障害に起因する患者の予後若しくは生存期間の悪化において、炎症が役割を担う疾患及び障害を含む。

【０２６１】

[実施例]

【０２６２】

A.化学合成

本発明の化合物を調製する方法において使用される一般手順を以下に記載する。

【０２６３】

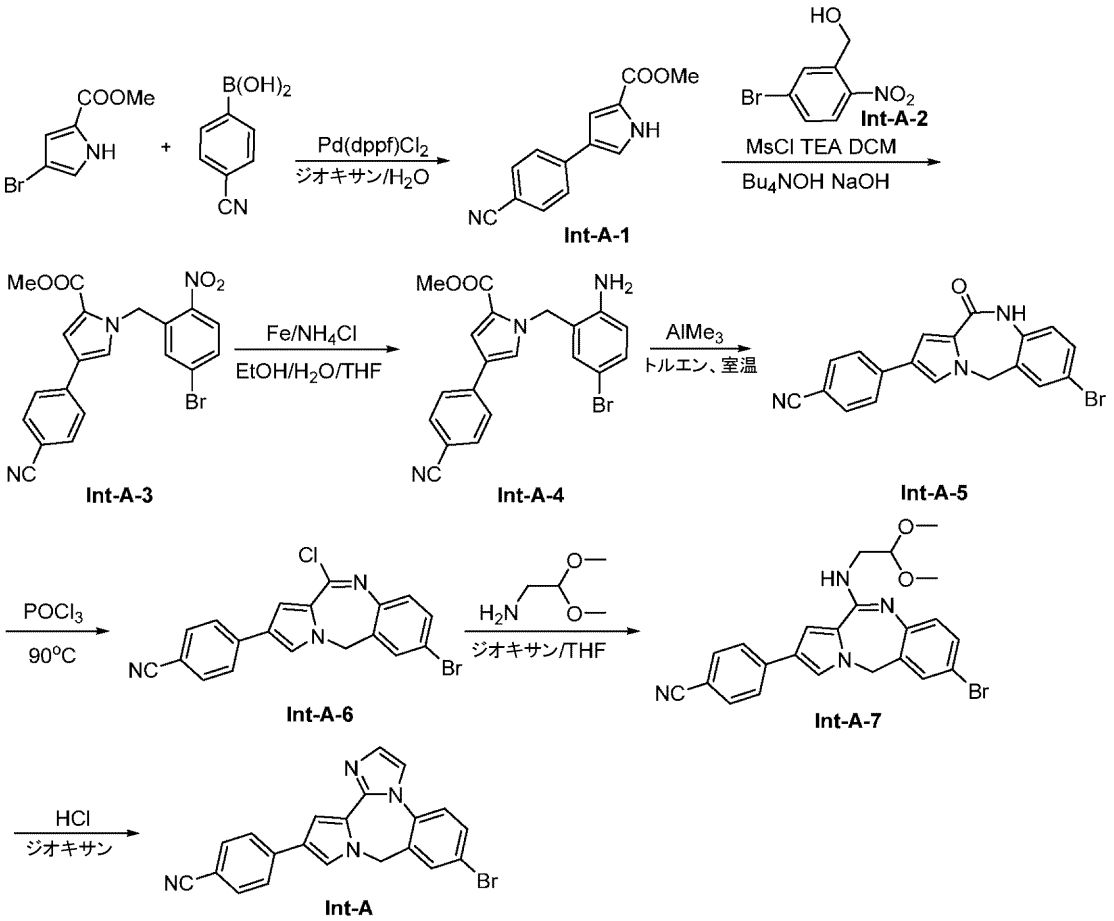
一般的方法

すべての溶媒及び試薬を、商業的供給源から入手し、別段の指示がない限り、更に精製することなく使用した。NMRスペクトルを、Bruker Neo 400M分光計で、400MHzで操作して取得した。化学シフトを、示された溶媒中のテトラメチルシラン共鳴から、百万分率(δ)で報告する。LC-質量スペクトルを、Agilent 1260-6125Bシングル四重極質量分析計を用いて、Welch Biomateカラム(C18、2.7um、4.6×50mm)を使用し、溶媒A(0.05%TFAを有するACN)及びB(0.05%TFAを有する水)の混合物で溶離し、勾配溶離を使用して取得した。検出は、DAD(254nm及び210nm)により行った。イオン化は、ESIにより行った。スペクトルを、Chemstationソフトウェアを使用して解析した。分析HPLCを、Waters ARCシステムを用いて、酸含有条件下、YMC Pack Proカラム(C18 S-3um、12nm、150×2.0mm)で、溶媒A(0.05%TFAを有するACN)とB(0.05%TFAを有する水)の混合物で溶離するか;又は塩基含有条件下、Agilent Poroshell HPH C18カラム(2.7um、2.1×150mm)で、溶媒C(0.1%のNH_4OHを有する水)とD(0.1%のNH_4OHを有するACN)の混合物で溶離のいずれかで、勾配溶離を使用して実施した。検出は、DAD(254nm及び210nm)により行った。分取HPLCを、Waters AutoPシステムをシングル四重極質量分析計と組み合わせて、Welch C18カラム(5um、25×150mm)を使用して、溶媒AとBの混合物で溶離して実施した。フラッシュクロマトグラフィーを、Biotage Isolera Primeシステムを用いて、Welch WelFlash フラッシュカラム(40～63um)を使用して、実験手順で示した溶媒の混合物で溶離して実行した。

【０２６４】

【化４７】

スキーム1:



【０２６５】

メチル4-(4-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート(Int-A-1)

ジオキサン/H_2O(1.8L、5:1)中のメチル4-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(100g、489mmol)、((4-シアノフェニル)ボロン酸(108g、734.6mmol)、K_2CO_3(202g、1467mmol、3.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(17.9g、24.5mmol、0.05当量))の懸濁液を、脱気し、次に100℃まで20時間N_2下で加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、撹拌しながら氷水(2L)に注入した。形成された沈殿物を濾取し、これをDCM(約3L)に再溶解し、ブラインで洗浄した。有機溶媒を短いシリカゲルカラムを通し、PE:DCM(1:1)で溶離した。生成物含有の画分を合わせて、減圧下で濃縮した。残渣をDCM(約1L)に再溶解し、これに10Lの石油エーテルをゆっくり添加して、生成物を沈殿させた。1時間撹拌した後、固体を濾取し、乾燥させて、所望の生成物(92g、純度93%)を薄黄色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 227.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (br. s., 1H), 7.84 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.33 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H).

【０２６６】

(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)メタノール(Int-A-2)

MeOH(1.0L)中の5-ブロモ-2-ニトロベンズアルデヒド(250g、1.086mol)の溶液に、0℃で、$NaBH_4$(12.4g、326mmol)を、バッチ式で30分間にわたり添加した。添加後、混合物を室温まで温めておき、10分間撹拌し続けた。次に、混合物を、飽和NH_4Cl(1L)をゆっくり添加することによりクエンチし、減圧下で濃縮して、揮発性溶媒を除去した。残渣をEA(1Lで3回)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して、所望の生成物(252g、1086mmol)を白色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 232.2/234.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 -

7.91 (m, 2H), 7.55 (dd, J =1.8, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 2H), 2.77 (br. s, 1H).

【０２６７】

メチル1-(5-ブロモ-2-ニトロベンジル)-4-(4-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート(Int-A-3)

DCM(1.5L)中の化合物Int-A-2(105g、442.5mmol)及びTEA(123mL、885mmol、2.0当量)の溶液に、MsCl(37.6mL、486.7mmol、1.1当量)を0℃で添加し、この混合物を20℃で0.5時間撹拌した。化合物Int-A-1(100g、442.5mmol)を、この溶液に添加し、続いてテトラブチルアンモニウム水酸化物(45g、44.2mmol、0.1当量)及びNaOH(2M、1.1L、5.0当量)の溶液を0℃で添加した。次に、混合物を室温で2時間撹拌した。得られた黄色固体を濾取した。残渣に、EtOH(200mL)を添加し、1時間撹拌した。沈殿物を濾取し、所望の生成物(280g、636mmol、収率71.9%)を灰色がかった白色の固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 440.1/ 442.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 5H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

【０２６８】

メチル1-(2-アミノ-5-ブロモベンジル)-4-(4-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート(Int-A-4)

EtOH(2L)、H_2O(1L)及びTHF(2L)中の化合物Int-A-3(186g、423.4mmol)、Fe(118.2g、2.1mol)及びNH_4Cl(226.5g、4.2mol、10.0当量)の懸濁液を、80℃まで2時間加熱した。次に、混合物を濃縮乾固し、残渣を熱THF(20L*5)に再溶解した。混合物をceliteパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOH(1L)でスラリー化し、1時間撹拌した。固体を濾取し、所望の生成物(138g)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 410.2/412.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (br. s., 1H), 7.85 - 7.68 (m, 4H), 7.50 (br. s., 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 5.37 (br. s., 4H), 3.73 (br. s., 3H).

【０２６９】

4-(7-ブロモ-11-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンゾニトリル(Int-A-5)

トルエン(1L)中の化合物Int-A-4(100g、244mmol)の懸濁液に、Me_3Al(トルエン中の2M、609mL)を0℃で滴下添加し、この混合物を20℃で10時間N_2下で撹拌した。次に、混合物を1M氷冷HCl(2M、500mL)に注入した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを$NaHCO_3$(1L)で洗浄した。固体をEtOH(700mL)でスラリー化し、2時間撹拌し、次に濾取した。真空下で乾燥させた後、所望の生成物(86.2g、166mmol、収率93.7%)を黄色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 378.2/380.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.66 (dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

【０２７０】

4-(7-ブロモ-11-クロロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンゾニトリル(Int-A-6)

$POCl_3$(300mL)中の化合物Int-A-5(80g、211mol)の溶液を、90℃で18時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をEA(3L)に溶解した。有機溶液を氷冷$NaHCO_3$溶液(2L)に注入し、30分間撹拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。減圧下で濃縮した後、粗生成物(76g、収率93.7%)を、次の工程で直ちに使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 396.2/398.2

【０２７１】

4-(7-ブロモ-11-((2,2-ジメトキシエチル)アミノ)-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンゾニトリル(Int-A-7)

THF/ジオキサン(500mL/1L)中の化合物Int-A-6(75g、190mmol)の溶液に、2,2

-ジメトキシエタンアミン(100g、949mmol)を添加した。得られた溶液を、100℃で18時間撹拌した。次に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEA(300mL)に再溶解し、HCl(1M、1.2L)を、前述の溶液にゆっくり添加した。添加中に沈殿物が形成され、これを濾取した。濾過ケーキをEAで数回洗浄し、真空下で乾燥させ、所望の生成物(湿固体)を得て、これは更に精製することなく次の工程で使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 465.2/467.2

【0272】

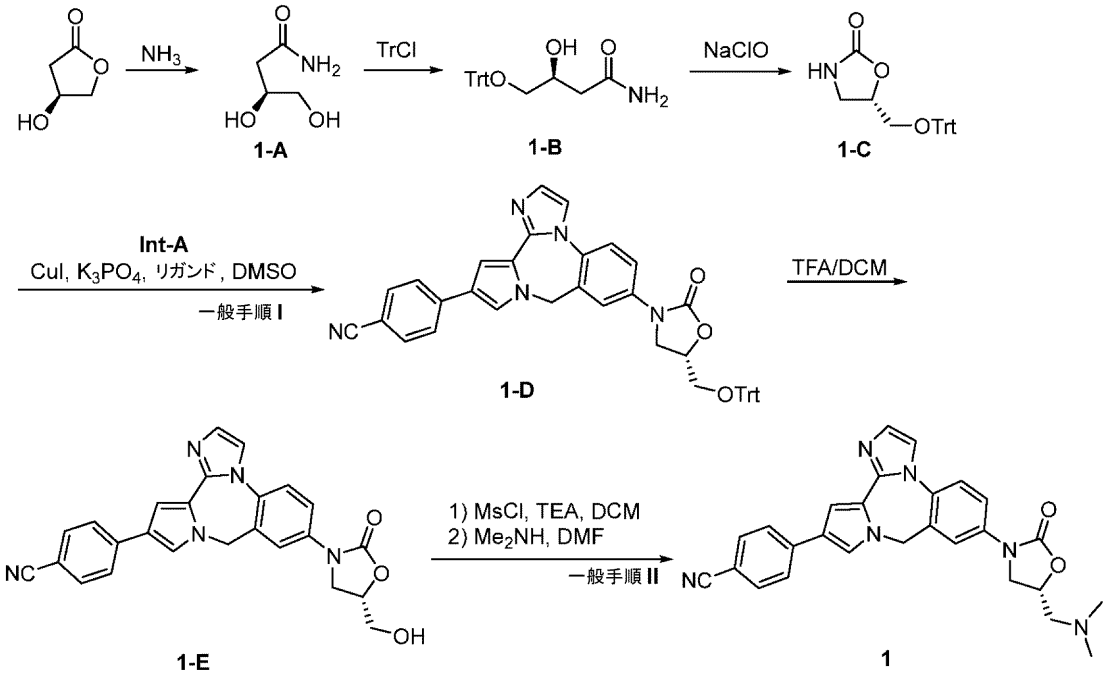
4-(7-ブロモ-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(Int-A)

ジオキサン(800mL)中の前述の固体の溶液に、HCl(1M、400mL)を添加し、得られた混合物を80℃で20時間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾過ケーキを、飽和$NaHCO_3$溶液(1L)で、続いて脱イオン水(1L)で洗浄した。次に、固体を、MeOH(300mL)で再びスラリー化した。濾過後、濾過ケーキを収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色固体として(36g)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 401.2/403.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75-7.774(m, 4H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H).

【0273】

【化48】

スキーム2:



【0274】

(S)-3,4-ジヒドロキシブタンアミド(1-A)

MeOH中のNH_3溶液(7mol/L、12mL)中の(S)-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(5g、49mmol)の溶液を、25℃で19時間撹拌した。混合物を濃縮し、所望の生成物(6g、収率100%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =120.1

【0275】

(S)-3-ヒドロキシ-4-(トリチルオキシ)ブタンアミド(1-B)

THF(25mL)及びDMF(25mL)中の化合物011-A(6g、50.39mmol)及びピリジン(6mL)の溶液に、塩化トリチル(15.45g、55.43mmol)を添加し、25℃で18時間撹拌した。次に、混合物に、NH_4Cl水溶液(200mL)及びEA(200mL)を添加した。30分間撹拌した後、混合物中の有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ

、濾過し、濃縮して、所望の化合物を黄色固体として(5.3g、収率:29%)得た。ESI: [M+H] = 362.1

【0276】

(S)-4-(((2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ)ジフェニルメチル)ベンゼン-1-イリウム(1-C)

THF(47mL)中の化合物1-B(5.67g、15.7mmol)及び13%のNaClO(25.2mL)の溶液に、H_2O(15.75mL)中のNaOH(2.52g 63.5mmol)を添加した。得られた混合物を、水(200mL)及びEA(200mL)の添加前に、60℃で1時間撹拌した。混合物中の有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。減圧下での濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=40:1)により精製して、所望の化合物(3.87g、収率:68.6%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 360.2

【0277】

一般手順I-ウルマン反応:

(S)-4-(7-(2-オキソ-5-((トリチルオキシ)メチル)オキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(1-D)

無水DMSO(2mL)中のInt-A(100mg、0.25mmol)、化合物1-C(134.25mg、0.37mmol)、CuI(4.75mg、0.025mmol)、Cs_2CO_3(162.4mg、0.5mmol)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(7.09mg、0.05mmol)の溶液を、115℃で16時間N_2化で撹拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、H_2O(10mL)、EA(10mL)、及びNH_4OH:NH_4Cl=1:10(30mL)を添加した。得られた混合物を撹拌し、次に濾過した。濾液中の有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=30:1)により精製して、所望の化合物を褐色固体として(230mg、収率〉99%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 680.3

【0278】

(S)-4-(7-(5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(1-E)

DCM(10mL)中の化合物1-D(230mg、0.34mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加した。25℃で30分間撹拌した後、この溶液に、$NaHCO_3$(20mL)及びDCM(20mL)を添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)により精製して、所望の生成物を褐色固体として(117.4mg、収率:73%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 348.1

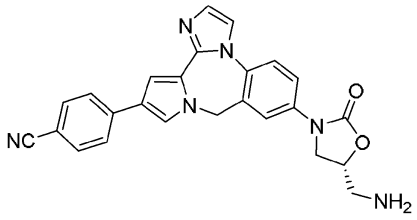
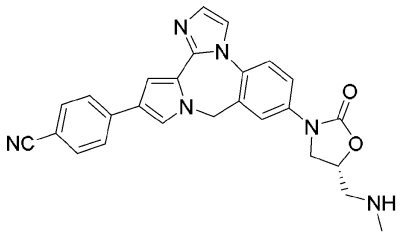
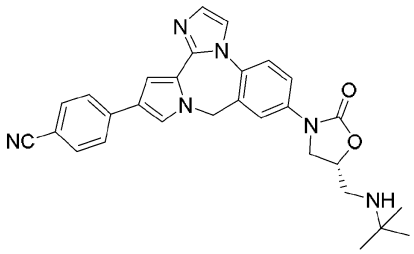
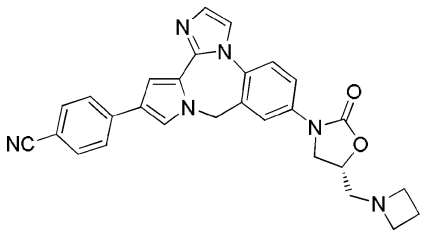
【0279】

一般手順II:

(R)-4-(7-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(1)

DCM(50mL)中の化合物1-E(100mg、0.23mmol)、TEA(46.25mg、0.46mmol)の溶液に、MsCl(0.1mL、1.26mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を、0℃で3.5時間撹拌した。混合物を氷水(100mL)で希釈し、DCM(100mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過及び濃縮後、粗化合物を褐色固体として(115mg)得て、これは次の工程で直接使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 516.1.DMF(2mL)中の、前述の化合物(50mg、0.1mmol)、THF中のMe_2NH(2mL、2mmol)の溶液を、100℃でマイクロ波反応装置中に2時間置いた。混合物をH_2O(50mL)で希釈し、DCM(50mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物を白色固体として(11.1mg、収率:23%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 465.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.9 (brs,1H), 7.6-8.0 (m, 10H), 7.55 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

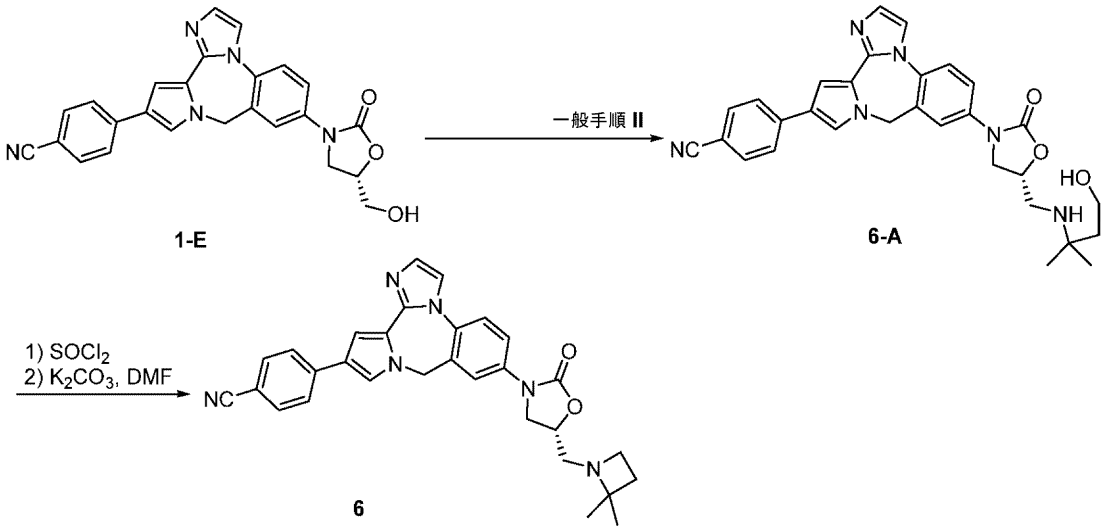
【０２８０】
上述の手順を使用して、以下の表3中の例を合成した。
【０２８１】
【表３】
表 3.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	2	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 1H).	437.2
	3	(400 MHz, MeOH-*d*$_4$): δ 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 5.7, 3.8 Hz, 4H), 7.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 7.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 3H), 2.82 (s, 3H).	451.2
	4	(400 MHz, MeOH-*d*$_4$): δ 8.01 (dd, *J* = 13.0, 2.1 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 23.0, 11.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).	493.2
	5	(400 MHz, MeOH-*d*$_4$): δ 8.02 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 4H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.06 – 4.96 (m, 4H), 4.32 (dd, *J* = 17.1, 8.5 Hz, 4H), 3.91 (dd, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.59 (m, 2H).	477.2

【０２８２】

【化４９】

スキーム3:



【０２８３】

(R)-4-(7-(5-(((4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)アミノ)メチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(6-A)

上述の手順を使用して、化合物6-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 523.2.

【０２８４】

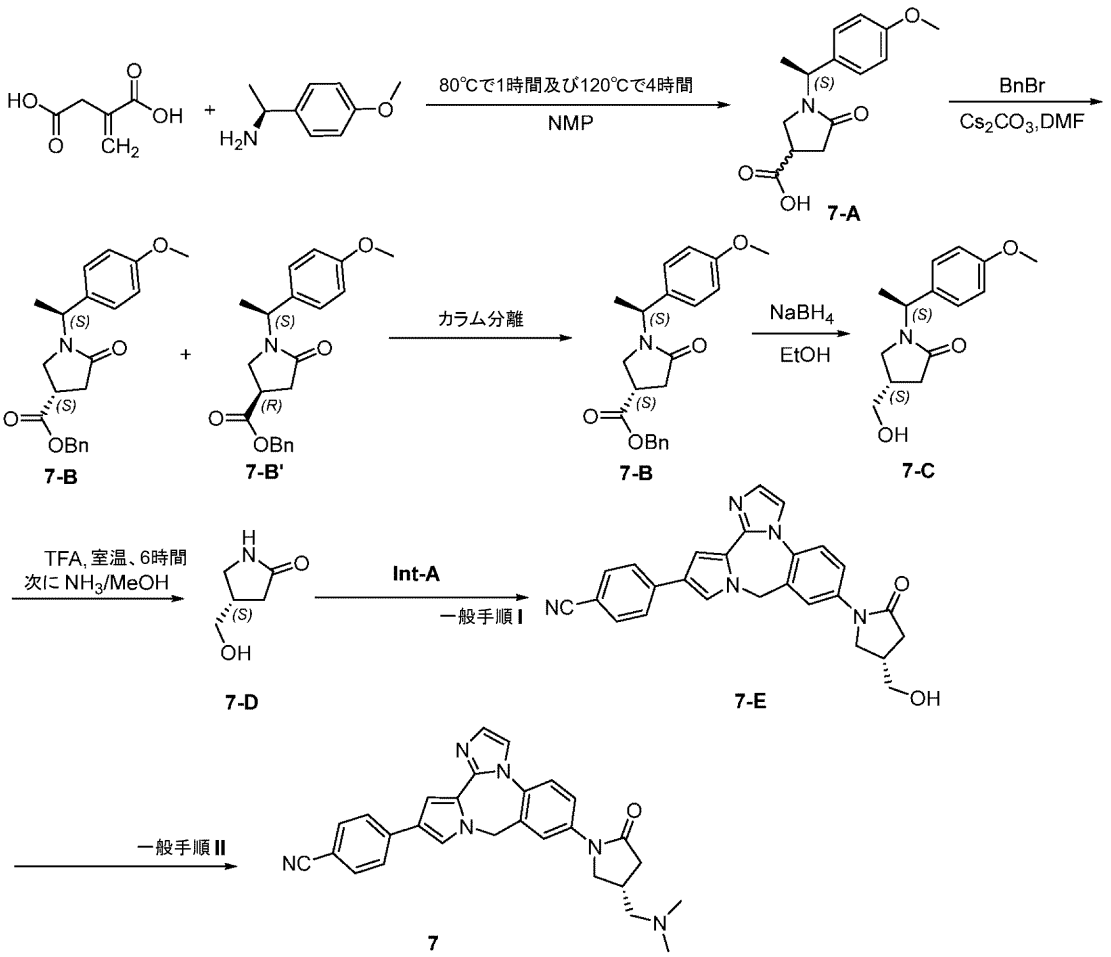
(R)-4-(7-(5-((2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(6)

乾燥DCM(1mL)中の化合物6-Aの溶液に、$SOCl_2$(1滴)を添加し、得られた溶液を40℃で30分間撹拌した。反応が完了した後、この混合物を濃縮して、粗化合物(11mg)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 541.2.乾燥DMF(1mL)中の前述の化合物(11mg、0.02mmol)の溶液に、K_2CO_3(10mg)を添加し、この混合物を、80℃でマイクロ波反応装置中に2時間置いた。反応混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の化合物(2mg、収率:20%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 505.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.01 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 4H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

【０２８５】

【化５０】

スキーム4:



【０２８６】

1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(7-A)

1-メチル-2-ピロリジノン(80mL)中の(S)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミン(13.5g、99.15mmol)及びイタコン酸(13g、98.2mmol)の懸濁液を、80℃まで1時間加熱した。この溶液を、120℃で更に4時間撹拌した。反応混合物を25℃まで冷却し、500mLの脱塩水に注入した。形成された沈殿物を濾過し、脱塩水で洗浄し、50℃で乾燥させて、所望の化合物を白色固体として(21g、79.8mmol、収率89%)得た。

【０２８７】

(S)-ベンジル-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(7-B)。

DMF(100mL)中の化合物7-A(21g、79.8mmol)、臭化ベンジル(10.34mL、87.8mmol、1.1当量)及び炭酸セシウム(28.55g、87.8mmol、1.1当量)の溶液を、室温で45分間撹拌した。水及び酢酸エチルを、反応混合物に添加した。有機層を分離し、水性層をEtOAc(200mL*2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(溶媒勾配:5パーセント～50パーセントの石油エーテル/酢酸エチル)、(S)-ベンジル1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(11.2g、31.73mmol、収率39.7%)を第1の溶出液として、及び(R)-ベンジル1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(11.6g、32.86mmol、収率41.2%)を第2の溶出液として得た。

7-B:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 7.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 5.44 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.7

9 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.73 (qd, J = 17.1, 8.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H)
7-B':^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 5.44 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
ESI: $[M+H]^+$ = 354

【0288】

(S)-4-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピロリジン-2-オン(007-C)

EtOH(75mL)中の化合物7-B(11.2g、31.7mmol)の溶液に、$NaBH_4$(4.2g、111mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で8時間撹拌した。反応物を、NH_4Clの添加によりクエンチした。EtOAcを添加し、有機層を分離した。水性層をEtOAc(3*200mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=5:1からDCM:MeOH=100:1)により精製して、所望のアルコール(7.5g、30.12mmol、収率95%)を得た。
ESI: $[M+H]^+$ =250

【0289】

(S)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン-D)

TFA(40mL)中の化合物7-C(7.5g、30.12mmol、1.0当量)の溶液を、80℃まで加熱し、16時間撹拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOH(50mL)に再溶解し、NH_3・H_2Oを、前述の溶液に室温で添加した。1時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1～10:1)により精製して、所望の生成物(3.0g、26.1mmol)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 116; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 1H).

【0290】

(S)-4-(7-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(07-E)

上述の手順を使用して、化合物7-Eを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 436

【0291】

(R)-4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(7)

上述の手順を使用して、化合物7を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 436.3; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 12.3, 7.7 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

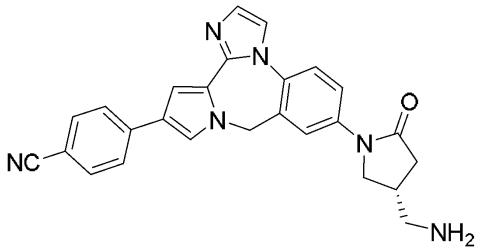
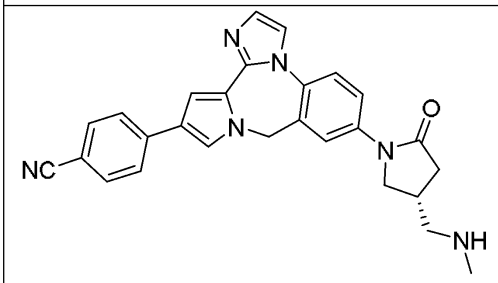
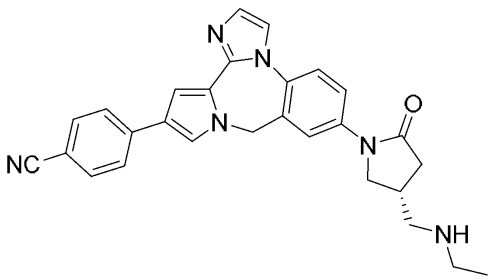
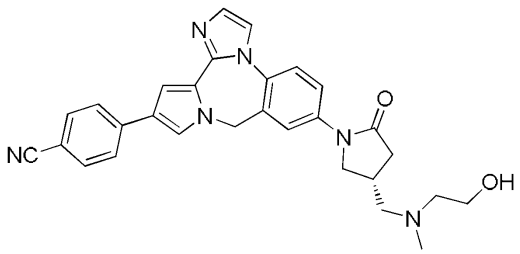
【0292】

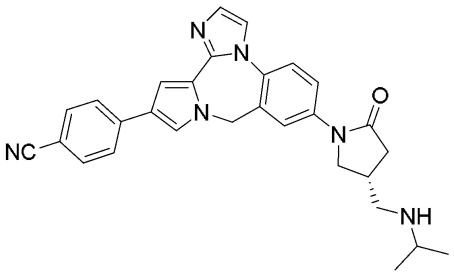
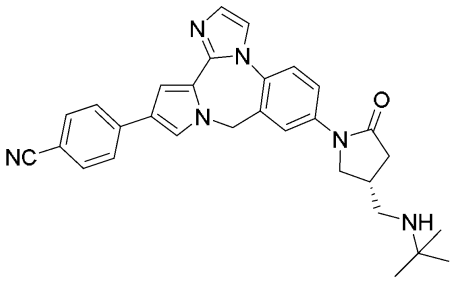
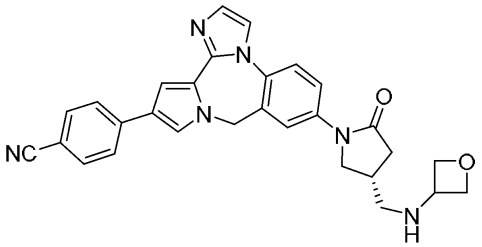
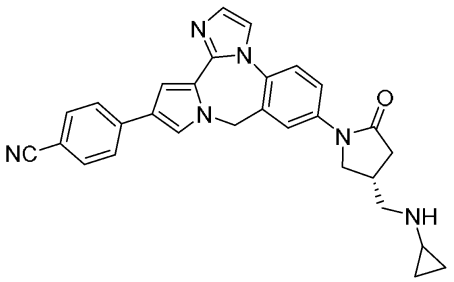
上述の手順を使用して、以下の表4中の例を合成した。

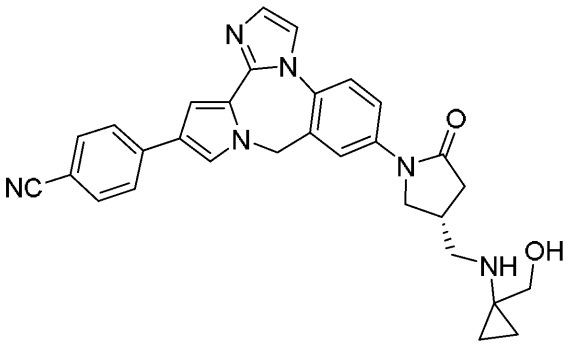
【0293】

【表４】

表 4.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**8**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75–7.66 (m, 8H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 15.5, 6.0 Hz, 1H).	435.5
	**9**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (s, 2H), 7.97 – 7.63 (m, 8H), 7.38 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.03 – 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).	449.2
	**10**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.57 (m, 7H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.74 (m, 6H), 2.51 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	463.2
	**11**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.20 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.6, 8.0, 5.4 Hz, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H).	493.2

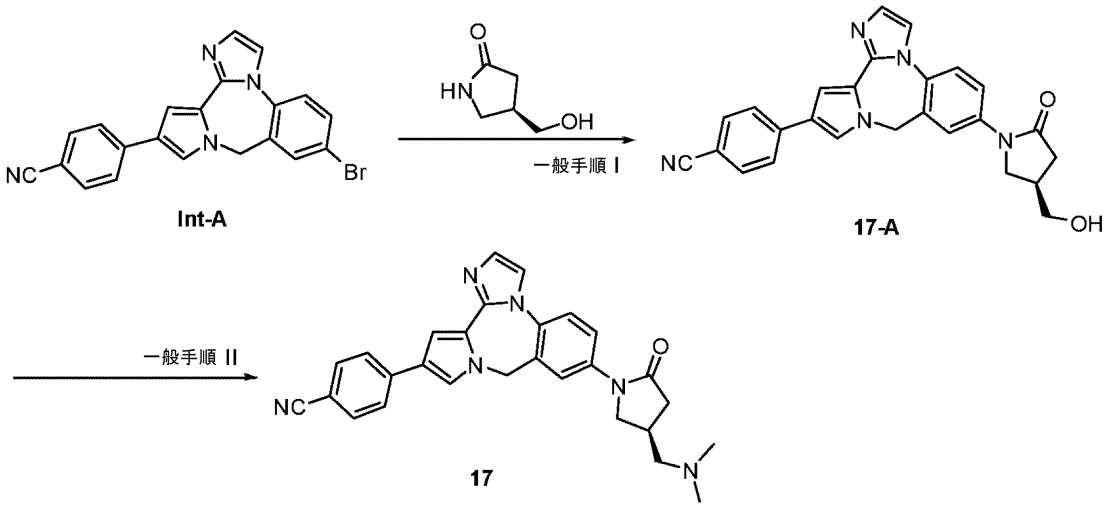
	**12**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 20.2, 11.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 8.0 Hz, 6H).	477.2
	**13**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.59 (q, J = 11.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).	491.2
	**14**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.77- 7.69 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.58 (q, J = 8.0 Hz, 1H).	491.2
	**15**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59(m, 6H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 26.0, 21.3, 9.1 Hz, 4H), 2.44 (dd, J = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 0.53(d, J = 4.7Hz, 2H), 0.47 (d, J = 4.7 Hz, 2H).	475.2

	**16**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.27 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 15.5, 13.5, 10.2 Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.19 – 0.89 (m, 4H).	505.2

【０２９４】

【化５１】

スキーム5:



【０２９５】

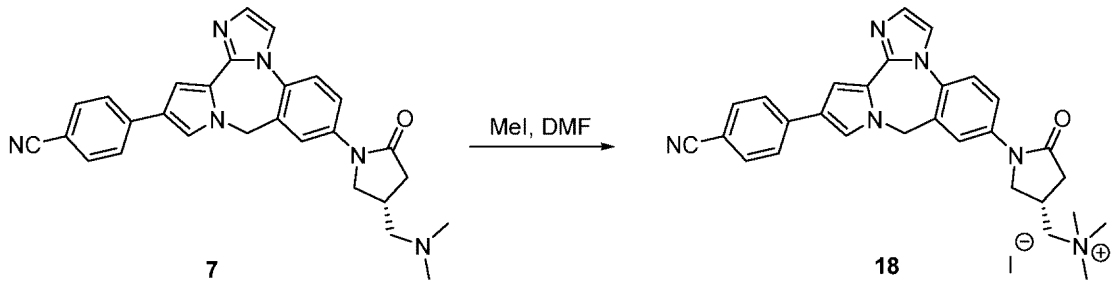
(S)-4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(17)

上述の手順を使用して、化合物17を合成した:ESI: $[M+H]^+$ = 463.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.10 (dd, J = 15.3, 2.3 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 4H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 2.91 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H).

【０２９６】

【化５２】

スキーム6:



【０２９７】

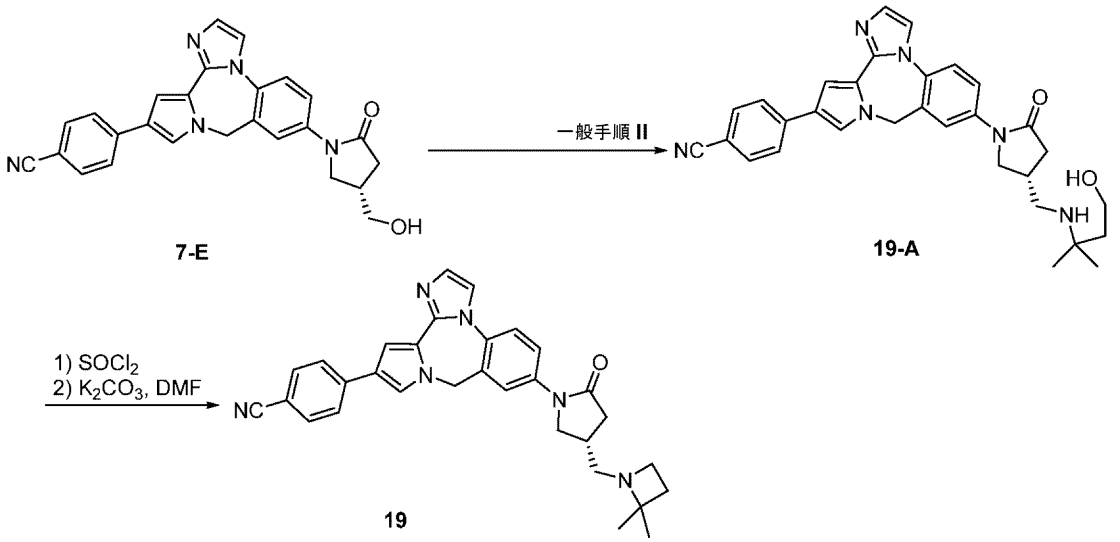
(S)-1-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨージド(18)

DMF(2mL)中の化合物007(10mg、0.02mmol)の溶液に、ヨードメタン(0.5mL)を室温で添加した。混合物を20℃で2時間撹拌した。次に、溶媒を真空中で除去した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(1mg、収率:8%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 16.3, 8.6 Hz, 6H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.15 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 9H), 2.85 (dd, J = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.31 (m, 2H).

【０２９８】

【化５３】

スキーム7:



【０２９９】

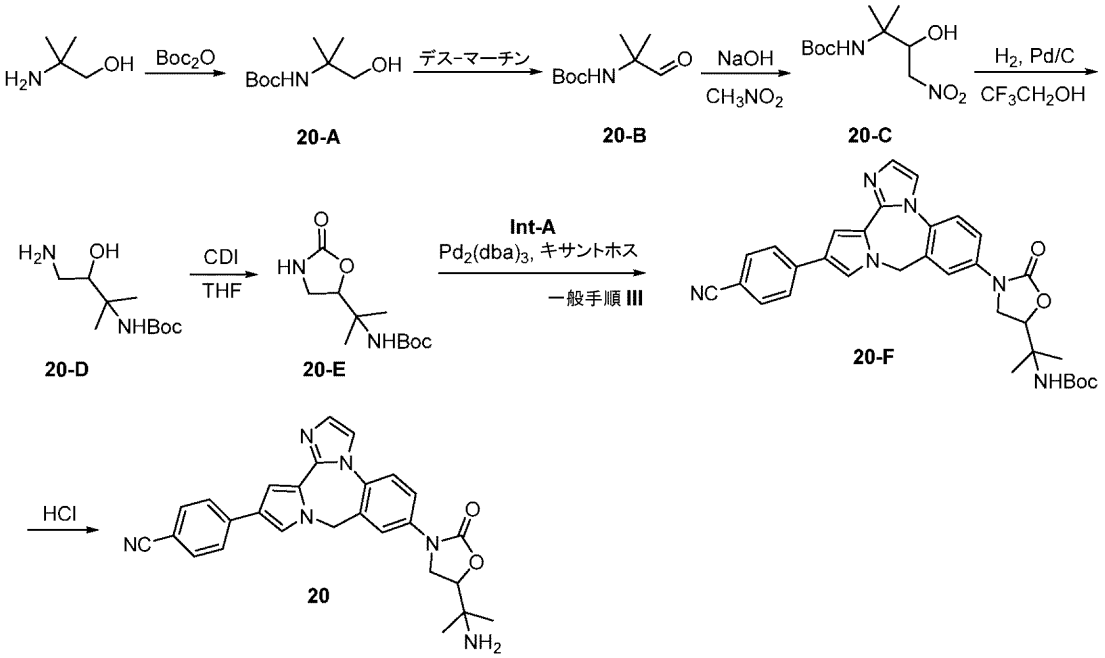
上述の手順を使用して、化合物19を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 503.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 16.9, 8.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 2

H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 6H).

【０３００】

【化５４】

スキーム8:



【０３０１】

tert-ブチル(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート(20-A)

DCM(200mL)中の2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(44.5g、0.5mol)及びTEA(60.7g、0.6mol)の溶液に、Boc_2O(109.1g、0.5mol)を0℃で数回に分けて添加し、次に、この混合物を20℃で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の生成物(94.6g、収率:94%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 190

【０３０２】

tert-ブチル(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(20-B)

DCM(200mL)中の化合物20-A(20g、105.7mmol)の溶液に、DMP(53.8g、126.8mmol)を0℃でゆっくり添加し、次に、この混合物を20℃で3時間撹拌した。次に、混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液及びNa_2SO_3溶液によりクエンチした。次に、混合物を0.5時間撹拌し、DCMで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の化合物(15.8g、収率:79.9%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 188; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.42 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 6H).

【０３０３】

tert-ブチル(3-ヒドロキシ-2-メチル-4-ニトロブタン-2-イル)カルバメート(20-C)

EtOH(80mL)中の化合物20-B(8g、42.7mmol)及びニトロメタン(2.6g、42.7mmol)の溶液に、NaOH(10mol/L、4.3mL)を0℃で滴下添加し、次に、この混合物を20℃で16時間撹拌した。混合物をHOAcでpH〈6までクエンチし、EAで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、所望の生成物(9.2g、収率:86.7%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 249; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.60 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.3, 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

【０３０４】

tert-ブチル(4-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(20-D)

CF_3CH_2OH(100mL)中の化合物20-C(4.0g、16.1mmol)の溶液に、Pd/C(0.4g、10%)を添加し、この混合物を50℃で18時間、50psiの水素雰囲気下で撹拌した。混合物を室温まで冷却し、celiteパッドを通して濾過し;濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物(3.2g、収率:91%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 219.

【0305】

tert-ブチル(2-(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(20-E)

THF(30mL)中の化合物20-D(2.2g、9.6mmol)の溶液に、CDI(4.7g、28.9mmol)を0℃でN_2下で添加し、この混合物を70℃で18時間N_2下で撹拌した。混合物を室温まで冷却し、0.5NのHCl(100mL)で洗浄して、pH〈7に調整した。得られた混合物をEAで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の生成物(1.6g、収率:60.8%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 245; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.41 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.55 (dt, J = 16.2, 8.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

【0306】

一般手順III:

tert-ブチル(2-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(20-F)

DMA(30mL)中の化合物Int-A(2.0g、5mmol)、化合物20-E(1.50g、6mmol)の懸濁液に、$Pd_2(dba)_3$(0.92g、1.0mmol)、キサントホス(1.16g、2mmol)及びCs_2CO_3(3.25g、10mmol)を20℃で添加し、この混合物を、80℃で24時間N_2下で撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、DCM/MeOH(20/1、200mL)で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を氷冷水に注入した。形成された固体を濾取し、これを、最初にシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、次に、フラッシュクロマトグラフィーによりDCM/EA(100/1～1/1)で溶離して再精製して、所望の化合物(2.0g、収率:71.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 565.2

【0307】

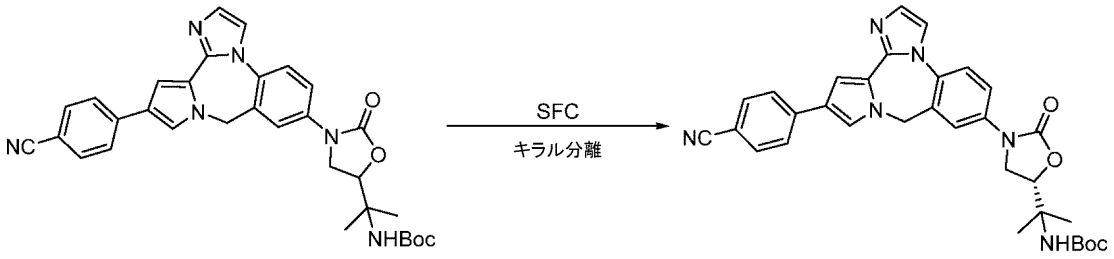
tert-ブチル(2-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(20)

DCM/MeOH(5mL/5mL)中の化合物20-F(0.12g、0.2mmol)の溶液に、ジオキサン中のHCl(4N、2mL)を0℃で添加し、この混合物を20℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、所望の化合物をHCl塩として得た。次に、生成物を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を白色固体として(50mg、収率:54%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 465.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 5H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84 - 4.67 (m, 1H), 4.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 21.4 Hz, 6H).

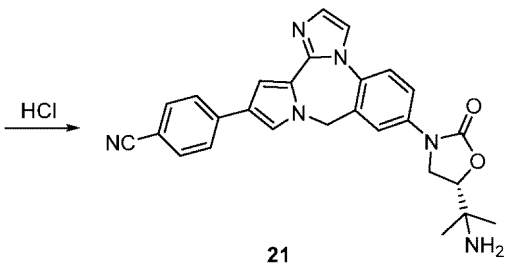
【0308】

【化５５】

スキーム9:



20-F　　21-A



21

【０３０９】

(S)-tert-ブチル(2-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(21-A)

化合物20-Fを、キラル-HPLCにより以下の条件下で分離して、ピーク1(2.12g、ee:99.7%)及びピーク2(2.2g、ee:98.5%)を得た:

カラム:IG-H

カラムサイズ:0.46cm I.D.*15cmL

移動相:CO_2:EtOH(0.1%DEA)=60:40

流速:2.5mL

波長:UV254nm

温度:25℃

ピーク1をS-立体配置と任意に割り当てた。

【０３１０】

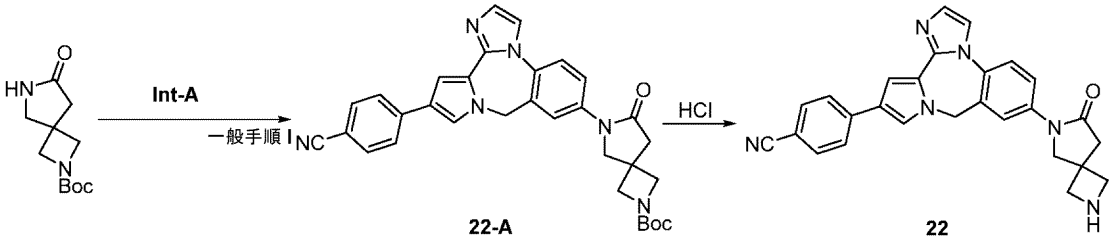
(S)-4-(7-(5-(2-アミノプロパン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(21)

DCM/MeOH(20mL/30mL)中の化合物021-A(2.12g、3.75mmol)の溶液に、ジオキサン中のHCl(4N、20mL)を0℃で添加し、この混合物を20℃で8時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物をHCl塩として(1.89g、純度〉95%)得た。次に、生成物をTHF/MeOH(20mL/20mL)でスラリー化して、所望の生成物を薄白色固体として得た(1.12g、収率:59%)。ESI: $[M+H]^+$ = 465.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97-7.69 (m, 8H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

【０３１１】

【化５６】

スキーム**10:**



【０３１２】

tert-ブチル6-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-7-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(22-A)

上述の手順を使用して、化合物21-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 547.2

【０３１３】

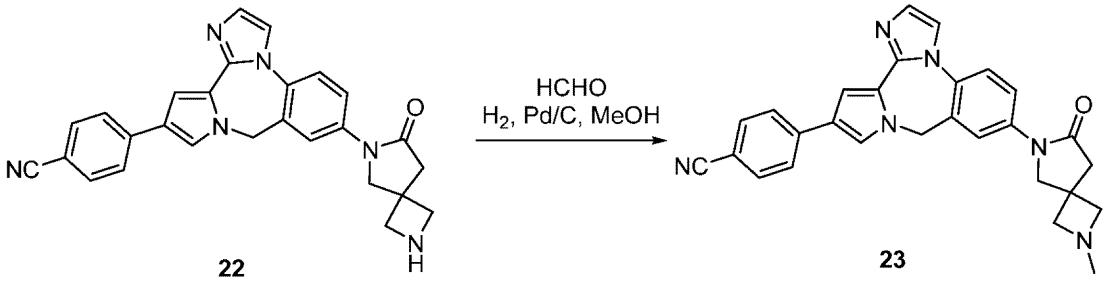
4-(7-(7-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(22)

MeOH(5mL)中の化合物21-A(100mg、0.18mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4M、2mL)を添加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌し、次に濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(50mg、収率:62.1%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 447.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.76-7.73(m, 5H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 4.21 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H).

【０３１４】

【化５７】

スキーム**11:**



【０３１５】

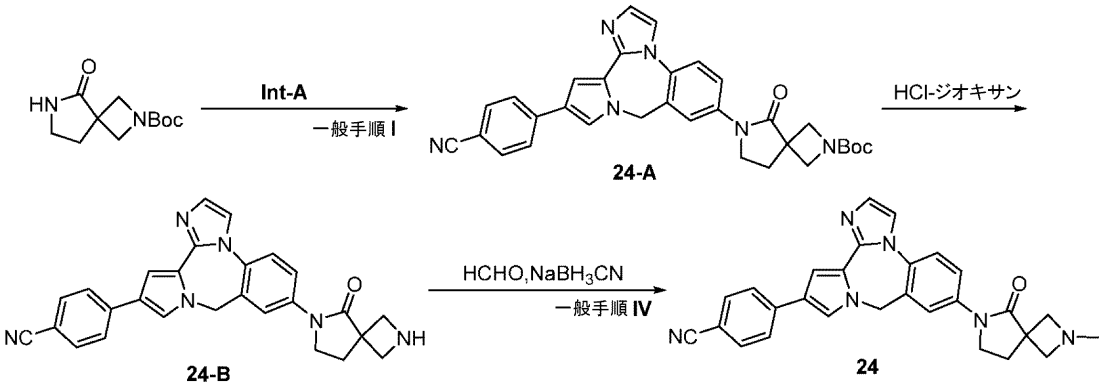
4-(7-(2-メチル-7-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(23)

MeOH(5mL)中の化合物022(50mg、0.11mmol)の溶液に、10%のPd/C(100mg)、H_2O中のHCHO(2mL)を添加した。得られた混合物を室温で終夜、水素雰囲気下で撹拌した。反応が完了した後、この混合物をceliteパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の生成物(7mg、収率:13.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.08 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 7H), 7.32 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.36-4.28 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (s, 3H).

【０３１６】

【化５８】

スキーム12:



【０３１７】

tert-ブチル-6-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(24-A)

上述の手順を使用して、化合物24-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =547.2.

【０３１８】

4-(7-(5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(24-B)

MeOH(5mL)中の化合物24-A(70mg、0.13mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4M、2mL)を添加し、室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、この混合物を濃縮し、塩基性樹脂で塩基性化し、濾過し、濃縮して、粗生成物(65mg、収率:99%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 447.2.

【０３１９】

一般手順IV

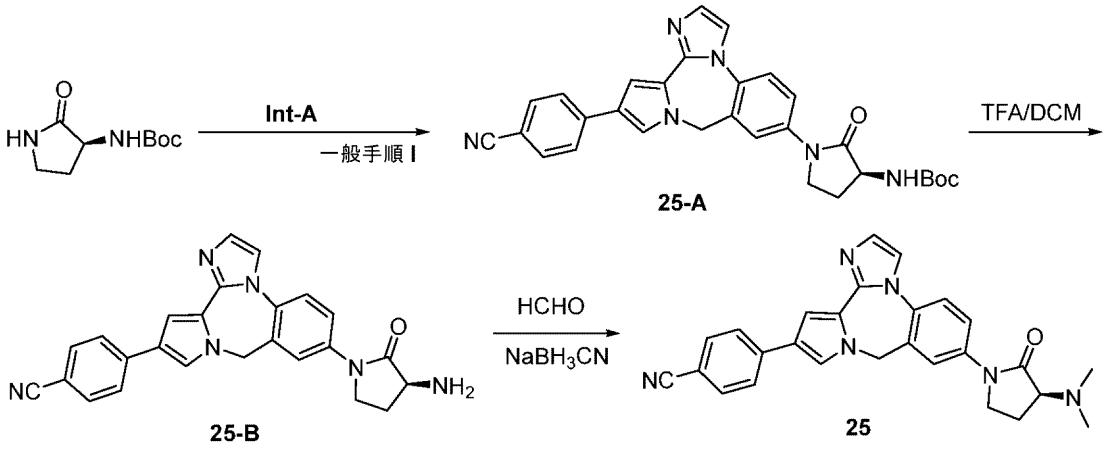
4-(7-(2-メチル-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(24)

MeOH(5mL)中の化合物24-B(65mg、0.15mmol)の溶液に、$NaBH_3CN$(27mg、0.45mmol)、HCHO(30mg)を加え、40℃で終夜撹拌した。反応が完了した後、この混合物をNH_4Cl(水溶液)でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、分取HPLCにより精製して、所望の生成物(35mg、収率:52.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 5H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (dd, J = 28.8, 16.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08(s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.61 (s, 2H).

【０３２０】

【化５９】

スキーム13:



【０３２１】

(S)-tert-ブチル(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート(25-A)

上述の手順を使用して、25-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

【０３２２】

(S)-4-(7-(3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(25-B)

乾燥DCM(2mL)中の化合物25-A(60mg、0.115mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加した。得られた混合物を、室温で2時間撹拌し、次に蒸発乾固した。残渣を、DCM/MeOH(10:1、60mL)で再溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(30mg、収率:62.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 421.2

【０３２３】

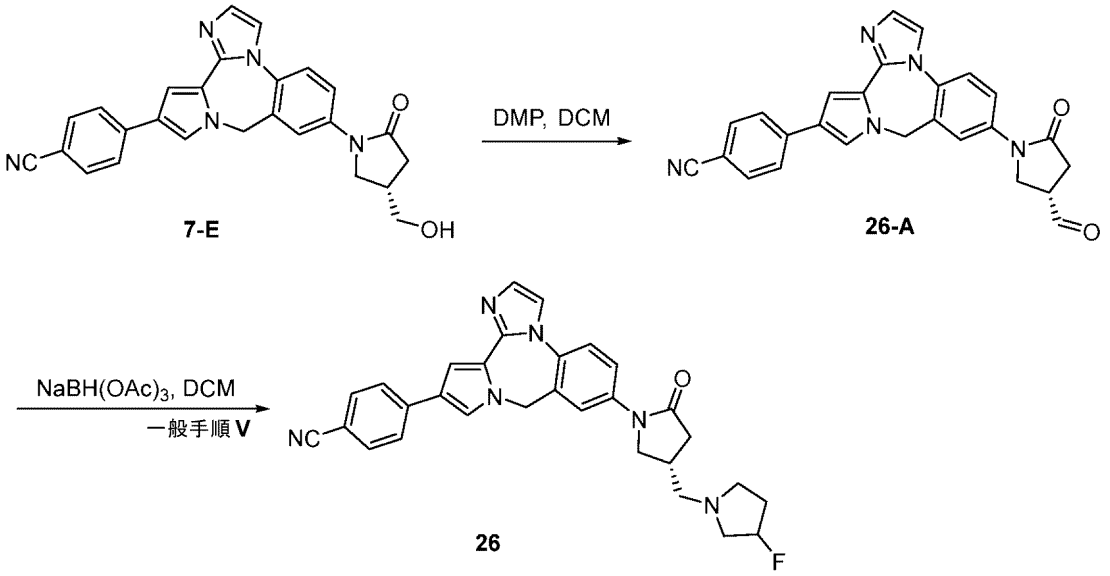
(S)-4-(7-(3-(ジメチルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(25)

MeOH/DCE(0.5mL/0.5mL)中の化合物25-B(30mg、0.07mmol)の溶液に、HCHO(21mg、0.71mmol)及び1滴のAcOHを添加した。この溶液を30分間撹拌し;次に$NaBH_3CN$(11mg、0.18mmol)を添加した。得られた混合物を、DCM/MeOH(10:1、60mL)で希釈する前に、室温で更に16時間撹拌した。この溶液を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(8mg、収率:32%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 449.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.79 -7.65 (m, 5H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (dq, J = 16.3, 9.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.39 (m, 1H).

【０３２４】

【化６０】

スキーム14



【０３２５】

(S)-4-(7-(4-ホルミル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(26-A)

DCM(20mL)中の化合物7-E(870mg、2.0mmol)の溶液に、DMP(1.70g、4.0mmol)を0℃で数回に分けて添加し、次にこの混合物を20℃で3時間撹拌した。次に混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液及びNa_2SO_3溶液によりクエンチし;次に0.5時間撹拌し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の化合物を得た。

【０３２６】

一般手順V

4-(7-((4R)-4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(26)

乾燥DCM(5mL)中の化合物26-A(50mg、0.12mmol)、TEA(3滴)及び3-フルオロピロリジン塩酸塩(60mg、0.475mmol)の溶液に、$NaBH(OAc)_3$(48.7mg、0.23mmol)を添加し、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、混合物をDCM(30mL)で希釈し、$NaHCO_3$水溶液及びブラインで洗浄した。溶液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し;残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(20mg、収率:34%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 507.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.80- 7.68 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (ddd, J = 11.2, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 9.8, 7.4, 4.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.11 - 2.80 (m, 4H), 2.61 (ddd, J = 16.9, 8.6, 2.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

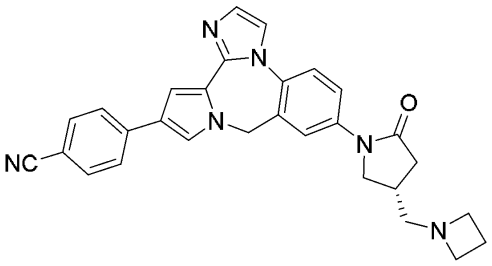
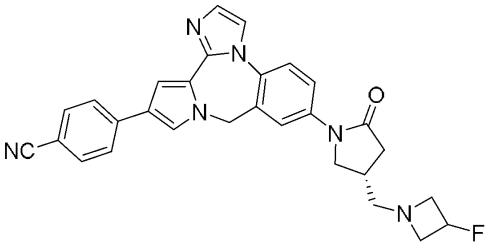
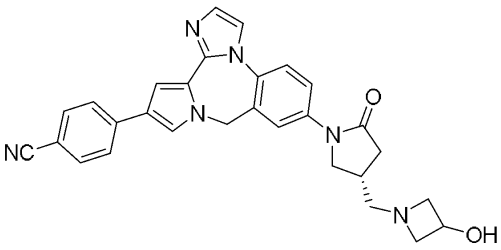
【０３２７】

上述の手順を使用して、以下の表5中の例を合成した。

【０３２８】

【表５】

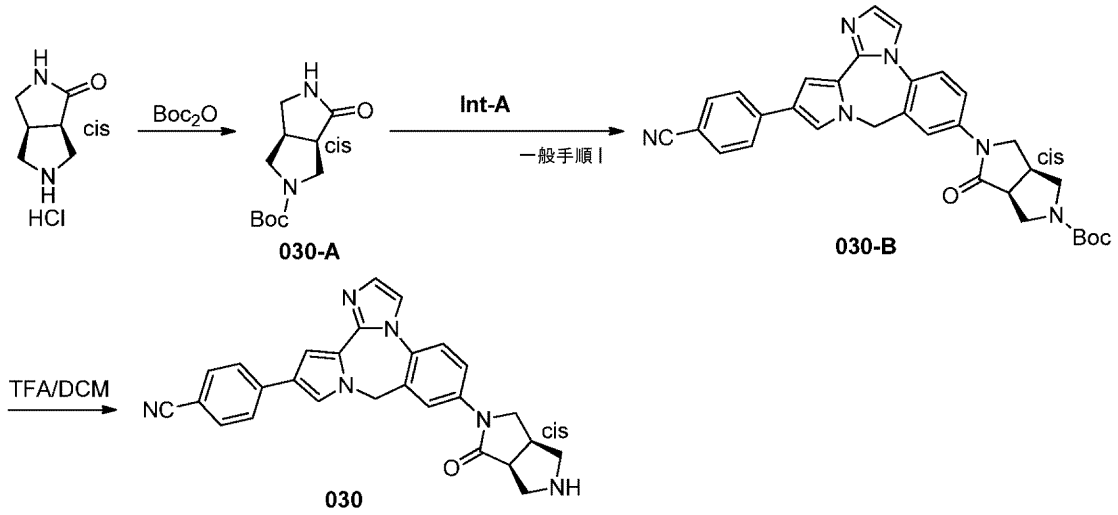
表 5.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	**27**	(400 MHz, CDCl3): δ 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 5H), 7.37 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45–3.27 (m, 4H), 2.76 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 11.7, 8.9 Hz, 2H), 2.52 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H).	**475.2**
	**28**	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63–7.51 (m, 5H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.10–5.00 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.79–3.59 (m, 3H), 3.21 (tdd, *J* = 13.6, 8.9, 5.3 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 16.9, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 17.3, 11.6, 7.4 Hz, 2H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H).	**493.2**
	**29**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.66(m, 7H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.77 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.59–3.41 (m, 2H), 2.95–2.76 (m, 2H), 2.62 – 2.45 (m, 1H).	**491.2**

【０３２９】

【化６１】

スキーム15:



【０３３０】

cis-tert-ブチル4-オキソヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(30-A)

DCM(10mL)中のヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-1(2H)-オン塩酸塩(50mg、0.31mmol)及びTEA(101mg、1.0mmol)の溶液に、0℃でBoc_2O(65mg、0.31mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を20℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EAで抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/10)で溶離して精製して、所望の生成物(25mg、収率:36.7%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =227.1

【０３３１】

cis-tert-ブチル5-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-4-オキソヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(30-B)

上述の手順を使用して、化合物30-Bを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 547.2

【０３３２】

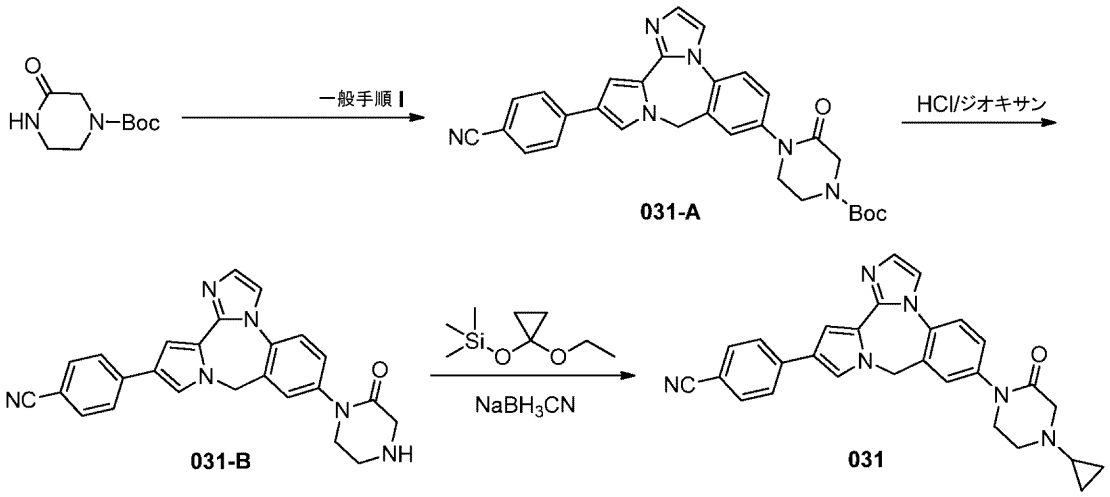
cis-4-(7-(1-オキソヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(30)

無水DCM(10mL)中の化合物30-B(40mg、0.07mmol)の溶液に、TFA(2mL)を添加した。反応物を25℃で3時間撹拌した。出発物質を消費した後、反応物を飽和$NaHCO_3$溶液でクエンチし、pH〉7に調整した。得られた混合物をDCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物(20mg、収率:64.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 447.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.56 (m, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 2H).

【０３３３】

【化６２】

スキーム16:



【０３３４】

tert-ブチル4-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(31-A)

上述の手順を使用して、化合物30-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

【０３３５】

4-(7-(2-オキソピペラジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(31-B)

MeOH(10mL)中の化合物31-A(78mg、0.15mmol)の溶液に、ジオキサン中のHCl(2M、5mL)を添加し、この混合物を25℃で終夜撹拌した。次に反応混合物を真空中で濃縮し、所望の生成物(50mg、収率:79.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 421.2

【０３３６】

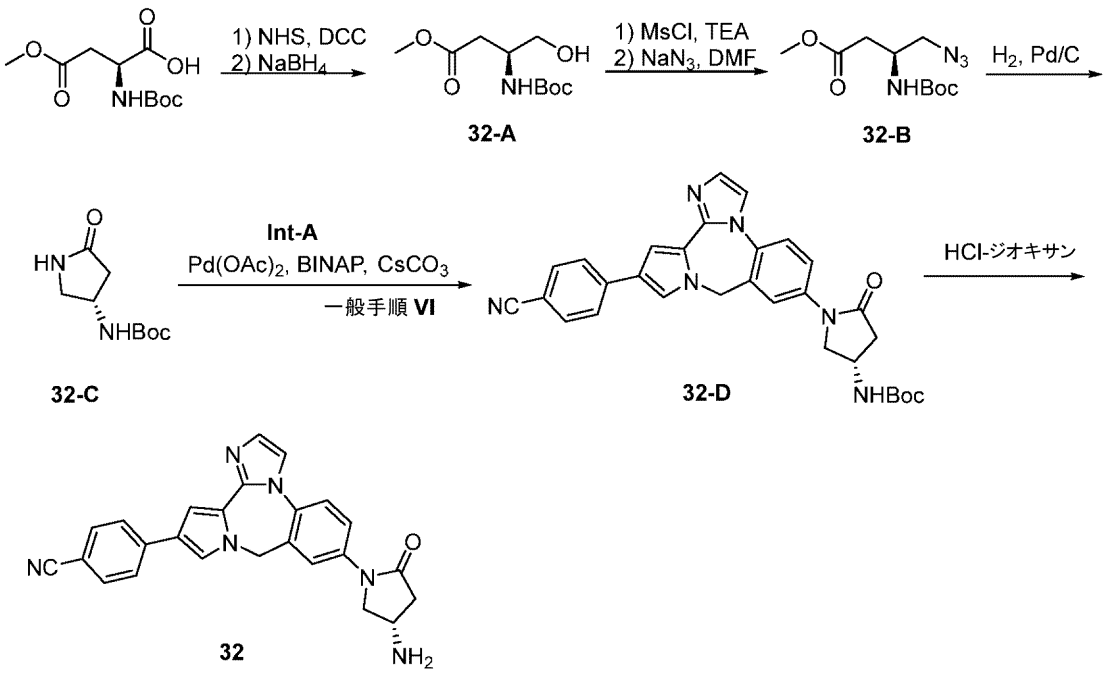
4-(7-(4-シクロプロピル-2-オキソピペラジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(31)

DCE(10mL)中の化合物31-B(50mg、0.12mmol)、TFA(0.5mL)の溶液に、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(62.4mg、0.35mmol)及び$NaBH_3CN$(8.8mg、0.14mmol)を添加した。混合物を40℃で4時間撹拌し、次に減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(10mg、収率:18.2%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 3H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 0.68 - 0.62 (m, 2H), 0.60 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 2H).

【０３３７】

【化６３】

スキーム17:



【０３３８】

メチル(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート(32-A)

50mLのEA中の(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸(4.95g、20mmol)の溶液に、NHS(2.44g、21.2mmol)を0℃で添加した。EA(20mL)中のDCC(4.17g、20.2mmol)の溶液を、前述の溶液にゆっくり添加した。次にこの混合物を30℃で15時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。THF(60mL)及びH_2O(8mL)中の$NaBH_4$(1.25g、32.6mmol)の溶液に、0℃で、THF(10mL)中の上述の残渣の溶液を滴下添加した。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。反応が完了した後、混合物をNH_4Cl水溶液及びEAでクエンチした。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(3:1)で溶離して精製して、所望のアルコール(3.3g、収率:50%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =234.1

【０３３９】

メチル(S)-4-アジド-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート(32-B)

DCM(30mL)中の化合物31-A(2g、8.6mmol)の溶液に、TEA(0.85mL、6.1mmol)及びMsCl(0.76mL、9.86mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を、この温度で30分間撹拌した。反応が完了した後、この混合物をH_2Oで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物(2g)を得た。DMF(30mL)中の前述の生成物(6.4mmol)の溶液に、NaN_3(583mg、8.97mmol)を添加し、得られた混合物を、80℃で終夜N_2下で撹拌した。反応が完了した後、この混合物をEAで希釈し、次にこれをH_2Oで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(8/1)で溶離して精製して、所望のアジド化合物(500mg、収率:2工程にわたり19.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =259.1

【０３４０】

tert-ブチル(S)-(5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート(32-C)

MeOH(10mL)中の化合物32-B(500mg、1.9mmol)の溶液に、Pd/C(50mg、10%)を添加し、35℃で5時間H_2下で撹拌した。反応が完了した後、この混合物をceliteパッドを通して濾過した。濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DMC

:MeOH=30:1)により精製して、所望の生成物(250mg、収率:65%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ =201.1

【0341】

一般手順VI:

tert-ブチル(S)-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート(32-D)

トルエン(4mL)中の化合物32-C(50mg、0.25mmol)、化合物Int-A(100mg、0.25mmol)、Pd(OAc)$_2$(5.6mg、0.025mmol)、BINAP(31mg、0.05mmol)の溶液に、Cs_2CO_3(243.7mg、0.75mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素でパージし、110℃で終夜N_2下で撹拌した。混合物を室温まで冷却し、DCM/MeOH(20/1、200mL)で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)により精製して、所望の生成物を固体として(20mg、収率:15%)得た。ESI: [M+H]$^+$ =521.2

【0342】

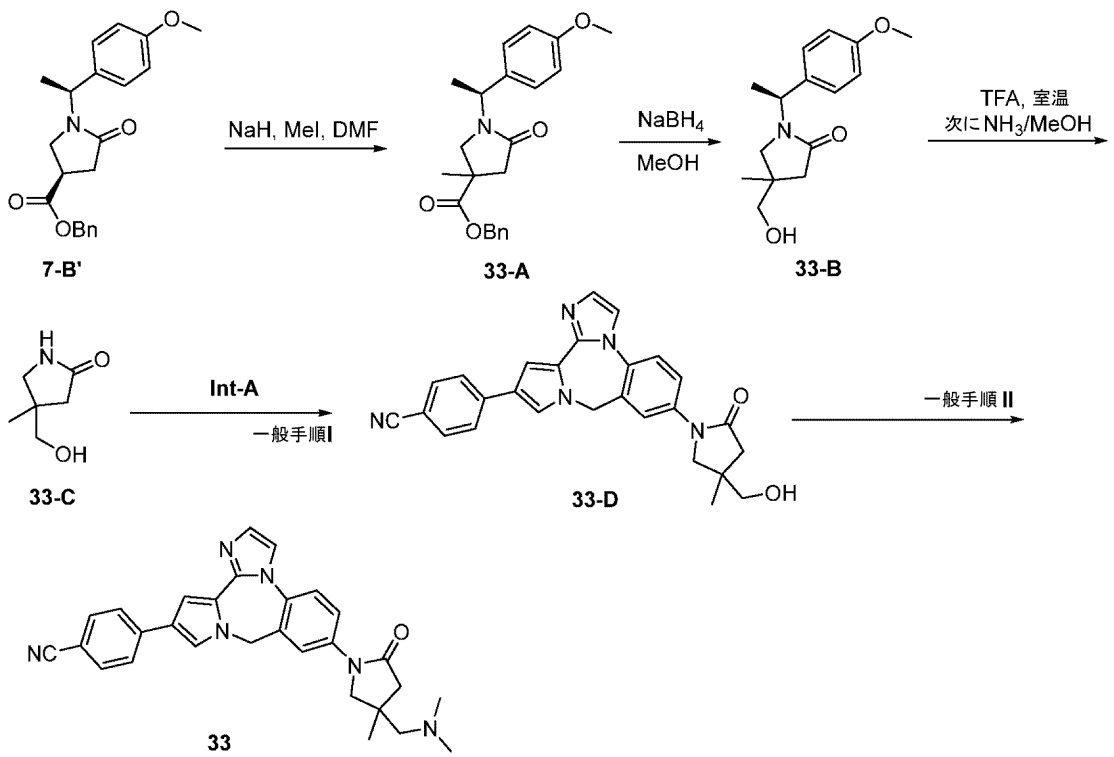
(S)-4-(7-(4-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(32)

MeOH(5mL)中の化合物32-D(20mg、0.04mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4M、3mL)を添加し、得られた溶液を室温で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(16mg、収率:99%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ = 421.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 18.1, 3.1 Hz, 1H).

【0343】

【化64】

スキーム18:



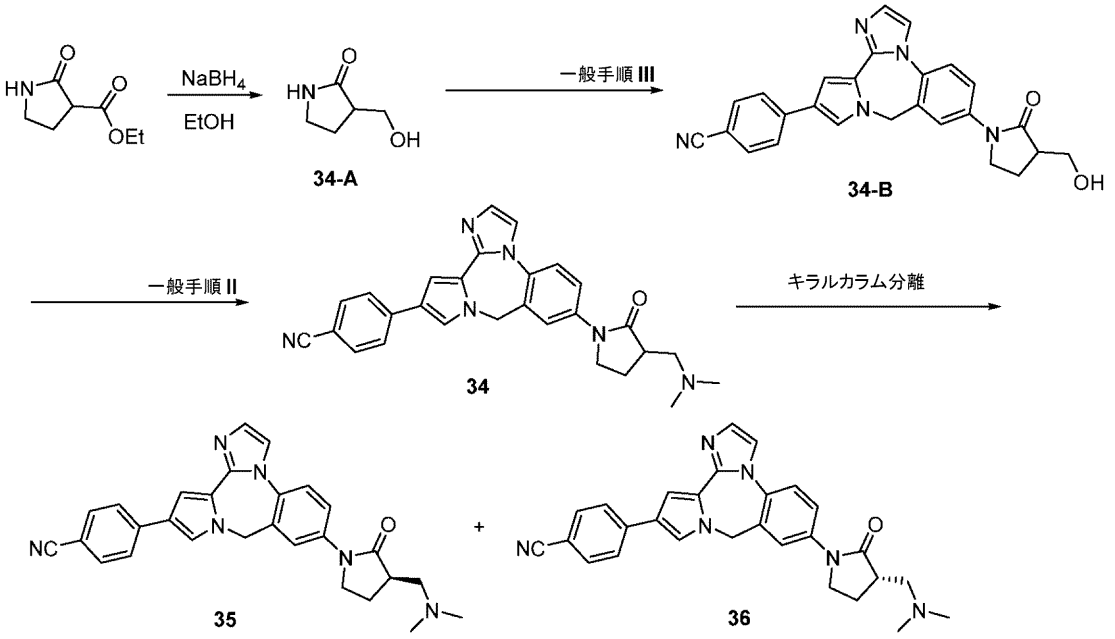
【0344】

ベンジル-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カ

ルボキシレート(33-A)
乾燥DMF(5mL)中の化合物7-B'(500mg、1.41mmol)の溶液に、60%のNaH(227mg、5.67mmol)及びMeI(0.9mL、14.16mmol)を0℃でN_2下で添加した。得られた混合物を40℃で18時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液(20mL)を、前述の混合物に0℃でゆっくり添加し、反応物をクエンチした。得られた混合物をEA(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE:EA(10:1～3:1)で溶離して精製して、所望の生成物(480mg、収率:92.6%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 368.2
【0345】
4-(ヒドロキシメチル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-4-メチルピロリジン-2-オン(33-B)
乾燥MeOH(5mL)中の化合物33-A(480mg、1.65mmol)の溶液に、$NaBH_4$(219mg、5.77mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液(20mL)を、前述の混合物に0℃でゆっくり添加し、反応物をクエンチした。得られた混合物をEA(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、所望の生成物(380mg、収率87.7%)を灰色がかった白色の固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 264.2
【0346】
4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-2-オン(33-C)
TFA(5mL)中の化合物33-B(380mg、1.45mmol)の溶液を、80℃まで加熱し、この温度で18時間撹拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOH(50mL)に再溶解し、$NH_3・H_2O$を、前述の溶液に室温で添加した。2時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりPE:EA(10:1～1:1)で精製して、所望の生成物(158mg、収率:68.7%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 130.1
【0347】
4-(7-(4-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(33-D)
上述の手順を使用して、化合物33-Dを、灰色がかった白色の固体として合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 450.2
【0348】
4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(33)
上述の手順を使用して、化合物33を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.34(s, 6H), 1.27 (s, 3H).
【0349】

【化６５】

スキーム19:



【０３５０】

3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(34-A)

EtOH(100mL)中のエチル2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(1.5g、10.0mmol)の溶液に、$NaBH_4$(2.0g、50.0mmol)を添加し、この混合物を、25℃で3時間撹拌した。次にMeOH(30mL)中の4NのHClを添加して、反応物をクエンチし、得られた溶液を0.5時間撹拌し、次に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(1.0g、収率:86.9%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =116.1

【０３５１】

4-(7-(3-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(34-B)

上述の手順を使用して、化合物34-Bを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =436.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.95 (dt, J = 6.1, 3.9 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 2.86 (dq, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 15.0, 12.2, 5.8 Hz, 1H), 2.22 (dq, J = 12.7, 8.3 Hz, 1H).

【０３５２】

4-(7-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(34)

上述の手順を使用して、化合物34を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 463.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.01 (tt, J = 12.6, 9.0 Hz, 1H).化合物34を、キラル分取カラムでSFCにより分離し、2つのエナンチオマー35及び36を得て、その立体化学は決定しなかった。第1の溶出液を、S-異性体(740mg)と任意に割り当て、第2の溶出液をR-異性体(700mg)と割り当てた。ESI: $[M+H]^+$ =463.2;ピーク1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96

- 3.85 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (dq, J = 12.8, 9.0 Hz, 1H).

ジオキサン(5mL、5mmol)中の化合物35(400mg、0.86mmol)の塩酸塩の溶液を、室温で1時間撹拌した。次に反応混合物を真空中で濃縮して、その塩酸塩を白色固体として(440mg、収率:99%)得た。

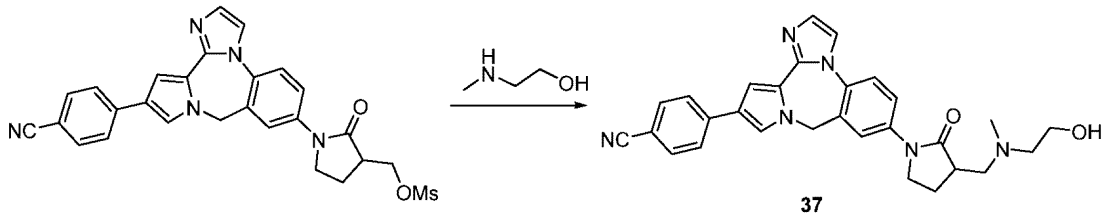
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.77 (dt, J = 19.5, 8.8 Hz, 5H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.00 (d, J = 9.9 Hz, 6H), 2.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H).

ピーク2^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (dq, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H).

【0353】

【化66】

スキーム**20:**



37

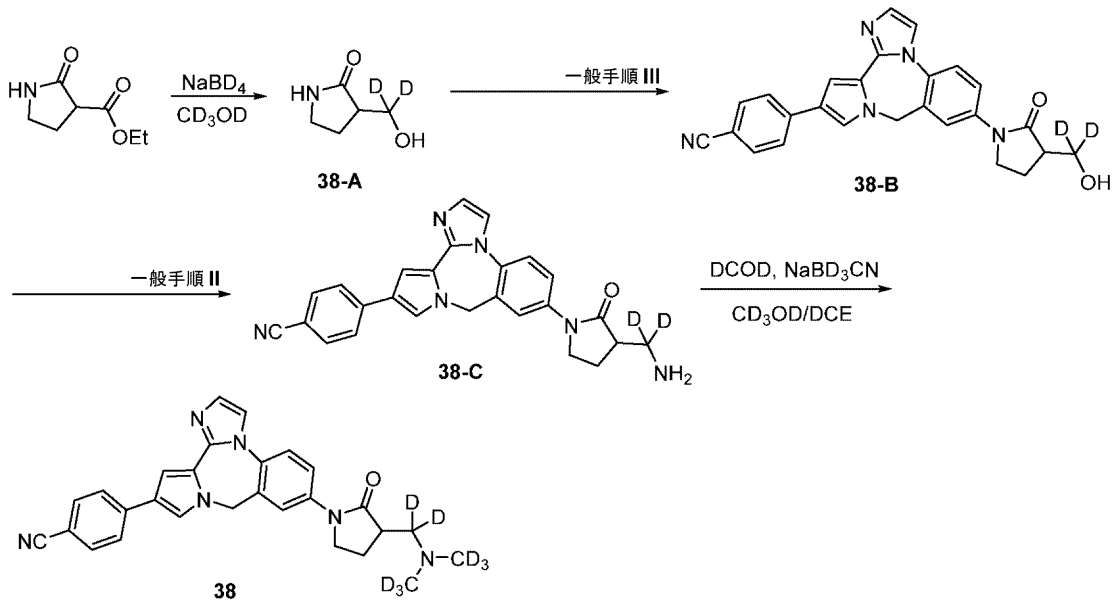
【0354】

上述の手順を使用して、化合物37を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =493.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.77- 7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H).

【0355】

【化６７】

スキーム21:



【０３５６】

3-(ヒドロキシ重水素化メチル)ピロリジン-2-オン(38-A)

CD_3OD(3mL)中のエチル2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.91mmol)の溶液に、$NaBD_4$(280mg、6.69mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を、室温で16時間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。反応溶液に、飽和NH_4Cl(5mL)を0℃で添加し、次にDCM/MeOH(10:1、30mL*3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰色がかった白色の固体として(160mg、収率:71.4%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 118.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.94 (s, 1H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 1H).

【０３５７】

4-(7-(3-(ヒドロキシ重水素化メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(38-B)

上述の手順を使用して、化合物38-Bを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 438.2

【０３５８】

4-(7-(3-(アミノ重水素化メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(38-C)

上述の手順を使用して、化合物33-Cを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 437.2

【０３５９】

4-(7-(3-((ジ重水素化メチルアミノ)重水素化メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(038)

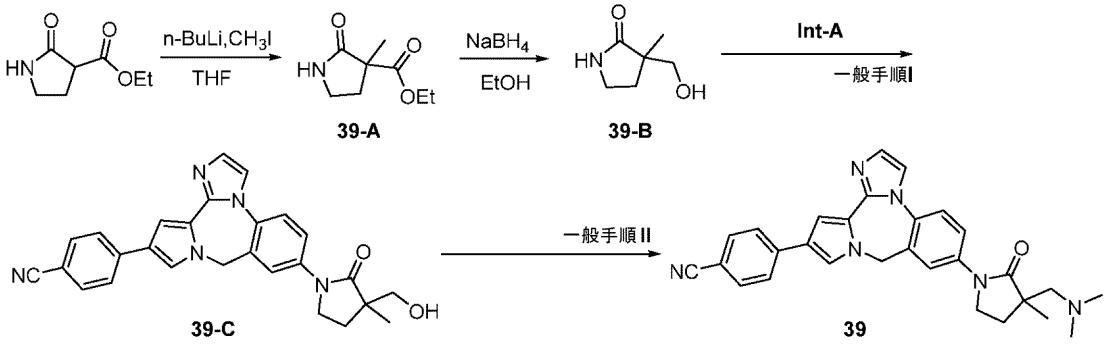
乾燥CD_3OD/DCE(0.3mL/0.3mL)中の化合物38-C(18mg、0.12mmol)の溶液に、CD_2O(13mg、0.41mmol)及びcat.AcOH(2mg)を添加した。得られた溶液を、$NaBD_3CN$(8mg、0.12mmol)の添加前に、30分間撹拌した。得られた混合物を、室温で4時間撹拌し、次にDCM/MeOH(10:1、60mL)で希釈した。この溶液を、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCにより精製して、所望の生成物(15mg、収率:78.9%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 471.3; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.06(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18-3.86 (m, 2H),

3.42-3.35 (m, 1H), 2.53 (ddd, J = 8.8, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 2.17-1.87 (m, 1H).

【０３６０】

【化６８】

スキーム22:



【０３６１】

エチル3-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(39-A)

乾燥THF(5mL)中のエチル2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(500mg、3.2mmol)の溶液に、n-BuLi(THF中の2.5M、1.4mL、3.5mmol)を0℃で滴下添加し、得られた混合物を、-78℃まで再び冷却する前に、室温までゆっくり温めておいた。CH_3I(497mg、3.5mmol)を、前述の溶液に-78℃で滴下添加した。反応溶液を室温まで温めておき、更に16時間アルゴン雰囲気下で撹拌し続けた。前述の溶液に、飽和NH_4Cl水溶液を0℃で滴下添加した。得られた混合物を、DCM/MeOH(10:1、30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(350mg、収率:64.2%)を油状物として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 172.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.00 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.48 (dt, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 12.9, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.0, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.28 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 3H).

【０３６２】

3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-2-オン(39-B)

EtOH(10mL)中の化合物39-A(350mg、2.05mmol)の溶液に、$NaBH_4$(272mg、7.16mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を、室温で48時間アルゴンガス下で撹拌した。前述の溶液に、飽和NH_4Cl水溶液を0℃で滴下添加した。得られた混合物をDCM(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(234mg、収率:88.6%)を油状物として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 130.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.97 (s, 1H), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.23 (dt, J = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 12.7, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H).

【０３６３】

4-(7-(3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(39-C)

上述の手順を使用して、化合物39-Cを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

【０３６４】

4-(7-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(39)

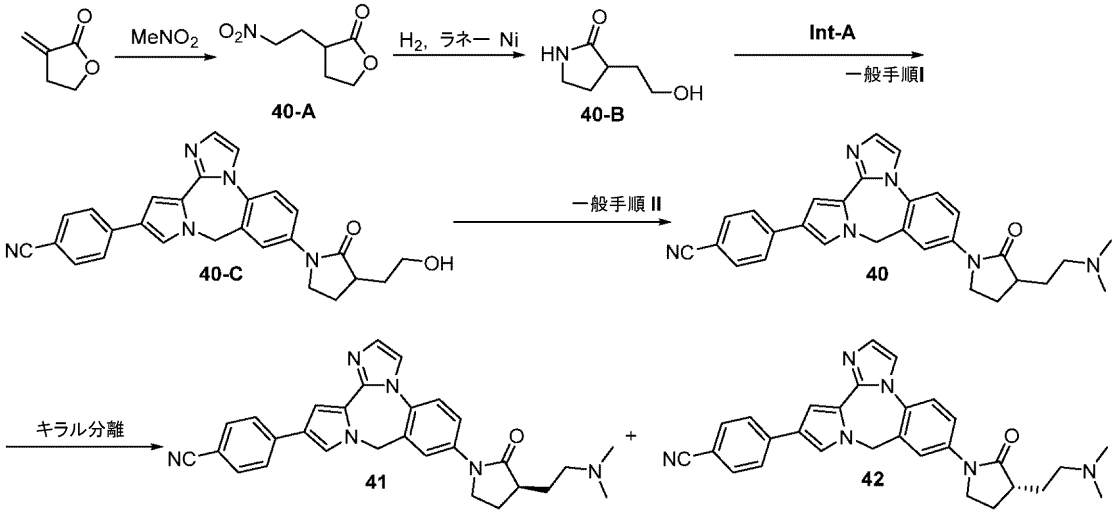
上述の手順を使用して、化合物39を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (dd, J

= 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 7H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.05 (ddd, J = 18.7, 13.0, 5.1 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 13.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).

【０３６５】

【化６９】

スキーム 23:



【０３６６】

3-(2-ニトロエチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(40-A)

250mLの丸底フラスコに、3-メチリデンオキソラン-2-オン(5g、50.97mmol)、DBU(1g、6.57mmol)、及びCH_3NO_2(100mL)を入れた。得られた溶液を、完了まで25℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、次に100mLのDCMに入れて、3.0 M HCl、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、及びブラインで順に洗浄した。有機溶液を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、所望の化合物(5.8g、収率:99%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 160.1

【０３６７】

3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(40-B)

250mLの丸底フラスコに、化合物40-A(5.8g、36.47mmol)、ラネーNi(4.44g)、メタノール(100mL)、及び硫酸マグネシウム(4g)を入れた。得られた溶液を、完了まで、室温で水素雰囲気下で撹拌した。固体を濾別し、濾液を真空下で濃縮して、所望の化合物(2.3g、収率:48.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 130.1

【０３６８】

4-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(40-C)

上述の手順を使用して、化合物40-Cを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

【０３６９】

4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(40)

上述の手順を使用して、化合物40を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.08 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 12.8, 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.47 (qd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 2.26 (ddt, J = 13.7, 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 2H).

化合物40を、キラル分取カラムでSFCにより分離し、2つのエナンチオマー41及び42を

得て、その立体化学は決定しなかった。第1の溶出液をS-異性体と割り当て、第2の溶出液をR-異性体と割り当てた。

【０３７０】

(S)-4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(41)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 5H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.18 (ddt, J = 12.8, 9.9, 6.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.70 (m, 2H).

【０３７１】

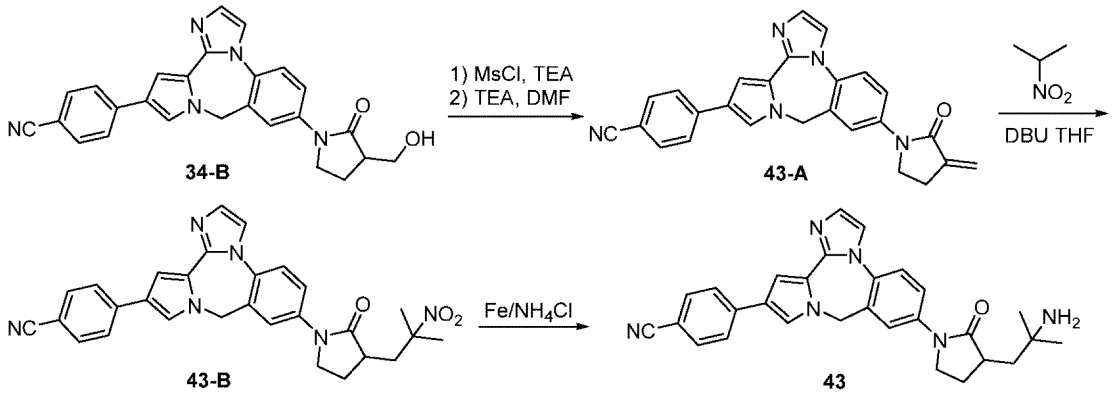
(R)-4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(42)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 5H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (ddd, J = 18.4, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.37 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (ddd, J = 21.3, 10.7, 5.9 Hz, 1H), 1.87 (dq, J = 12.4, 8.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 1H).

【０３７２】

【化７０】

スキーム 24:



【０３７３】

4-(7-(3-メチレン-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(43-A)

DCM(15mL)中の化合物34-B(1.31g、3.0mmol)、TEA(909mg、9.0mmol)の0℃溶液に、MsCl(689mg、6.00mmol)を添加し、1時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$水溶液でクエンチし;得られた混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。次に残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(1.22g、収率:79.3%)を得て、これを直接使用した。室温で、DMF(10mL)中の前述の化合物(0.85g、1.66mmol)、TEA(3mL)の溶液を、5時間撹拌した。反応溶液を、減圧下で乾燥させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(0.52g、収率:63.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =418.2

【０３７４】

(R)-4-(7-(3-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(43-B)

THF(15mL)中の化合物43-A(0.52g、1.32mmol)、2-ニトロプロパン(0.59g、6.

6mmol)、DBU(1.00g、6.6mmol)の溶液を、還流状態で終夜N_2下で撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(0.4g、収率:59.8%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =507.2

【0375】

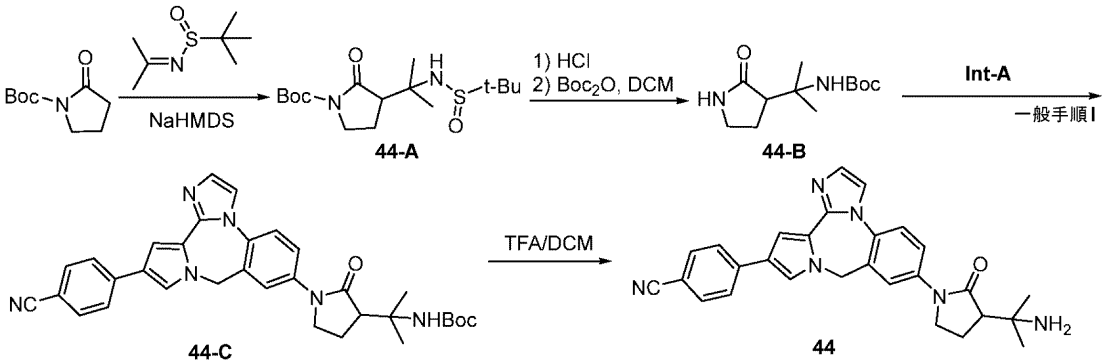
(R)-4-(7-(3-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(43)

EtOH(8mL)、THF(4mL)、H_2O(4mL)中の化合物43-B(50mg、0.10mmol)、NH_4Cl(26mg、0.50mmol)の溶液に、Fe(28mg、0.50mmol)を添加した。反応混合物を、80℃で終夜N_2下で撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、celiteパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー、次に分取HPLCにより精製して、所望の生成物(14mg、収率:29.2%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 7H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 19.0, 7.0 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

【0376】

【化71】

スキーム25:



【0377】

tert-ブチル3-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロパン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(44-A)

THF(20mL)中のtert-ブチル2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(926.1mg、5mmol)の溶液に、NaHMDS(2M、3mL)を-78℃で添加した。混合物を、-78℃で0.5時間撹拌し、次にTHF(2mL)中の2-メチル-N-プロパン-2-イリデン-プロパン-2-スルフィンアミド(806.3mg、5mmol)の溶液を-78℃で添加した。得られた溶液を、-78℃で更に0.5時間撹拌し、反応物を、飽和NH_4Cl水溶液の添加によりクエンチした。混合物をEAで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、所望の生成物(470mg、収率:27.1%)を白色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 347.2

【0378】

tert-ブチル(2-(2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(44-B)

HCl(ジオキサン中の4N、3mL)中の化合物44-A(447mg、1.29mmol)の溶液を、20℃で2時間撹拌し、次に減圧下で濃縮して、粗化合物をHCl塩として得て、これは次の工程で直接使用した。上述の粗化合物(185mg、1.3mmol)及びTEA(394mg、3.9mmol)の溶液に、Boc_2O(283mg、1.3mmol)を添加した。この溶液を、H_2Oの添加前に、20℃で2時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、

フラッシュクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の化合物(190mg、収率:60.3%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ = 243.2

【0379】

tert-ブチル(2-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(44-C)

上述の手順を使用して、化合物44-Cを合成した。ESI: [M+H]$^+$ = 563.3

【0380】

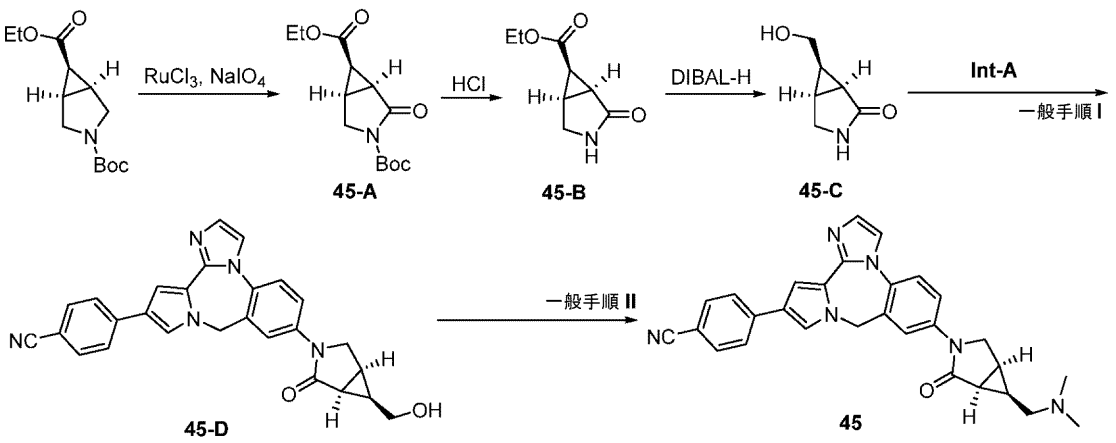
4-(7-(3-(2-アミノプロパン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(44)

DCM(10mL)中の化合物44-C(40.00mg、0.07mmol)の溶液に、TFA(2mL)を添加し、得られた溶液を20℃で18時間撹拌した。上述の溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)をゆっくり添加し;得られた混合物を、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物(12mg、収率:36.5%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ = 463.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.71 (m, 7H), 7.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 - 3.82 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

【0381】

【化72】

スキーム26:



【0382】

3-(tert-ブチル)6-エチル(1S,5R,6R)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,6-ジカルボキシレート(45-A)

水(20mL)中の$NaIO_4$(1.68g、7.84mmol)及び$RuCl_3.3H_2O$(51mg、0.196mmol)の混合物を、室温で30分間撹拌した。EA(20mL)中の3-(tert-ブチル)6-エチル(1R,5S,6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,6-ジカルボキシレート(1g、3.92mmol)を、上述の混合物に添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌し、濾過した。濾液中のEA層を分離し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の生成物(520mg、収率:49%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ =270.1

【0383】

エチル(1S,5R,6R)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート(45-B)

DCM(20mL)中の化合物45-A(800mg、2.97mmol)の溶液に、ジオキサン中のHCl(4M、2mL)を室温で添加し、1時間撹拌した。次に反応溶液を濃縮乾固して、所望の化合物(500mg、収率:99%)を固体として得た。

【０３８４】

(1S,5S,6R)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(45-C)

乾燥THF中の化合物45-Bの溶液に、N_2下で、DIBAL-H(トルエン中の1.5M、4mL)を0℃で添加した。得られた反応溶液を、水によりゆっくりクエンチする前に、0℃～室温で終夜撹拌した。得られた混合物の濾過後、濾液を濃縮し、粗化合物を得て、これをシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、所望の化合物(120mg、収率:32%)を黄色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ =128.1

【０３８５】

4-(7-((1S,5S,6R)-6-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(45-D)

上述の手順を使用して、化合物45-Dを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 448.2

【０３８６】

4-(7-((1R,5S,6R)-6-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(45)

上述の手順を使用して、化合物45を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =475.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 - 8.02 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.63 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 7H), 2.63 - 2.41 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H).

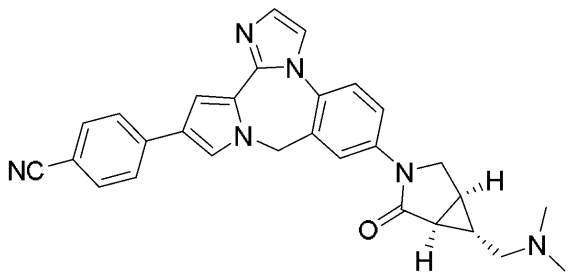
【０３８７】

上述の手順を使用して、表6中の化合物46を合成した。

【０３８８】

【表６】

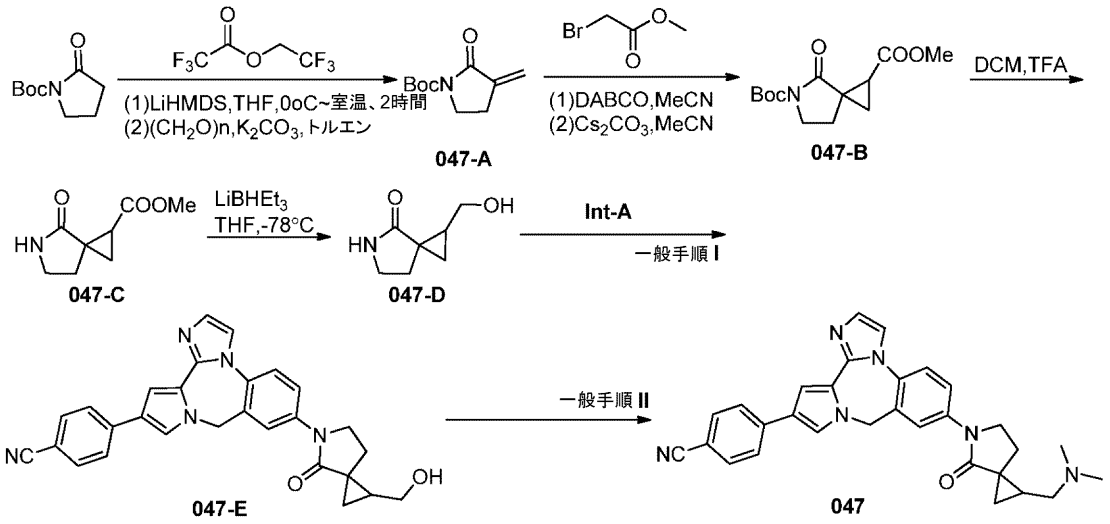
表 6.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	46	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.11(d, *J* = 2.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.91(m, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H).	475.2

【０３８９】

【化７３】

スキーム27:



【０３９０】

tert-ブチル3-メチレン-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(47-A)

乾燥THF(10mL)中のLiHMDS(THF中の1.0M、55.4mL、55.4mmol)の溶液に、乾燥THF(10mL)中のtert-ブチル2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(5.0g、27.03mmol)の溶液を、-78℃で滴下添加した。得られた混合物を室温で40分間撹拌した。次に2,2,2-トリフルオロエチル2,2,2-トリフルオロアセテート(6.9mL、51.36mmol)を室温で滴下添加し、得られた混合物を、室温で更に20分間撹拌した。出発物質を消費した後、反応物を飽和NH_4Cl水溶液で0℃でクエンチし、EA(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をトルエン(100mL)に溶解し、$(CH_2O)_n$(4.1g、135.2mmol)及びK_2CO_3(8.2g、59.5mmol)を、上述の溶液に添加した。得られた混合物を108℃で2時間撹拌した。出発物質を消費した後、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EA(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(1.1g、収率:20.4%)を固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 198; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 2.75 (tt, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

【０３９１】

5-(tert-ブチル)1-メチル4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1,5-ジカルボキシレート(47-B)

乾燥MeCN(20mL)中の2-ブロモ酢酸メチル(1.3mL、14.47mmol)の溶液に、DABCO(1.62g、14.47mmol)を添加し、30分後、Cs_2CO_3(4.71g、14.47mmol)及び乾燥MeCN(35mL)中の化合物47-A(950mg、4.82mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を80℃で22時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EA(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(300mg、収率:23%)を固体として得た。ESI $[M-56+H]^+$ = 214; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.61 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 9H), 1.43 (dd, J = 6.1, 3.9 Hz, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 1H).

【０３９２】

メチル4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボキシレート(47-C)

乾燥DCM(3mL)中の化合物47-B(300mg、1.11mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を0

℃で滴下添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌し、次に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(174mg、収率:92.5%)を固体として得た。ESI [M-56+H]$^+$ = 170.

【0393】

1-(ヒドロキシメチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン(47-D)

乾燥THF(3mL)中の化合物47-C(170mg、0.92mmol)の溶液に、$LiBHEt_3$(THF中の1.0M、4.6mL、4.62mmol)を-78℃で滴下添加した。得られた混合物を-78℃で2時間撹拌した。その時間後、反応物を飽和NH_4Cl水溶液で0℃でクエンチし、EA(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(97mg、収率:74.6%)を油状物として得た。ESI [M-56+H]$^+$ = 142; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3.79 (dd, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.10 (ddd, J = 13.0, 12.3, 8.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.14 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 0.62 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 1H).

【0394】

4-(7-(1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(47-E)

上述の手順を使用して、化合物47-Eを合成した。ESI: [M+H]$^+$ = 462

【0395】

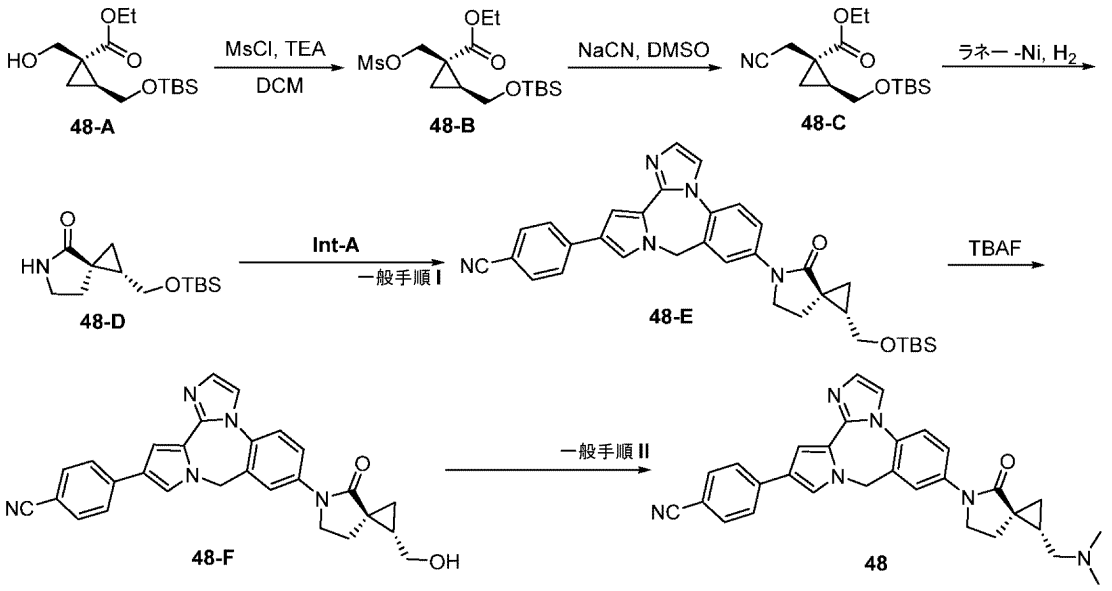
4-(7-(1-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(47)

上述の手順を使用して、化合物47を合成した。ESI: [M+H]$^+$ = 489; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 6H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.10 (dt, J = 9.6, 6.5 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 7H), 2.39 (dt, J = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 12.8, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H).

【0396】

【化74】

スキーム28



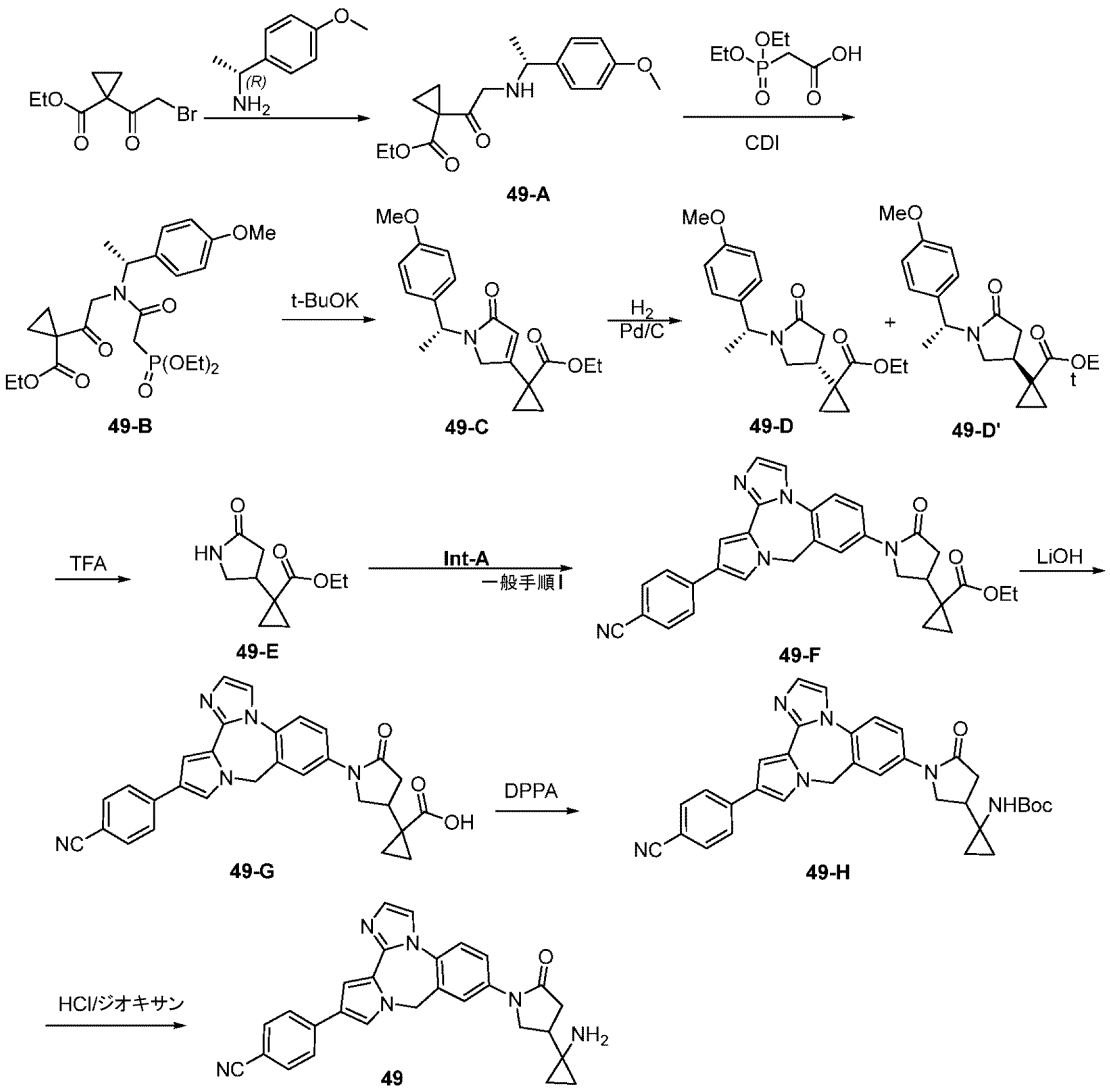
【０３９７】
エチル(1S,2S)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(48-B)
DCM(5mL)中の化合物48-A(1.4g、4.86mmol)の溶液に、TEA(1mL)及びMsCl(1.1g、9.72mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を1時間撹拌し、次に$NaHCO_3$(水溶液)(20mL)に注入した。混合物をDCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mLで2回)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりDCM:MeOH(20:1)で溶離して精製して、所望の生成物(1.7g、収率:98%)を得た。
【０３９８】
エチル(1R,2S)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(シアノメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(48-C)
DMSO(5mL)中の化合物48-B(1.7g、4.6mmol)の溶液に、NaCN(455mg、9.29mmol)を添加した。混合物を95℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、$NaHCO_3$(20mL)に注入し、DCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mLで2回)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(800mg、収率:61.5%)を得た。
【０３９９】
(1S,3R)-1-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-オン(48-D)
MeOH(5mL)中の化合物48-C(400mg、1.34mmol)の溶液に、ラネーNi(455mg、9.29mmol)を添加し、得られた混合物を、65℃で3時間H_2下で撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、celiteパッドを通して濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離して精製して、所望の生成物(100mg、収率:29.15%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 256.2
【０４００】
4-(7-((1S,3R)-1-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(48-E)
上述の手順を使用して、化合物48-Eを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =576.3
【０４０１】
4-(7-((1S,3R)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(48-F)
THF(2mL)中の化合物48-E(80mg、0.14mmol)の溶液に、TBAF(THF中の1M、0.5mL)を室温で添加した。混合物を3時間撹拌し、次にH_2O(20mL)に注入した。得られた混合物をDCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mLで2回)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより溶離して精製して、所望の生成物(60mg、収率:93.75%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =462.2
【０４０２】
4-(7-((1S,3R)-1-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(48)
上述の手順を使用して、化合物48を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =489.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.12

- 1.03 (m, 1H).

【0403】

【化75】

スキーム29:



【0404】

エチル(R)-エチル1-(2-((1-(4-メトキシフェニル)エチル)アミノ)アセチル)シクロプロパンカルボキシレート(49-A)

CH_3CN(50mL)中の(R)-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミン(6.45g、42.74mmol)の溶液に、CH_3CN(10mL)中のエチル1-(2-ブロモアセチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(10g、42.74mmol)、TEA(6.5mL、47mmol)の溶液を0℃で滴下添加した。混合物を、0℃で3時間N_2下で撹拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、EA(200mL)に再溶解した。有機溶液を1NのHCl(200mL)で抽出し、1NのNaOH(200mL)で中和する前に、水溶液をEAで2回洗浄した。水溶液をEAで抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(6g、収率:45.9%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =306.2

【0405】

(R)-エチル1-(2-(2-(ジエトキシホスホリル)-N-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)アセトアミド)アセチル)シクロプロパンカルボキシレート(49-B)

THF(50mL)中の2-(ジエトキシホスホリル)酢酸(4.6g、23.6mmol)の溶液に、CDI(4.1g、25.57mmol)を添加し、0℃で1時間撹拌した。THF(10mL)中の化合物49-A(

6g、19.67mmol)を、上述の溶液に0℃で滴下添加し、この混合物を室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、混合物をEAで希釈し、H_2O、1NのHCl(100mL)、$NaHCO_3$(100mL)及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE:EA(10:1～1:1)で溶離して精製して、所望の生成物(3.2g、収率:25.8%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =484.2.

【0406】

(R)-エチル1-(1-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)シクロプロパンカルボキシレート(49-C)

トルエン(30mL)中の化合物49-B(3.2g、6.6mmol)の溶液に、t-BuOK(1.48g、13.2mmol)を0℃で添加し、この混合物を室温で1時間撹拌した。クエン酸(水溶液)を0℃で滴下添加してpH〈7に調整し、次にEAで3回抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE:EA(10:1～2:1)で溶離して精製して、所望の生成物(1.3g、収率:59.8%)を得た。ESI$[M+H]^+$ =330.2

【0407】

エチル1-((S)-1-((R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-5-オキソピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(049-D)及び(049-D')

EA(30mL)中の化合物49-C(1.3g、4mmol)の溶液に、Pd/C(200mg)を添加し、この混合物を室温で終夜、H_2雰囲気下で撹拌した。混合物を、celiteパッドを通して濾過し、濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE:EA(10:1～3:1)で溶離して精製して、所望の生成物を、2つの異性体の混合物として(1g、収率:75%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =332.2.2つのジアステレオマーを、分取HPLCにより更に分離した。

【0408】

エチル(S)-1-(5-オキソピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(49-E)

TFA(4mL)中の化合物49-D及び49-D'(1:1、470mg、1.42mmol)の溶液を、還流状態で3時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりDCM:MeOH(10:1～3:1)で溶離して精製して、所望の生成物(250mg、収率:89.4%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =198.1

【0409】

エチル(R)-1-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(49-F)

上述の手順を使用して、化合物49-Fを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =518.2

【0410】

(R)-1-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸(49-G)

THF(5mL)中の化合物49-F(100mg、0.19mmol)の溶液に、水(5mL)中のLiOH(46mg、1.9mmol)の溶液を添加し、この混合物を40℃で終夜撹拌した。反応混合物を、6M HClでpH=2に調整し、DCM/MeOH(10/1、20mL*3)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。有機溶液を濾過し、真空中で濃縮し、所望の生成物(90mg、収率:94.7%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =490.2

【0411】

tert-ブチル(S)-(1-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)シクロプロピル)カルバメート(49-H)

トルエン(20mL)中の化合物49-G(90mg、0.18mmol)の溶液に、TEA(37mg,0.39mmol)、DPPA(55mg、0.2mmol)を添加し、還流状態で1.5時間撹拌した。上述の溶液に、t-BuOH(5mL)を添加し、100℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)により精製して、所望の化合物(

20mg、収率:19%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ =561.3

【0412】

(S)-4-(7-(4-(1-アミノシクロプロピル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(49)

MeOH(5mL)中の化合物49-G(20mg、0.035mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4M、3mL)を添加し、得られた溶液を室温で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の化合物(11mg、収率:68.5%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ = 461.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 7H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 4H).

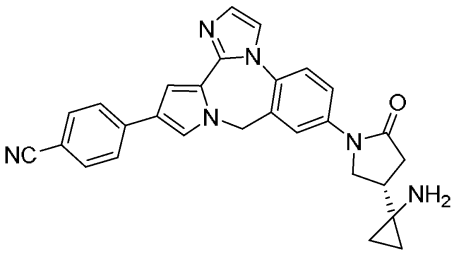
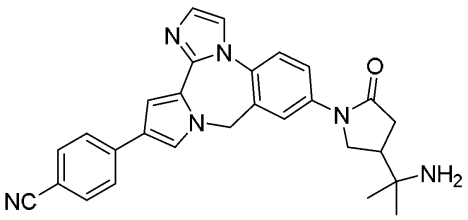
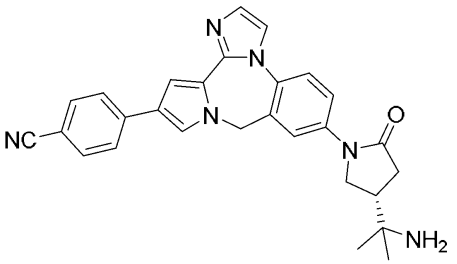
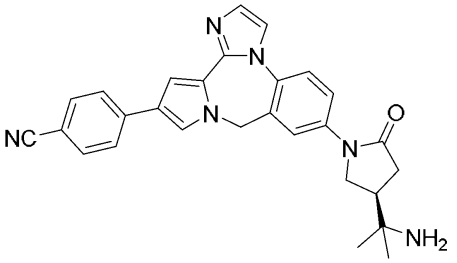
【0413】

上述の手順を使用して、以下の表7中の例を合成した。

【0414】

【表７】

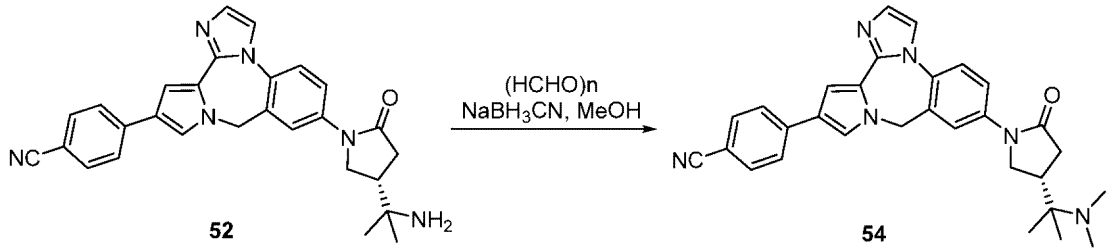
表 7.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	**50**	(400 MHz, MeOD): δ 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).7.81-7.70 (m, 5H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 1.10-1.05 (m, 4H).	461.5
	**51**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.60 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2
	**52**	(400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2
	**53**	(400 MHz, CD3OD): δ 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2

【０４１５】

【化７６】

スキーム30:



【０４１６】

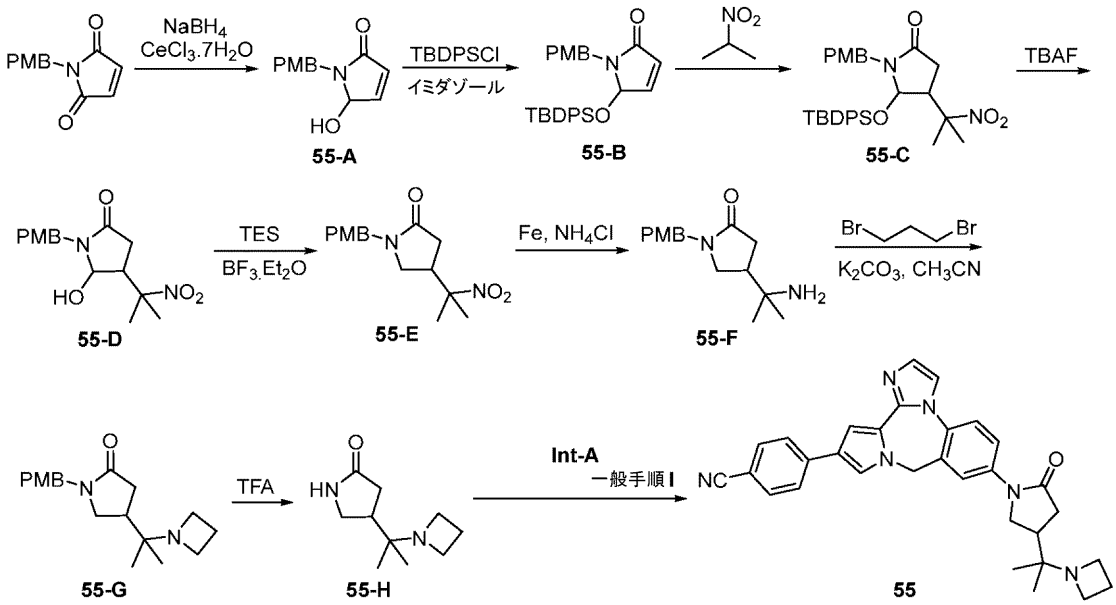
(S)-4-(7-(4-(2-アミノプロパン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(54)

10mLのMeOH中の化合物52(100mg、0.21mmol)の溶液に、$(HCHO)_n$(63mg 2.1mmol)を0℃で加え、次に室温で30分間撹拌した。上述の混合物に、$NaBH_3CN$(26mg、0.42mmol)を室温で添加し、1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の生成物(50mg、収率:50%)を白色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 491.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 5H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.93 - 3.68 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 17.5, 9.3 Hz, 3H), 2.16 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

【０４１７】

【化７７】

スキーム31:



【０４１８】

5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン(55-A)

DCM/MeOH(5:1)(20mL)中の1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロール-2,5-ジオン(19g、87mmol)の溶液に、$NaBH_4$(3.97g、104mmol)及び$CeCl_3.7H_2O$(39g、104mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を、氷冷HCl(水中の1M、20mL)に注入する前に、1時間撹拌し、EA(300mL*2)で抽出した。合わせた有機層を合わせて、$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、

所望の化合物を白色固体として(13g、収率:68%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =220.1

【0419】

5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン(55-B)

DCM(200mL)中の化合物55-A(13g、86mmol)の溶液に、TBDPSCl(53.8g、95mmol)及びイミダゾール(8.8g、129mmol)を0℃でゆっくり添加し、得られた溶液を20℃で1時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の化合物(26g、収率:65%)を無色油状物として得た。ESI: $[M+H]^+$ =458.2

【0420】

5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-ニトロプロパン-2-イル)ピロリジン-2-オン(55-C)

2-ニトロプロパン(50mL)中の化合物52-B(2.0g、4.4mmol)の溶液に、DBU(1.3g、8.8mmol)を添加し、得られた溶液を、室温で48時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、所望の化合物(980mg、収率:42%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =547.3

【0421】

5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-ニトロプロパン-2-イル)ピロリジン-2-オン(55-D)

THF(10mL)中の化合物55-C(980mg、0.18mmol)の溶液に、THF中のTBAF(1M、4mL)を室温で添加し、得られた溶液を、室温で1時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl溶液で希釈し、DCM(20mL*2)で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、所望の化合物を黄色油状物として(500mg、収率:89%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =309.1

【0422】

1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-ニトロプロパン-2-イル)ピロリジン-2-オン(55-E)

DCM(30mL)中の化合物52-D(480mg、1.56mmol)の溶液に、$BF_3.Et_2O$(444mg、3.12mmol)及びトリエチルシラン(364mg、3.12mmol)を0℃でN_2雰囲気下で添加し、得られた溶液を、20℃で8時間撹拌した。反応物をH_2Oでクエンチし、この混合物をEA(20mL*2)で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/1)で溶離して精製して、所望の生成物を黄色油状物として(300mg、収率:66%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =293.1

【0423】

4-(2-アミノプロパン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン(55-F)

10mLのH_2O及び10mLのEtOH中の化合物55-E(600mg、2.1mmol)の懸濁液に、Fe(1.2g、21mmol)及びNH_4Cl(535mg、10.5mmol)を添加した。次に反応混合物を80℃で2時間撹拌し、室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色固体として(440mg、収率:80%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 263.2

【0424】

4-(2-(アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン(55-G)

20mLのCH_3CN中の化合物55-F(440mg、1.5mmol)、1,3-ジブロモプロパン(370mg、1.8mmol)及びK_2CO_3(620mg、4.5mmol)の混合物を、60℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、次に濃縮乾固した。残渣(450mg、粗製)を、次の工程で直接使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 303.2

【0425】

4-(2-(アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)ピロリジン-2-オン(55-H)

TFA(10mL)中の化合物55-G(450mg、粗製)の混合物を、140℃でマイクロ波反応装置中に2時間置いた。反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をEt_2O(10mL*3)で洗浄して、所望の生成物を黄色固体として(270mg、収率:99%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 183.1

【0426】

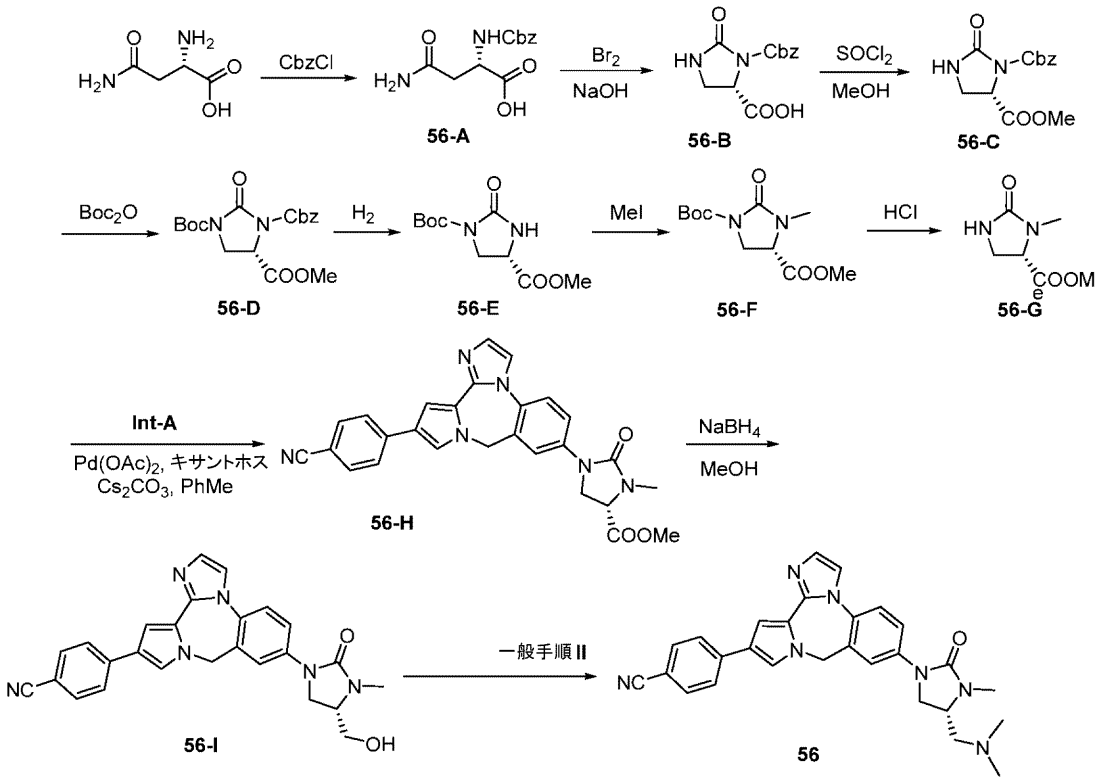
4-(7-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)プロパン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(55)

上述の手順を使用して、化合物52を、白色固体として合成した(2mg、収率:2%)。ESI: $[M+H]^+$ = 503.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.74-7.43 (m, 7H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 5H), 3.35 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.14 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).

【0427】

【化78】

スキーム32:



【0428】

((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-アスパラギン(056-A)

1.4-ジオキサン(112mL)中のL-アスパラギン(11.2g、91.7mmol)の0℃溶液に、Na_2CO_3(2N、200mL)を添加し、次にCbzCl(16.4g、96.3mmol)を滴下添加した。得られた混合物を室温で18時間撹拌し、次にMTBEで洗浄した。水性層を、HCl(4N)で酸性化してpH〈1に調整し、白色固体が沈殿し、これを濾取し、真空中で乾燥させて、所望の化合物(19g、収率:77.9%)を白色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 267.1

【0429】

(S)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸(56-B)

H_2O(60mL)中のNaOH(2.98g、74.4mmol)の0℃溶液に、Br_2(3.65g、24.3mm

ol)をゆっくり添加した。上述の溶液に、化合物56-A(6.0g、22.5mmol)を0℃で添加して、得られた混合物は、透明で無色となった。得られた溶液を55℃で3時間撹拌し、室温まで冷却した。この溶液を、MTBEで洗浄した後、HCl(4N)で酸性化してpH〈1に調整した。白色固体を濾取し、真空中で乾燥させて、所望の化合物(4g、収率:66.7%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 265.1

【0430】

(S)-1-ベンジル-5-メチル2-オキソイミダゾリジン-1,5-ジカルボキシレート(56-C)

MeOH(20mL)中の化合物56-B(2.0g、7.55mmol)の0℃溶液に、$SOCl_2$(2.7g、22.65mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を25℃で3時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、次にEAで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/2)で溶離して精製して、所望の化合物を白色固体として(1.7g、収率:81%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 279.1

【0431】

(S)-3-ベンジル-1-tert-ブチル-4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1,3,4-トリカルボキシレート(56-D)

CH_3CN(20mL)中の化合物56-C(0.23g、0.82mmol)及びDMAP(104mg、0.82mmol)の0℃溶液に、Boc_2O(0.36g、1.65mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を50℃で3時間撹拌した。出発物質を消費した後、水を添加し、この混合物をEAで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/5)で溶離して精製して、所望の生成物を白色固体として(0.26g、収率:83.6%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 379.1

【0432】

(S)-1-tert-ブチル4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1,4-ジカルボキシレート(56-E)

MeOH(10mL)中の化合物56-D(0.26g、0.69mmol)の溶液に、Pd/C(10%、50mg)を添加した。得られた混合物を50℃で16時間、50psiのH_2雰囲気下で撹拌した。出発物質を消費した後、混合物を冷却し、celiteパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を固体として(0.16g、収率:94.1%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 245.1

【0433】

(S)-1-tert-ブチル4-メチル3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1,4-ジカルボキシレート(56-F)

無水THF(10mL)中の化合物56-E(0.16g、0.65mmol)の0℃溶液に、NaH(60%、39mg、0.98mmol)を注意深く添加した。得られた混合物を0℃で0.5時間撹拌した。上述の溶液に、MeI(139mg、0.98mmol)を滴下添加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。出発物質を消費した後、混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、EAで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/5)で溶離して精製して、所望の化合物(0.12g、収率:75%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 259.1

【0434】

(S)-メチル3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(56-G)

MeOH(10mL)中の化合物56-G(0.5g、2mmol)の0℃溶液に、1.4-ジオキサン中のHCl(4N、10mL)を添加した。得られた混合物を20℃で6時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色固体として(0.28g、収率:88%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 159.1

【0435】

(S)-メチル1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート(56-H)

トルエン(10mL)中のInt-A(120mg、0.3mmol)の溶液に、56-G(48mg、0.3mmol)、$Pd(OAc)_2$(7mg、0.03mmol)、キサントホス(35mg、0.06mmol)及びCs_2CO_3(293mg、0.9mmol)を添加した。反応系をアルゴンガスで3回パージし、110℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、DCM(30mL)で希釈し、濾過した。濾液を濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の化合物(18mg、収率:12.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 479.2

【0436】

(S)-4-(7-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(56-I)

EtOH(10mL)中の化合物56-H(18mg、0.03mmol)の0℃溶液に、$NaBH_4$(6mg、0.15mmol)を添加した。反応物を20℃で2時間撹拌した。出発物質を消費した後、この混合物をNH_4Cl水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の化合物(15mg、収率:95%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 451.2

【0437】

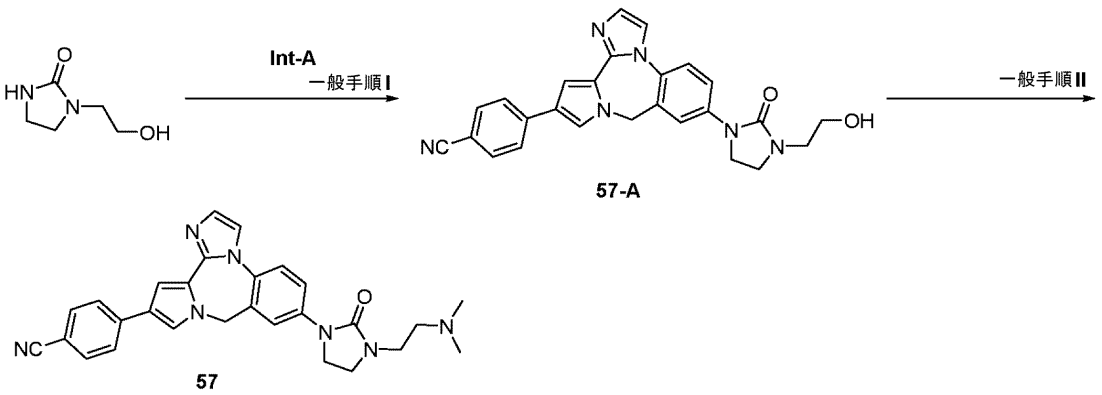
(R)-4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(56)

上述の手順を使用して、化合物56を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 478.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 8H), 7.30 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.96 (s, 3H).

【0438】

【化79】

スキーム33:



【0439】

4-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(57-A)

上述の手順を使用して、化合物57-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 451.2

【0440】

4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(57)

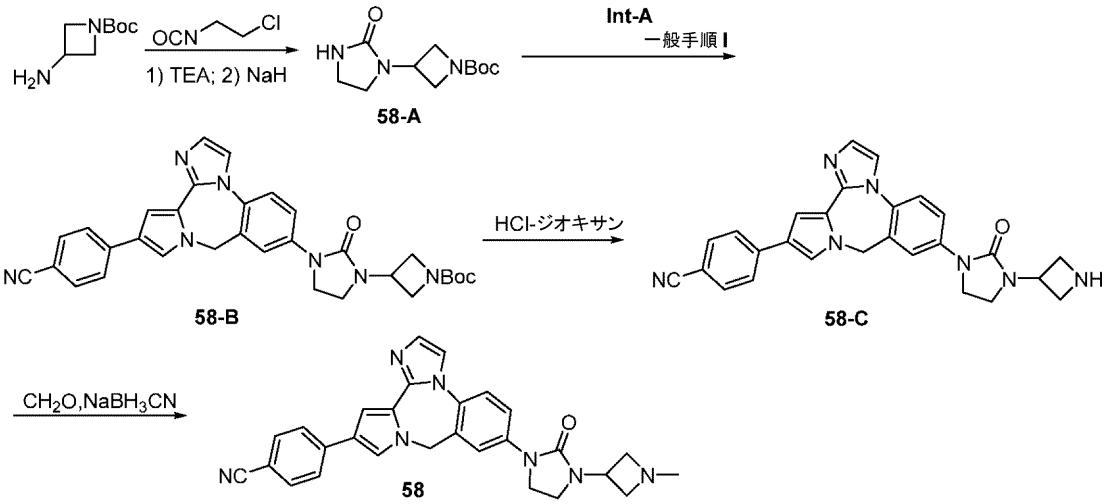
上述の手順を使用して、化合物57を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 478.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 9

.2, 6.8 Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 2.99 (s, 6H).

【0441】

【化80】

スキーム34:



【0442】

tert-ブチル3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(58-A)

ジオキサン(30mL)中のtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(1g、5.8mmol)及びTEA(0.81mL、5.8mmol)の溶液に、2-クロロエチルイソシアネート(0.54mL、6.38mmol)を数回に分けて3分間にわたり添加した。この混合物を周囲温度で18時間撹拌した。上述の溶液に、次に水素化ナトリウム(ミネラルオイル中の60%分散体、350mg)を添加した。得られた反応混合物を、周囲温度で48時間撹拌し、水(5mL)をゆっくり添加することによりクエンチした。混合物を、減圧下で30mLまで濃縮し、得られた溶液を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により直接精製して、所望の生成物(600mg、収率:43%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =242.1

【0443】

tert-ブチル3-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(58-B)

上述の手順を使用して、化合物052を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =562.2

【0444】

4-(7-(3-(アゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(58-C)

MeOH(5mL)中の化合物58-B(30mg、0.05mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4N、5mL)を添加し、得られた溶液を25℃で終夜撹拌した。反応が完了した後、この混合物を濃縮し、MeOHに再溶解した。この溶液を、塩基性樹脂により中和し、濃縮して、所望の生成物(20mg、収率:81%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =462.2

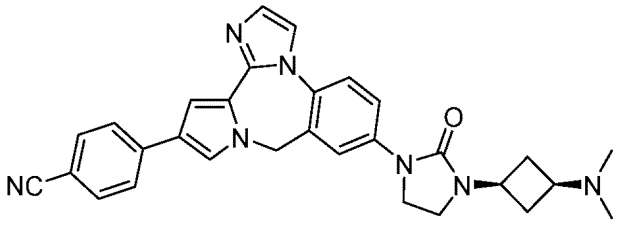
【0445】

4-(7-(3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(58)

上述の手順を使用して、化合物58を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 476.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.69 (dt, J = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 4.54-4.52 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.05 (s, 3H).

【０４４６】
【化８１】

スキーム35:

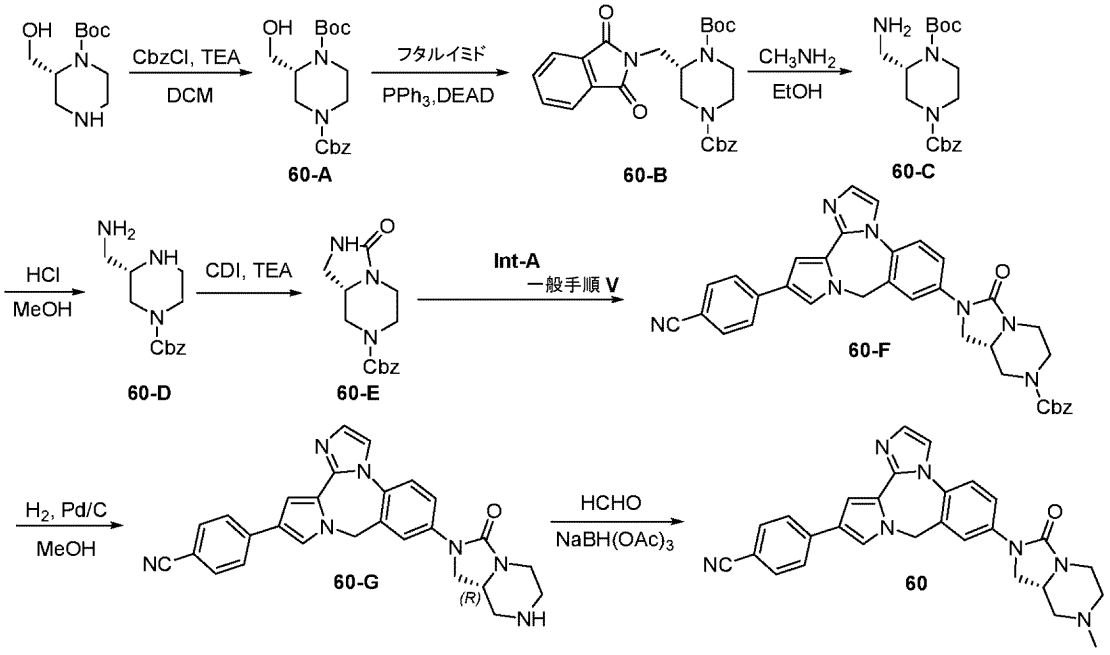


【０４４７】

上述の手順を使用して、化合物59を合成した。ESI: [M+H]$^+$ =504.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.92 (s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 15.1, 6.8 Hz, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.94(s, 6H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 2H).

【０４４８】
【化８２】

スキーム36:



【０４４９】

(R)-4-ベンジル1-tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(60-A)

DCM(20mL)中のtert-ブチル(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、2.31mmol)及びトリエチルアミン(707mg、3.93mmol)の撹拌した溶液に、CbzCl(787mg、4.62mmol)を0℃で滴下添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、次にブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～3/1)で溶離して精製して、所望の化合物(660mg、収率:82%)を得た。ESI: [M+H]$^+$ =351.2

【０４５０】

(S)-4-ベンジル1-tert-ブチル2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(60-B)

無水THF(20mL)中の化合物60-A(660mg、1.88mmol)、PPh_3(1.5g、5.64mmol)、イソインドリン-1,3-ジオン(550mg、3.76mmol)の撹拌した混合物に、DEAD(980mg、5.64mmol)を0℃で滴下添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次に真空中で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(100/1～10/1)で溶離して精製して、所望の生成物を白色固体として(900mg、収率:99%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =480.

【0451】

(S)-4-ベンジル1-tert-ブチル2-(アミノメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(60-C)

エタノール(20mL)中の化合物60-B(900mg、1.88mmol)の撹拌した混合物に、メタンアミン(580mg、18.8mmol)を添加した。混合物を90℃で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、エーテルに溶解し、濾過した。濾液を濃縮して、所望の化合物を白色固体として(650mg、収率:99%、粗製)得た。ESI: $[M+H]^+$ =350.2

【0452】

ベンジル(S)-3-(アミノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60-D)

MeOH(20mL)中の化合物60-C(650mg、1.88mmol)の撹拌した混合物に、塩酸(2mL、24.0mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌し、次に濃縮して、所望の生成物を塩酸塩として白色固体として(470mg、収率:78%、粗製)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 250.2

【0453】

(S)-ベンジル3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(1H)-カルボキシレート(60-E)

DCM(20mL)中の化合物60-D(470mg、1.47mmol)、TEA(575mg、5.64mmol)の撹拌した混合物に、CDI(550mg、3.39mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌し、次に濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～10/1)で溶離して精製して、所望の化合物を白色固体として(250mg、収率:62%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 276.1

【0454】

(S)-ベンジル-2-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(1H)-カルボキシレート(60-F)

上述の手順を使用して、化合物60-Fを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 596.2

【0455】

(R)-4-(7-(3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-2(3H)-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(60-G)

MeOH(20mL)中の化合物60-F(170mg、0.28mmol)の撹拌した溶液に、Pd/C(30mg)を添加した。混合物を室温で3日間、水素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物(130mg、収率:99%、粗製)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 462.2

【0456】

(R)-4-(7-(7-メチル-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-2(3H)-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(60)

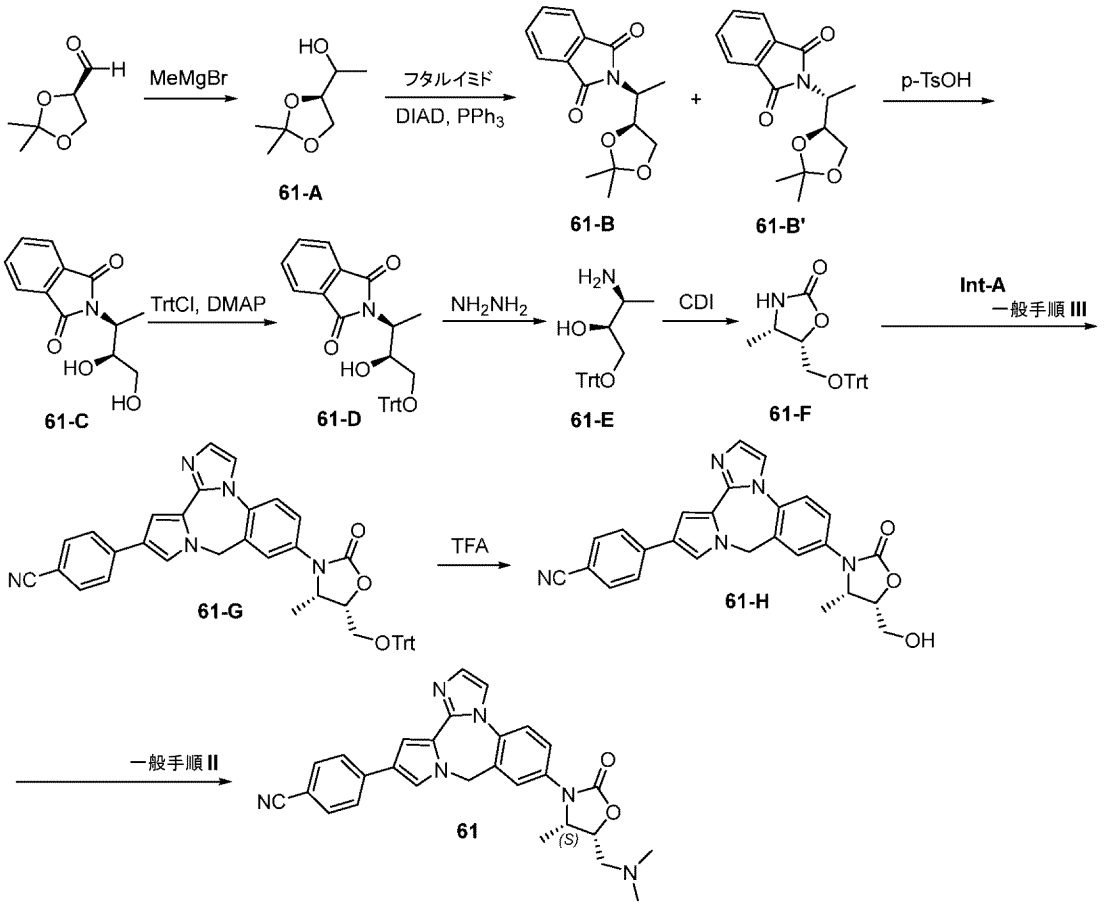
メタノール(10mL)中の化合物60-G(130mg、0.28mmol)の撹拌した混合物に、パラホルムアルデヒド(100mg、3.3mmol)及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム(190mg、0.89mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次に、DCMで3回抽出する前に、$NaHCO_3$で希釈した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物を白色固体として(10mg)得た。ESI: $[M+H]^+$ =476.2; ^1H NMR

(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 -7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 4H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.75 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (m,1H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H).

【0457】

【化83】

スキーム37



【0458】

1-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタン-1-オール(61-A)

テトラヒドロフラン(200mL)中の(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルバルデヒド(12.0g、92.3mmol)の撹拌した混合物に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミド(46mL、138mmol、3N)を氷冷下で滴下添加し、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(12g、収率:88%、粗製)を得た。

【0459】

2-((S)-1-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(61-B)及び2-((R)-1-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(61-B')

THF(200mL)中のイソインドリン-1,3-ジオン(14.5g、97.0mmol)、化合物58-A(12g、82.0mmol)、PPh_3(25.4g、97.0mmol)の撹拌した混合物に、DEAD(19.6g、97.0mmol)を0℃で滴下添加した。混合物を室温で24時間撹拌した。次に反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)により精製して、化合物61-B'(4g

、収率:18%)及び61-B(1g、収率:4.5%)を得た。

【0460】

2-((R)-1-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(61-B')

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 4H), 1.29 (s, 3H).

【0461】

2-((S)-1-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(61-B)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 4.72 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.68 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0462】

2-((2S,3S)-3,4-ジヒドロキシブタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(061-C)

メタノール(20mL)中の化合物61-B(1g、3.63mmol)の撹拌した混合物に、p-トルエンスルホン酸(1.60g、9.08mmol)を添加した。混合物を60℃で4時間撹拌し、次に室温まで冷却した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:10)により精製して、所望の生成物(850mg、収率:99%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =236.1

【0463】

2-((2S,3S)-3-ヒドロキシ-4-(トリチルオキシ)ブタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(61-D)

DCM(30mL)中の化合物61-C、(クロロメタントリイル)トリベンゼン(1.27g、4.59mmol)、TEA(780mg、7.64mmol)の撹拌した混合物に、DMAP(24mg、0.20mmol)を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をEAで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)により精製して、所望の生成物(1.5g、収率:87%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =478.2

【0464】

(2S,3S)-3-アミノ-1-(トリチルオキシ)ブタン-2-オール(61-E)

エタノール(50mL)中の化合物61-D(1.5g、3.14mmol)の撹拌した混合物に、ヒドラジン水和物(1.5g、31.4mmol)を添加した。混合物を80℃で1時間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(1g、収率:92%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =348.2

【0465】

(4S,5S)-4-メチル-5-((トリチルオキシ)メチル)オキサゾリジン-2-オン(61-F)

テトラヒドロフラン(30mL)中の化合物61-E(1.0g、2.88mmol)の撹拌した混合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾール(740mg、4.32mmol)を添加した。混合物を65℃で1時間撹拌し、次に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=1:10)により精製して、所望の化合物(700mg、収率:65%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =374.2

【0466】

4-(7-((4S,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-((トリチルオキシ)メチル)オキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(61-G)

上述の手順を使用して、化合物061-Fを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =694.3

【0467】

4-(7-((4S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(

61-H)

DCM(10mL)中の化合物61-G(200mg、0.29mmol)の撹拌した溶液に、TFA(160mg、1.44mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次にDCMで希釈した。有機溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:CH_3OH=10:1)により精製して、所望の化合物(100mg、収率:77%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =452.2

【0468】

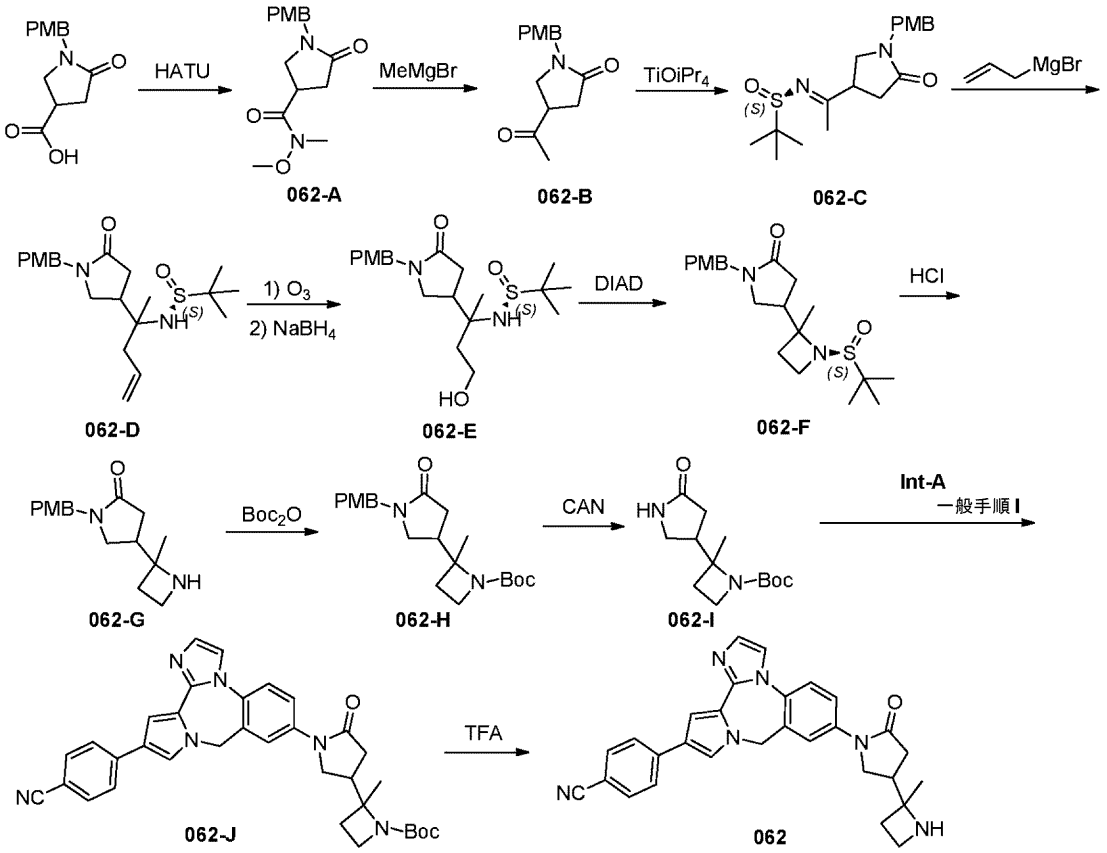
4-(7-((4S,5R)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(61)

上述の手順を使用して、化合物61を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 479.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 8H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0469】

【化84】

スキーム38:



【0470】

N-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(62-A)

乾燥DMF(100mL)中の1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(15.2g、60.8mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(6g、60.8mmol)、DIPEA(23.6g、182.4mmol)の溶液に、HATU(23.1g、60.8mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌し、EAで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによ

り精製して、所望の生成物を油状物として(16g、収率:90%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 293.1

【0471】

4-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン(62-B)

乾燥THF(120mL)中の化合物62-A(11.7g、40mmol)の溶液に、MeMgBr(60mmol、20mL)を0℃で添加した。得られた混合物を、1NのHCl溶液に0℃で注入する前に、室温で3時間撹拌した。EAで抽出した後、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(1/1～1/20)で溶離して精製して、所望の生成物を黄色油状物として(7.3g、収率:73.9%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 248.1

【0472】

(S,E)-N-(1-(1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(62-C)

乾燥THF(100mL)中の化合物62-B(6.3g、25.4mmol)の0℃溶液に、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4.6g、38.1mmol)及び$Ti(O\text{-}iPr)_4$(21.6g、76.2mmol)を添加した。得られた混合物を20℃で24時間撹拌した。上述の溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液を0℃で添加して、反応物をクエンチした。得られた混合物を、celiteパッドを通して濾過し、濾液をEAで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(1/1～1/10)で溶離して精製して、所望の生成物(7.7g、収率:86.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 351.2

【0473】

(S)-N-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)エタンスルフィンアミド(62-D)

乾燥THF(50mL)中の化合物62-C(6.0g、17.1mmol)の0℃溶液に、アリルマグネシウムブロミド(25.6mmol、25.6mL)を添加した。得られた反応混合物を20℃で3時間撹拌し、次に1NNH_4Clを0℃で添加することによりクエンチし、EAで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE/EA(1/1～1:20)で溶離して精製して、所望の化合物を2つの異性体として、油状物として(1g、P1;1.8g P2、収率:42.5%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 393

【0474】

(S)-N-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル)ペンタ-4-エン-2-イル)エタンスルフィンアミド(62-E)

乾燥MeOH(30mL)中の化合物62-D(1.8g、4.5mmol)の-78℃溶液を、得られた混合物が青色になるまで、O_3でパージした。出発物質を消費した後、この溶液をN_2でパージした。$NaBH_4$(684mg、18mmol)をこの溶液に添加し、得られた溶液を、NH_4Cl水溶液を添加し、EAで抽出する前に、20℃で30分間撹拌した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の生成物を白色固体として(810mg、収率:44%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 397.2

【0475】

4-(1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-メチルアゼチジン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン(62-F)

乾燥THF(50mL)中の化合物62-E(0.7g、1.76mmol)及びPPh_3(2.31g、8.83mmol)の溶液に、DIAD(2.13g、10.56mmol)を20℃で添加した。反応物を70℃で16時間撹拌し、次に真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～10/1)で溶離して精製して、所望の生成物を黄色固体として(0.5g、収率:75%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 379.2

【0476】

1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-メチルアゼチジン-2-イル)ピロリジン-2-オン(62-G)

1,4-ジオキサン(10mL)中の化合物62-F(0.5g、1.32mmol)の溶液に、HCl(12N、2mL)を0℃で添加した。反応物を20℃で2時間撹拌し、次に真空中で濃縮して、所望の化合物をHCl塩として得て、これは次の工程で直接使用した(0.41g、収率:99%)。ESI: $[M+H]^+$ = 275.2

【0477】

tert-ブチル-2-(1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(62-H)

DCM(10mL)中の化合物62-G(0.4g、1.32mmol)及びTEA(404mg、4.0mmol)の溶液に、0℃で、Boc_2O(0.29g、1.32mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を20℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EAで3回抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1～1/10)で溶離して精製して、所望の生成物を白色固体として(0.33g、収率:66.7%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 375.2

【0478】

tert-ブチル2-メチル-2-(5-オキソピロリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(62-I)

CH_3CN(10mL)中の化合物62-H(0.1g、0.27mmol)の溶液に、CAN(740mg、1.35mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を20℃で2時間撹拌し、水で希釈した。EAで3回抽出した後、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～10/1)で溶離して精製して、所望の化合物(40mg、収率:58%)を得た。

ESI: $[M+H]^+$ = 255.2

【0479】

tert-ブチル2-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(62-J)

一般手順Iに記載した手順を使用して、化合物62-Jを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 575.3

【0480】

4-(7-(4-(2-メチルアゼチジン-2-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(62)

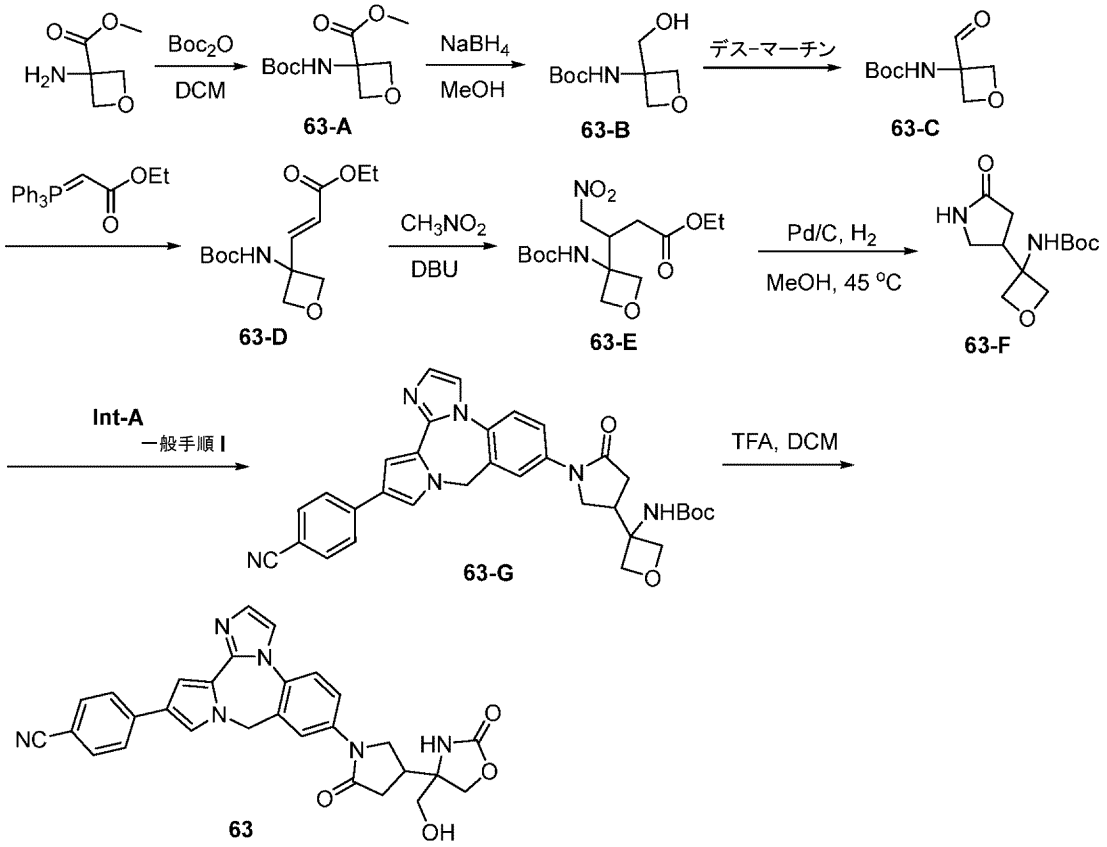
無水DCM(10mL)中の化合物62-J(28mg、0.05mmol)の溶液に、TFA(2mL)を添加した。得られた反応溶液を、飽和$NaHCO_3$水溶液を添加してpH〉7に調整する前に、室温で3時間撹拌した。次に混合物をDCMで抽出し;合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物(8mg、収率:33.3%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 475.2

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (d, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.28 - 3.69 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

【0481】

【化８５】

スキーム39:



【０４８２】

メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オキセタン-3-カルボキシレート(63-A)

DCM(17mL)中のメチル3-アミノオキセタン-3-カルボキシレート(1.7g、13mmol)及びジ-tert-ブチルジカルボネート(3.1g、14.3mmol)の溶液に、TEA(2.63g、26mmol)を添加し、この混合物を、DCMで希釈する前に、20℃で4時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた溶液を、水、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(10/1)で溶離して精製して、所望の化合物(1.0g、収率:33%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =232.2

【０４８３】

tert-ブチル(3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル)カルバメート(63-B)

MeOH(20mL)中の化合物63-A(2.0g、8.7mmol)の溶液に、$NaBH_4$(1.0g、26.1mmol)を添加し、この混合物を、NH_4Cl水溶液を添加して反応物をクエンチする前に、20℃で終夜、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(1/1)で溶離して精製して、所望の化合物(1.7g、収率:94%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =204.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.09 (s, 1H), 4.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

【０４８４】

tert-ブチル(3-ホルミルオキセタン-3-イル)カルバメート(63-C)

DCM(20mL)中の化合物63-B(1.7g、8.4mmol)の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(5.3g、12.6mmol)を添加し、この混合物を20℃で終夜、窒素雰囲気下で撹拌した。次に混合物を$NaHCO_3$及びNa_2SO_3水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EtOAc(1/1)で溶離して精製して、所望の化合物(1.4g、収率:82%)を得た。ESI:

$[M+H]^+$ =202.1

【0485】

エチル-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オキセタン-3-イル)アクリレート(63-D)

トルエン(20mL)中の63-C(1.4g、7.0mmol)及びエチル2-(トリフェニル-l5-ホスファニリデン)アセテート(3.7g、10.5mmol)の溶液を、110℃で終夜、窒素雰囲気下で撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EA(5/1)で溶離して精製して、所望の化合物(1.0g、収率53%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =272.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0486】

エチル3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オキセタン-3-イル)-4-ニトロブタノエート(63-E)

ニトロメタン(8mL)中の化合物63-D(0.794g、2.93mmol)の溶液に、DBU(2.3g、14.7mmol)を添加し、この混合物を70℃で3時間、窒素雰囲気下で撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EtOAc(3/1)で溶離して精製して、所望の生成物(0.86g、収率:89%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =333.2

【0487】

tert-ブチル(3-(5-オキソピロリジン-3-イル)オキセタン-3-イル)カルバメート(63-F)

MeOH(5mL)中の化合物63-E(0.39g、1.1mmol)の溶液に、炭素上のPd/C 10%(0.05g、0.44mmol)を添加し、この混合物を、45℃で1時間、H_2バルーン下で撹拌した。次に混合物を室温まで冷却し、celiteを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりPE/EtOAc(1/1)で溶離して精製して、所望の生成物(0.2g、収率:67%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =257.1

【0488】

tert-ブチル(3-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)オキセタン-3-イル)カルバメート(63-G)

一般手順Iに記載した手順を使用して、化合物063-Gを合成した。ESI: $[M+H]^+$ =577.2

【0489】

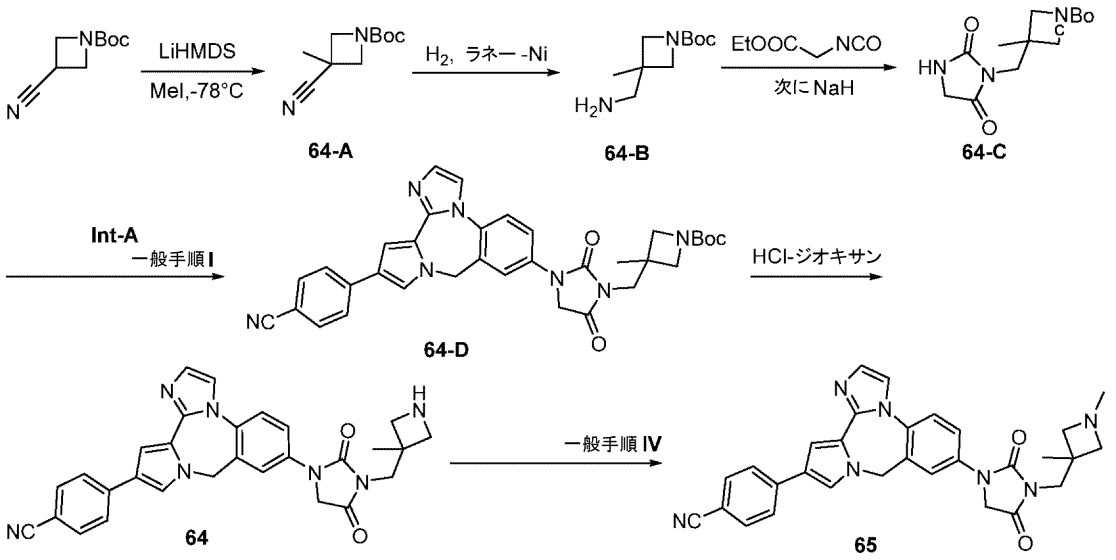
4-(7-(4-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(63)

DCM(2mL)中の化合物63-G(3mg、0.005mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を添加し、この混合物を20℃で1時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題の化合物(1.4mg、収率:52%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =521.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.0 -2.90 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H).

【0490】

【化８６】

スキーム40:



【０４９１】

tert-ブチル3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(64-A)。

THF(30mL)中のtert-ブチル3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート(1.5g、8.2mmol)の溶液に、LiHMDS(THF中の1.0M溶液、9.0mL、9.0mmol)を-78℃で25分間にわたり滴下添加した。この黄色溶液を、この温度で30分間撹拌し、次にヨードメタン(0.78mL、12.5mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を、この温度で更に30分間撹拌し、次に室温まで1時間にわたり温めた。反応混合物を、10mLの飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、10mLの水で希釈し、次に約100mLのEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を、20mLの水及び20mLのブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc/ヘキサン(勾配:0～30%のEtOAc)でシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、所望の生成物(1.2g、収率:74.6%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =197.1

【０４９２】

tert-ブチル3-(アミノメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(64-B)

MeOH(20mL)中の化合物64-A(1.2g、6.12mmol)の溶液に、ラネーNi(3g)を添加し、室温で終夜、H_2下で撹拌した。次に反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物(900mg、収率:73.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =201.2

【０４９３】

tert-ブチル3-((2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(064-C)

乾燥DCM(20mL)中の化合物64-B(900mg、4.5mmol)の溶液に、エチル2-イソシアナトアセテート(580mg、4.5mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を、NaH(216mg、9mmol)を添加する前に、室温で2時間撹拌した。反応混合物を室温で更に1時間撹拌し、次にMeOH(10mL)を添加した。混合物を濃縮し、残渣を、(MeOH/DCM=1/10)でシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(1g、収率:78.4%)を得た。

ESI: $[M+H]^+$ =284.2.

【０４９４】

tert-ブチル3-((3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(64-D)

一般手順Iに記載した手順を使用して、所望の化合物を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =604

.3

【０４９５】

4-(7-(3-((3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(64)

MeOH(15mL)中の化合物064-D(350mg、0.57mmol)の溶液に、HCl-ジオキサン(4M、5mL)を添加し、得られた溶液を室温で1時間撹拌し、次に濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(264mg、収率:92.1%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =504.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.67 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).

【０４９６】

4-(7-(3-((1,3-ジメチルアゼチジン-3-イル)メチル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(65)

一般手順IVに記載した手順を使用して、所望の化合物を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =518.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (s,1H), 8.05(s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.31 (m, 7H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

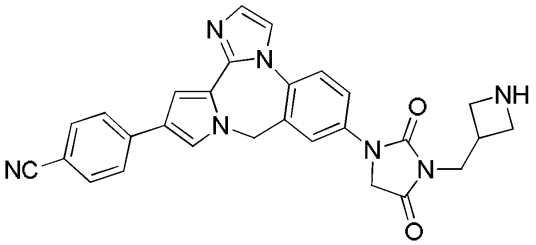
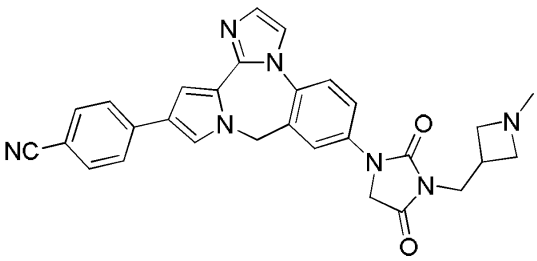
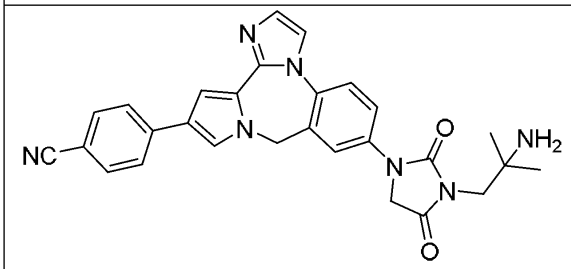
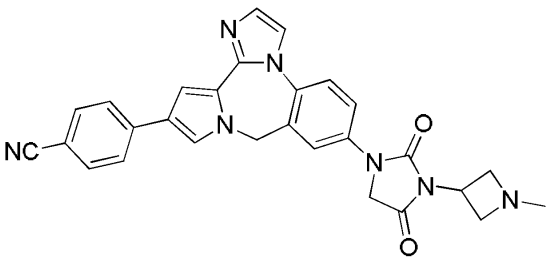
【０４９７】

上述の手順を使用して、以下の表8の例を合成した。

【０４９８】

【表８】

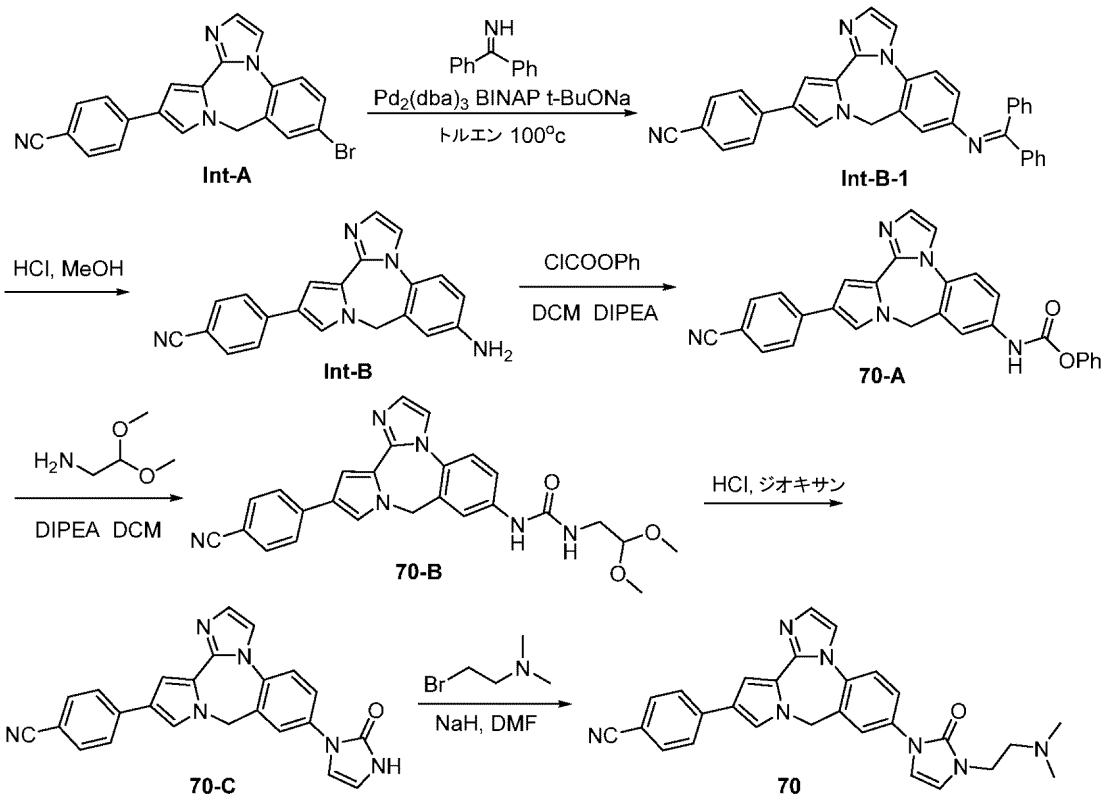
表 8.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**66**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 1H).	490.2
	**67**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.12 – 3.82 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 2.93 (s, 3H).	504.2
	**68**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)	492.2
	**69**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-7.95 (m, 3H), 7.78-7.66 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.15(s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H).	490.2

【０４９９】

【化８７】

スキーム41:



【０５００】

4-(7-((ジフェニルメチレン)アミノ)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(Int-B-1)

トルエン(20mL)中の化合物Int-A(1g、2.5mmol)、ジフェニルメタンイミン(905mg、5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(566mg、0.36mmol)、BINAP(738mg、1.25mmol)及びt-BuONa(736mg、7.15mmol)の混合物を、100℃で16時間、N_2雰囲気下で撹拌した。混合物を室温まで冷却し、DCM(50mL)及びMeOH(5mL)で希釈した。有機溶液を、水(50mL)、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物(1.1g、収率:88.1%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 502.2

【０５０１】

4-(7-アミノ-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(Int-B)

MeOH(20mL)中の化合物Int-B-1(1.1g、2.19mmol)の溶液に、HCl水溶液(1M、10mL)を添加し、得られた溶液を室温で2～3時間撹拌した。反応系中に形成された固体を濾取し、乾燥させ、所望の生成物をHCl塩として(700mg、収率:94.7%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 338.1

【０５０２】

フェニル(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)カルバメート(70-A)

DCM(5mL)中の化合物Int-A(100mg、0.30mmol)及びDIPEA(0.5mL)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(70mg、0.44mmol)を室温で添加した。得られた溶液を2～3時間撹拌し、次に濃縮して、所望の粗化合物を得て、これは次の工程で直接使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 458.2

【０５０３】

1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼ

ピン-7-イル)-3-(2,2-ジメトキシエチル)尿素(70-B)

DCM(5mL)中の化合物70-A(粗製、0.30mmol)の溶液に、2,2-ジメトキシエタン-1-アミン(32mg、0.31mmol)を室温で添加し、得られた溶液を16時間撹拌した。反応溶液をDCM(200mL)で希釈し、H_2O(20mL)、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を固体として(53mg、収率:74.6%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 469.2

【0504】

4-(7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(70-C)

ジオキサン(5mL)中の化合物70-B(104mg、0.22mmol)の溶液に、HCl(水溶液)(1M、4mL)を添加し、85℃で2～3時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物中に形成された固体を濾取し、乾燥させて、所望の生成物(50mg、収率:56.2%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 405.1

【0505】

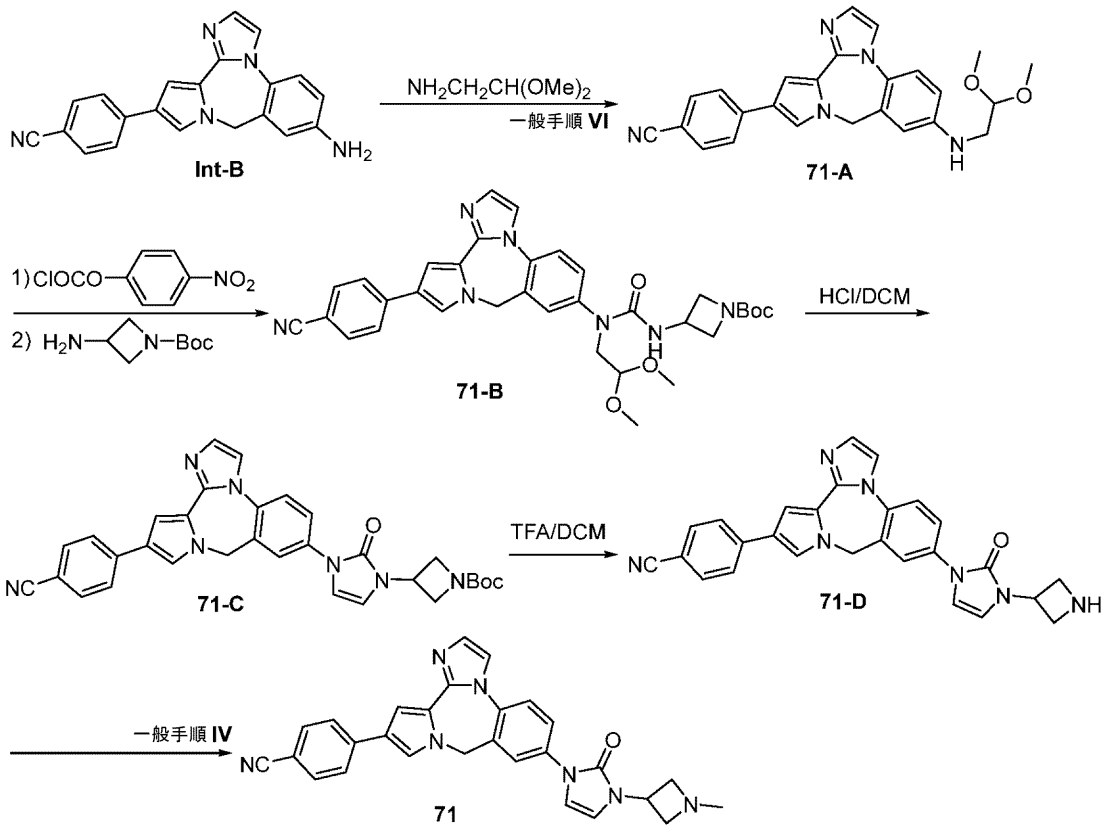
4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(70)

DMF(2mL)中の化合物70-C(50mg、0.12mmol)の溶液に、NaH(20mg、0.5mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を、2-ブロモ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(28mg、0.18mmol)を添加する前に、室温で30分間撹拌した。次にこの溶液を室温で2時間撹拌し、次にNH_4Cl(20mL)でクエンチし;得られた混合物をDCM(20mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取TLCにより精製して、所望の化合物を固体として(13mg、収率:22.4%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 476.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 6H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).

【0506】

【化８８】

スキーム42:



【０５０７】

4-(7-((2,2-ジメトキシエチル)アミノ)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(71-A)

上述の手順を使用して、化合物071-Aを合成した。

【０５０８】

tert-ブチル3-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-(2,2-ジメトキシエチル)ウレイド)アゼチジン-1-カルボキシレート(71-B)

CH_3CN(10mL)中の化合物71-A(59mg、0.14mmol)の溶液に、0℃で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(30mg、0.15mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を20℃で3時間撹拌し、次に減圧下で濃縮して、粗生成物(82mg)を得て、これは次の工程で直接使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 591.2

DMAc(3mL)中の前述の化合物(82mg、0.14mmol)の溶液に、20℃で、tert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(72mg、0.42mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を、120℃でマイクロ波反応装置中に3時間置いた。反応混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、有機溶液を真空中で濃縮して、所望の粗化合物(87mg)を得て、これは次の工程で直接使用した。ESI: $[M+H]^+$ = 624.3

【０５０９】

tert-ブチル-3-(3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(71-C)

DCM(20mL)中の化合物71-B(87mg、0.14mmol)の溶液に、0℃で、ジオキサン中のHCl(4N、0.5mL)をゆっくり添加した。得られた混合物を20℃で3時間撹拌し、次に飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチして、pH〉7に調整した。得られた混合物をDCMで3回

抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取TLCにより精製して、所望の化合物を黄色固体として(10mg、収率:12%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =560.2

【0510】

4-(7-(3-(アゼチジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(71-D)

DCM(5mL)中の化合物71-C(10mg、0.02mmol)の溶液に、TFA(1mL)を添加した。反応溶液を室温で1時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチしてpH〉7に調整し、この混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の粗生成物(9mg)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 460.2

【0511】

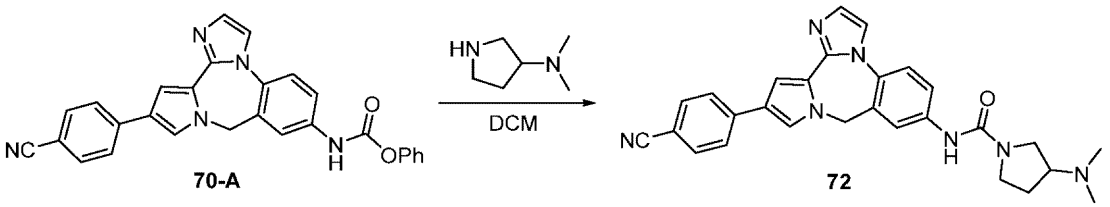
4-(7-(3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(71)

上述の手順を使用して、化合物71を合成した(2mg、収率:22.1%)。ESI: [M+H] = 474.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.72 - 4.30 (m, 4H), 3.12 (s, 3H).

【0512】

【化89】

スキーム43:



【0513】

N-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド(72)

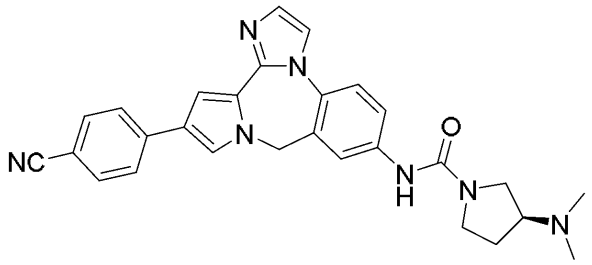
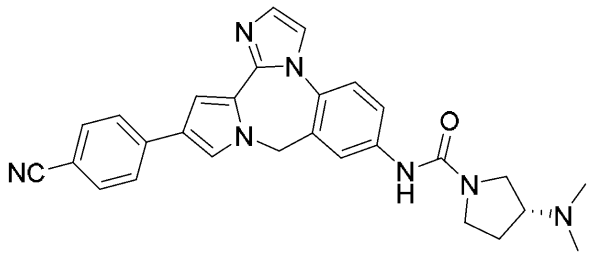
DCM(5mL)中の化合物66-A(50mg、0.11mmol)の溶液に、N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(15mg、0.13mmol)を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次にDCM(100mL)で希釈した。有機相を、H_2O(20mL)、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。この溶液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物を白色固体として(23mg、収率:45.1%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 478.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04-8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 4 Hz, 1H),7.80-7.63 (m, 8H),7.31-7.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.82-3.80(m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54-2.53 (m, 1H),2.30-2.23(m, 1H).

【0514】

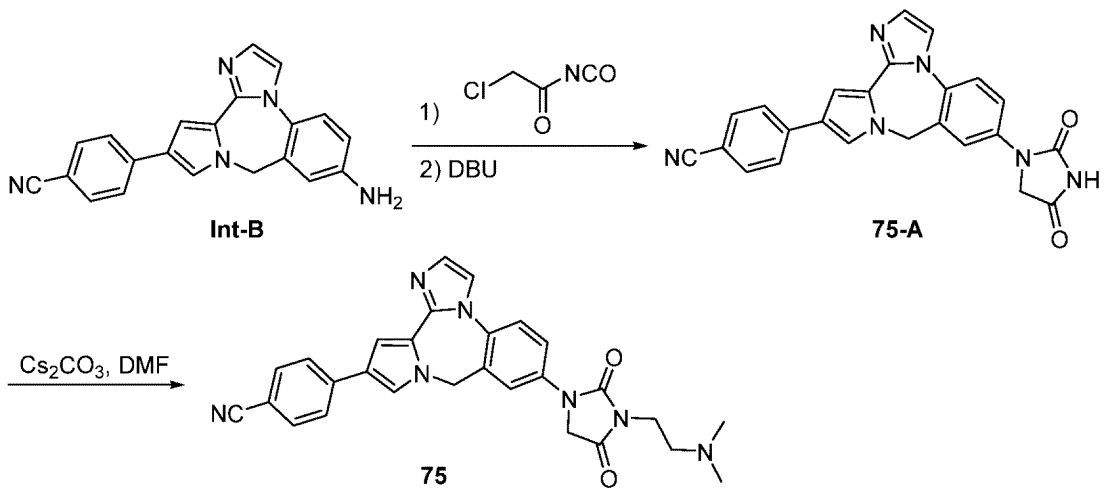
上述の手順を使用して、以下の表9中の例を合成した。

【0515】

【表９】
表 9.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**73**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.3 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H).	478.2
	**074**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, *J* = 4 Hz,1H), 7.90 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.31 - 7.30 (d, *J* = 4 Hz,1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23(m, 1H).	478.2

【０５１６】
【化９０】
スキーム **44:**



【０５１７】
4-(7-(2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(75-A)
DMF(10mL)中の化合物Int-B(300mg、0.89mmol)、TEA(180mg、1.80mmol)

の撹拌した溶液に、2-クロロアセチルイソシアネート(127mg、1.07mmol)を氷冷下で添加し、この混合物を室温で1時間撹拌した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(270mg、1.80mmol)を添加し、得られた溶液を室温で1時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を白色固体として(250mg、収率:52%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =421.1

【0518】

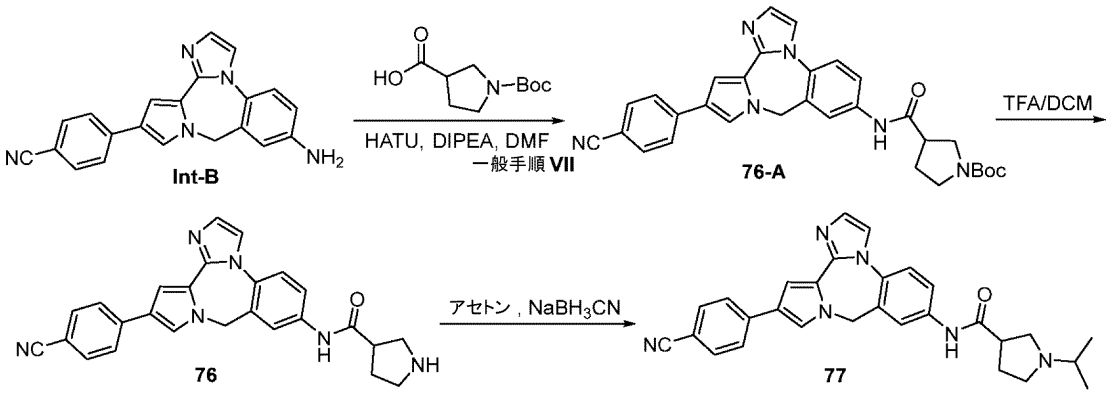
4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(75)

DMF(10mL)中の化合物75-A(70mg、0.13mmol)、炭酸セシウム(156mg、0.48mmol)及び2-ブロモ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(75mg、0.48mmol)の混合物を、100℃で1時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物をトリフルオロ酢酸塩として白色固体として(25mg、収率:32%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =492.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).

【0519】

【化91】

スキーム45:



【0520】

一般手順VII:

tert-ブチル3-((12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(76-A)

DMF(10mL)、DIPEA(1mL)及びHATU(205mg、0.54mmol)中の化合物Int-B(100mg、0.27mmol)の溶液を、0℃で撹拌した。上述の溶液に、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(116mg、0.54mmol)を添加した。得られた反応溶液を室温で3時間撹拌し、次に$NaHCO_3$溶液(10mL)の添加によりクエンチした。混合物をDCM/MeOH(10mL/2mL)で3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶液を濃縮し、次に分取TLC(DCM:MeOH=15:1)により精製して、所望の生成物(103mg、収率:71.5%)を得た。ESI: $[M+H]^+$ = 535.2

【0521】

N-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(76)

DCM(8mL)中の化合物76-A(103mg、0.19mmol)の溶液に、TFA(3mL)を滴下添加した。反応溶液を2時間撹拌し、次に反応物を飽和$NaHCO_3$(10mL)でクエンチした。混合物をDCM/MeOH(10mL/2mL)で3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶液を濃縮し、分取TLC(DCM:MeOH=15:1)

により精製して、所望の生成物を淡黄色固体として(76mg、収率:90.5%)得た。ESI: [M+H]$^+$ = 435.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (d, J =2.2 Hz, 2H), 7.87-7.67 (m, 8H), 7.34 (d, J =1.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H).

【0522】

N-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-1-イソプロピルピロリジン-3-カルボキサミド(77)

THF(3mL)中の化合物76(37mg、0.09mmol)の溶液に、アセトン(3mL)及び$NaBH_3CN$(16.1mg、0.26mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌し、$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。得られた混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を白色固体として(7.3mg、収率:18.7%)得た。ESI: [M+H]$^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 8H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, J = 4.0 Hz, 6H).

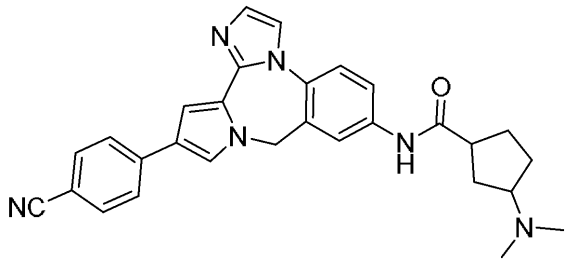
【0523】

上述の手順を使用して、以下の表10中の例を合成した。

【0524】

【表10】

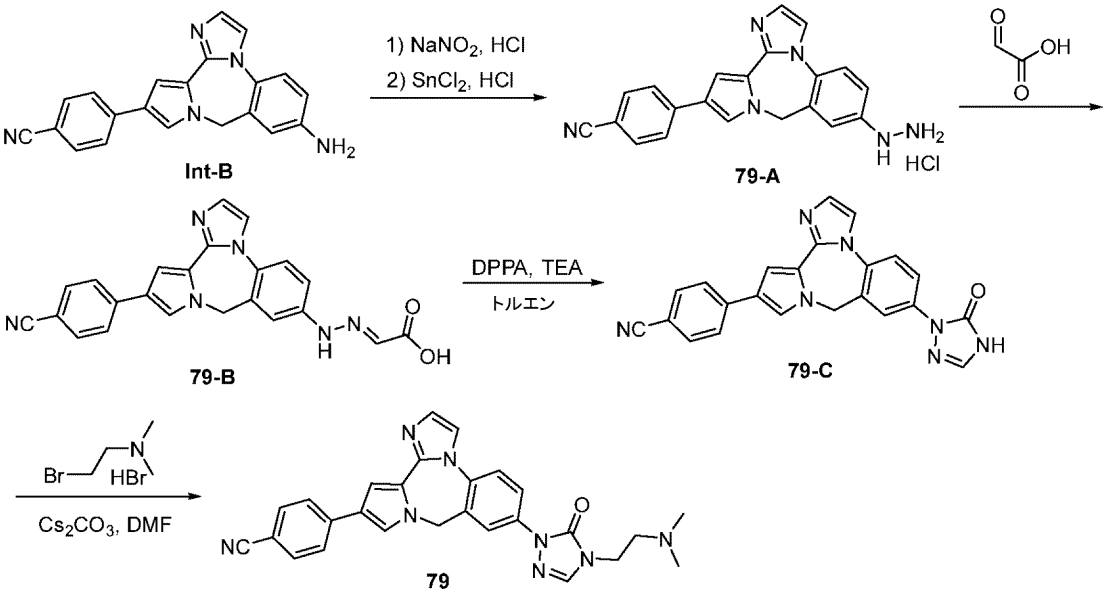
表 **10.**

構造	例番号	**^{1}H NMR**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**78**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 7.81 – 7.63 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.55 – 1.77 (m, 6H).	477.2

【0525】

【化９２】

スキーム46:



【０５２６】

4-(7-ヒドラジニル-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(79-A)

HCl(2mL)中の化合物79-A(150mg、0.45mmol)の混合物に、亜硝酸ナトリウム(30mg、0.45mmol)を氷冷下で添加し、得られた混合物を、40分間撹拌し、続いて$SnCl_2$(300mg、1.35mmol)を氷冷下で添加した。次に反応混合物を更に2時間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を黄色固体として(150mg、収率:68%)得た。

【０５２７】

(E)-2-(2-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)ヒドラゾノ)酢酸(79-B)

濃HCl(20mL)中の化合物79-A(150mg、0.31mmol)の混合物に、2-オキソ酢酸(80mg、0.54mmol、50重量%)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を固体として(130mg、収率:99%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =409.1

【０５２８】

4-(7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(79-C)

乾燥トルエン(5mL)中の化合物79-B(110mg、0.27mmol)の混合物に、TEA(82mg、0.81mmol)及びDPPA(110mg、0.40mmol)を添加した。混合物を3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮してトルエンを除去し、残渣をDCMに溶解した。得られた溶液を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM:CH_3OH=10:1)により精製して、所望の化合物を固体として(40mg、収率30%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =406.1

【０５２９】

4-(7-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(79)

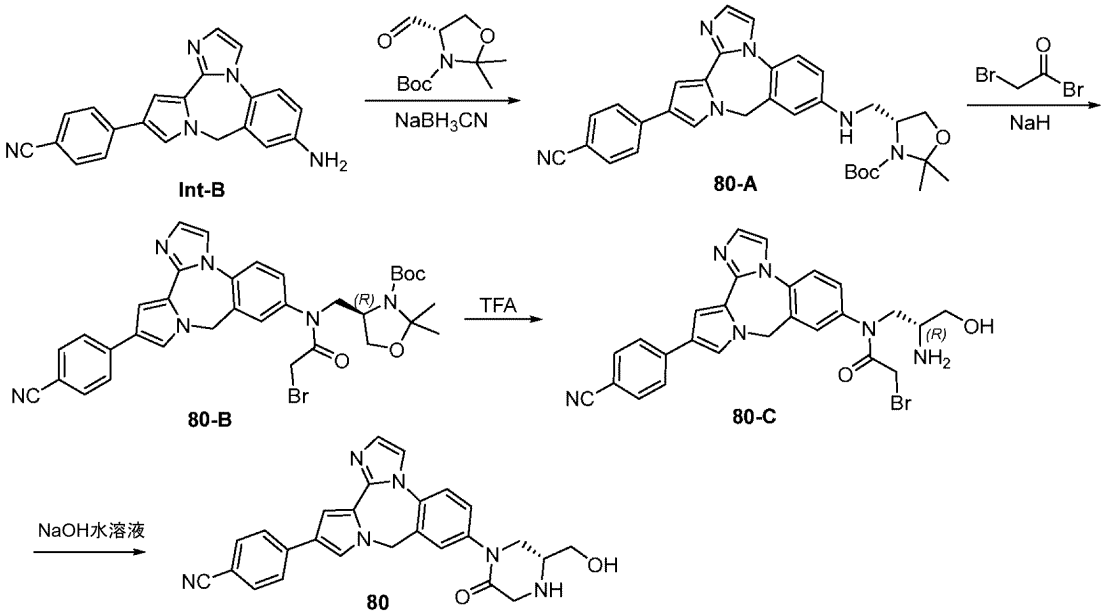
DMF(1.5mL)中の79-C(40mg、0.10mmol)の混合物に、2-ブロモ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン臭化水素酸塩(100mg、0.5mmol)及びCs_2CO_3(160mg、0.5mmol)を添加した。混合物を、100℃でマイクロ波反応装置中に2時間置いた。反応混合物を濃

縮し、分取HPLC(TFA)により精製して、所望の化合物をトリフルオロ酢酸塩として白色固体として(2mg、収率:4%)得た。ESI: [M+H]$^+$ =477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 3H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 12.3 Hz, 6H).

【0530】

【化93】

スキーム47



【0531】

tert-ブチル(R)-4-(((12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)アミノ)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(80-A)

メタノール(40mL)中の化合物Int-B(800mg、2.37mmol)、tert-ブチル(S)-4-ホルミル-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(700mg、3.56mmol)の溶液を、室温で1時間撹拌し、次にシアノホウ水素化ナトリウム(700mg、4.85mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、$NaHCO_3$水溶液の添加によりクエンチした。混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:CH_3OH=10:1)により精製して、所望の化合物を白色固体として(300mg、収率:23%)得た。ESI: [M+H]$^+$ =551.3

【0532】

tert-ブチル(R)-4-((2-ブロモ-N-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)アセトアミド)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(80-B)

DCM(10mL)中の化合物80-A(100mg、0.18mmol)の混合物に、水素化ナトリウム(48mg、1.06mmol)を氷冷下で添加し、この混合物を室温で1時間撹拌した。室温で3時間撹拌する前に、2-ブロモアセチルブロミド(90mg、0.45mmol)を氷冷下で添加した。反応混合物を氷冷1N NaOH水溶液に注入し、DCMで3回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を固体として(80mg)得て、これは次の工程で直接使用した。ESI: [M+H] =671.2/673.2

【0533】

(R)-N-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)-2-ブロモ-N-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベ

ンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)アセトアミド(80-C)

DCM(10mL)中の化合物80-B(80mg、0.12mmol)の溶液に、TFA(100mg、0.87mmol)を添加し、得られた溶液を、室温で1時間撹拌し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLC(TFA)により精製して、所望の化合物をトリフルオロ酢酸塩として白色固体として(70mg、収率:90%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =531.1/533.1

【0534】

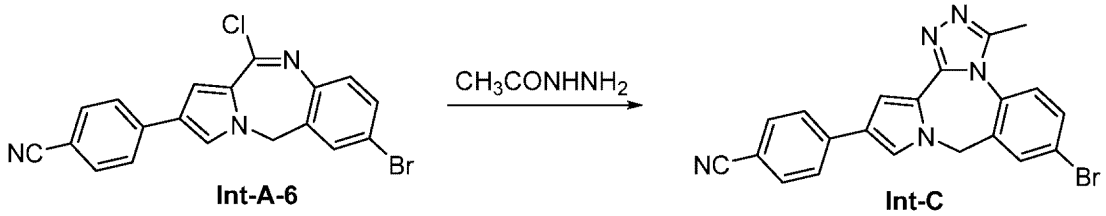
(R)-4-(7-(5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピペラジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(80)

DCM(5mL)及びNaOH水溶液(2mL、2N)中の化合物80-C(60mg、0.09mmol)の二相溶液を、室温で1時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、残渣を分取HPLC(TFA)により精製して、所望の化合物をトリフルオロ酢酸塩として白色固体として(17mg、収率:34%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =451.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H).

【0535】

【化94】

スキーム**48:**



Int-A-6 Int-C

【0536】

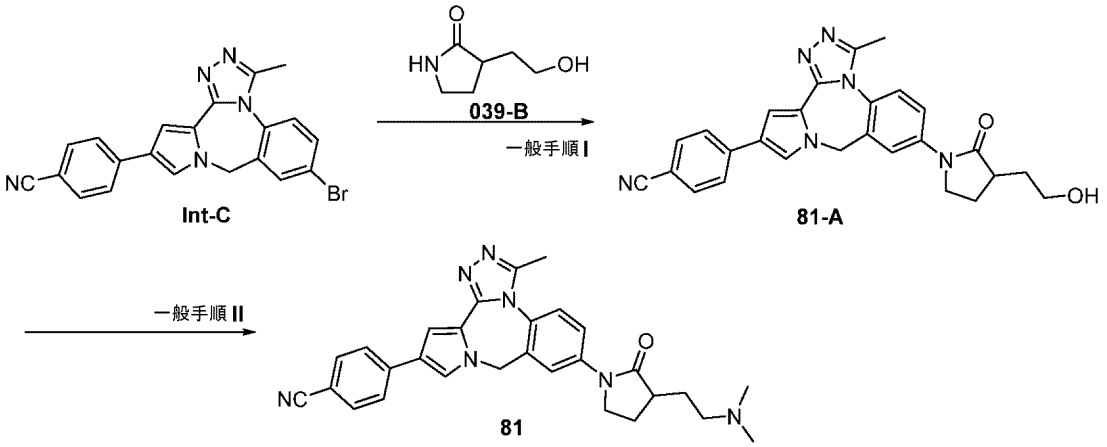
4-(7-ブロモ-3-メチル-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(Int-C)

ジオキサン(25mL)中の化合物Int-A-6(2.0g、5mmol)及びアセトヒドラジド(746mg、10mmol)の溶液を、110℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を氷水(20mL)で希釈し、熱酢酸エチル/THF(2:1、25mL*3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黒褐色固体を得た。固体をMeOH(10mL)でトリチュレートして、所望の化合物(1.30g、粗製)を淡黄色固体として得た。

【0537】

【化９５】

スキーム49:



【０５３８】

4-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチル-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(81-A)

上述の手順を使用して、化合物Int-Cから化合物081-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 465.2

【０５３９】

4-(7-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチル-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(81)

上述の手順を使用して、化合物081を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =492.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 4H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.95 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H).

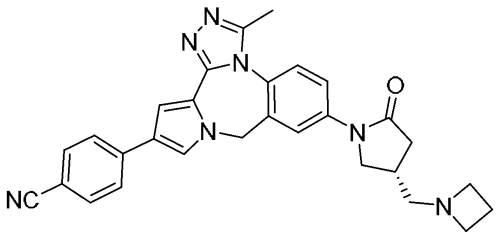
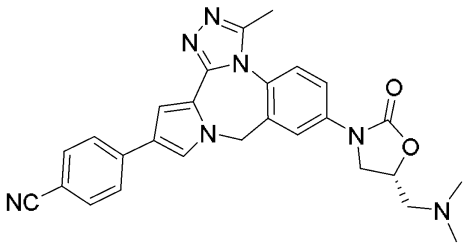
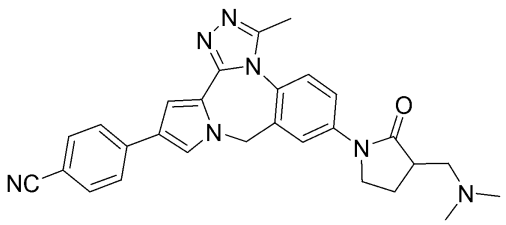
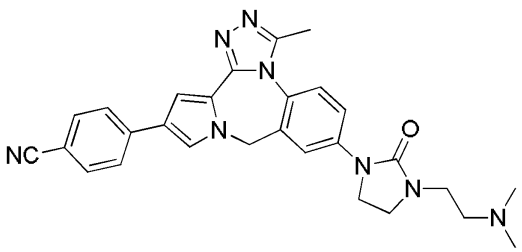
【０５４０】

上述の手順を使用して、以下の表11中の例を合成した。

【０５４１】

【表１１】

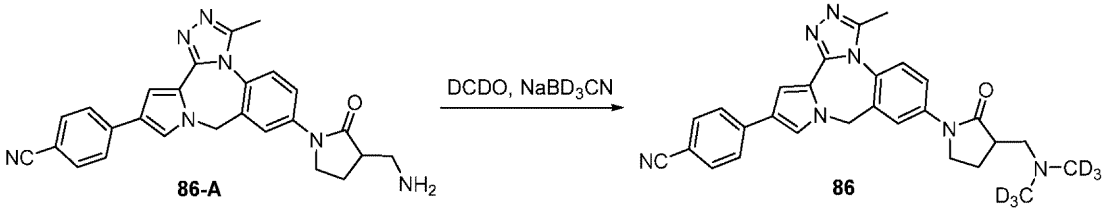
表 11.

構造	例番号	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	**82**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.19 - 7.18 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 2H).	490.2
	**83**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-8.03 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.76 - 7.64 (m, 7H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 5.24 - 5.23 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).	480.2
	**84**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H).	478.2
	**85**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.58 (m, 7H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 4H), 3.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).	493.2

【０５４２】

【化９６】

スキーム50:



【０５４３】

4-(7-(3-(アミノメチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチル-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(86-A)

上述の手順を使用して、化合物86-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

【０５４４】

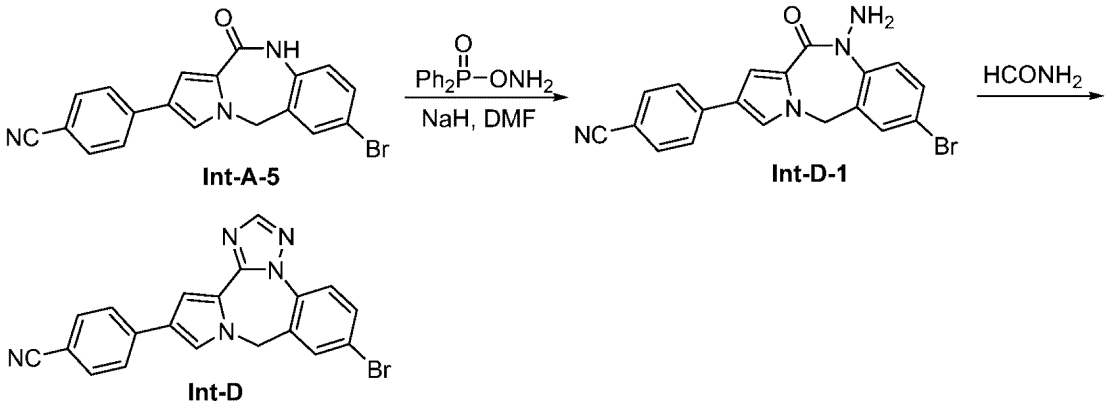
4-(7-(3-((ビス(メチル-d3)アミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メチル-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(86)

CD_3OD(2mL)中の化合物86-A(30mg、0.07mmol)、DCDO(30mg、0.94mmol)の混合物に、$NaBD_3CN$(30mg、0.94mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取HPLC(TFA)により精製して、所望の化合物を固体として(12mg、収率:30%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 484.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 6H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H)

【０５４５】

【化９７】

スキーム51:



【０５４６】

4-(10-アミノ-7-ブロモ-11-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)ベンゾニトリル(Int-D-1)

DMF(20mL)中の化合物Int-A-5(1g、2.64mmol)の溶液に、NaH(169mg、4.2mmol、60% 純度)を0℃で添加した。1時間撹拌した後、(アミノオキシ)ジフェニルホスフィンオキシド(738mg、3.2mmol)を添加し、この混合物を20℃で1時間撹拌した。混合物を氷水(100mL)に注入し、EtOAc(300mL*3)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をMTBE(20mL)に入れ、1時間撹拌した。沈殿物を濾取し、所望の生成物(1.0g、粗製)を黄色固体として得て、これは更に精製することなく次の工程で使用した。ESI $[M+H]^+$ = 393.1/395.1

【０５４７】

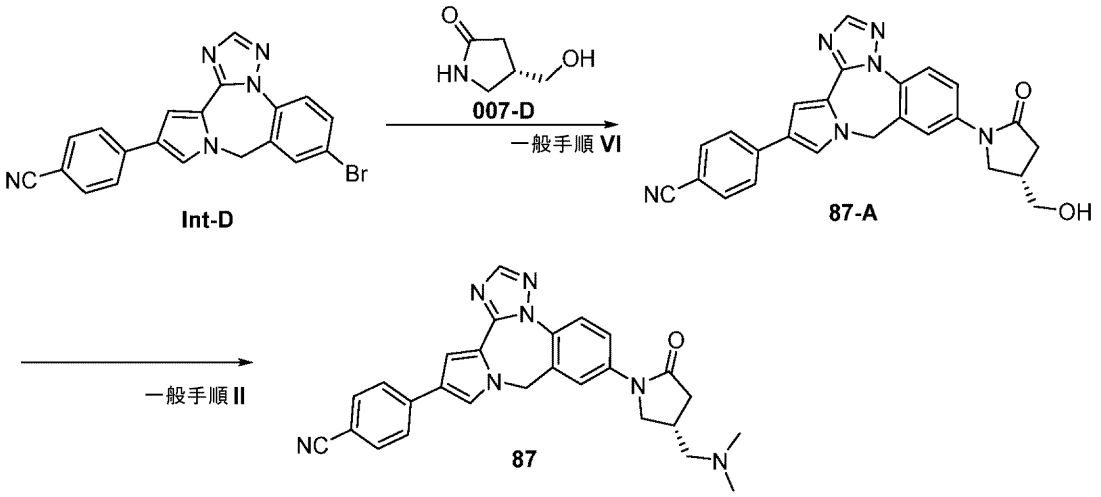
4-(7-ブロモ-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,1-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(Int-D)

ホルムアミド(10mL)中の化合物Int-D-1(900mg、2.29mmol)の溶液を、200℃で1.5時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水(20mL)に注入し、濾過した。濾過ケーキをEtOH(10mL)で1時間トリチュレートし、次に濾取して、所望の化合物(600mg)を黄色固体として得た。ESI [M+H]$^+$ = 402.1/404.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 6H), 7.40 - 7.11 (m, 2H), 5.38 (br. s., 2H).

【０５４８】

【化９８】

スキーム52:



【０５４９】

(S)-4-(7-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,1-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(87-A)

上述の手順を使用して、化合物87-Aを淡白色固体として合成した。ESI: [M+H]$^+$ = 437.2

【０５５０】

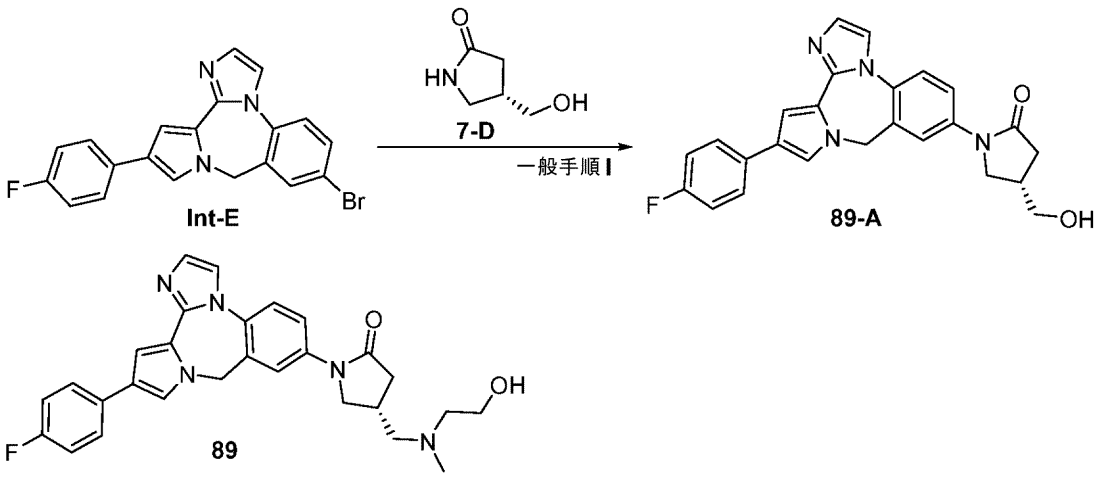
(R)-4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,1-c][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(87)

上述の手順を使用して、化合物87を合成した。ESI: [M+H]$^+$ = 464.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.81 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H).

【０５５１】

【化９９】

スキーム53:



【０５５２】

(S)-1-(12-(4-フルオロフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(89-A)

Int-Eは、Int-Aの合成と類似して合成した。上述の手順を使用して、化合物89-Aを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 429.2

【０５５３】

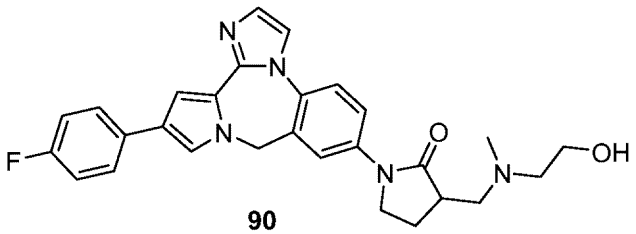
(R)-1-(12-(4-フルオロフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-4-(((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オン(89)

上述の手順を使用して、化合物89を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =486.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 - 7.89 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.67 - 7.46 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 1H).

【０５５４】

【化１００】

スキーム54:



【０５５５】

(R)-1-(12-(4-フルオロフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-イル)-3-(((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オン(90)

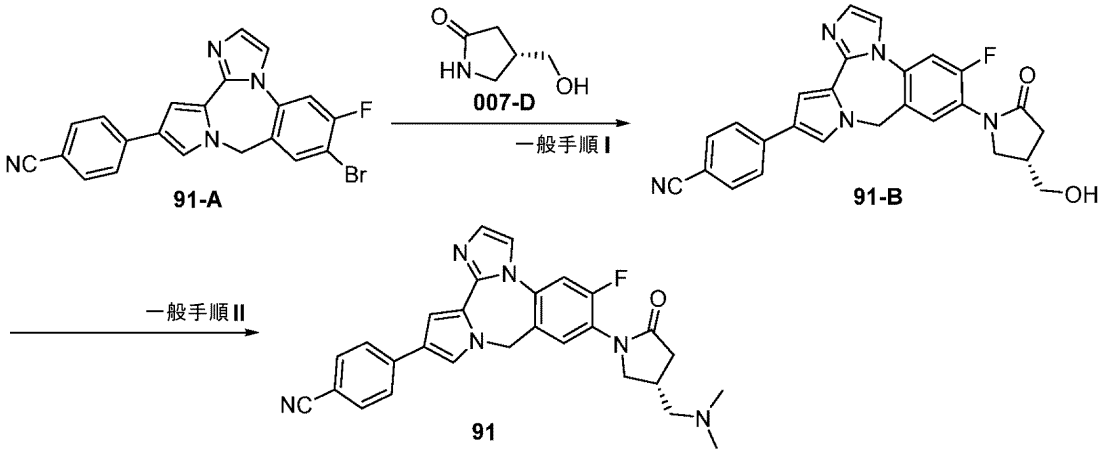
上述の手順を使用して、表題の例を合成した。ESI: $[M+H]^+$ =486.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 5.3, 3.0 Hz, 3H),

7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H).

【０５５６】

【化１０１】

スキーム 55:



【０５５７】

4-(7-ブロモ-6-フルオロ-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(91-B)

化合物91-Aは、Int-Aの合成と類似して合成した。上述の手順を使用して、化合物91-Bを合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 419.0/421.0

【０５５８】

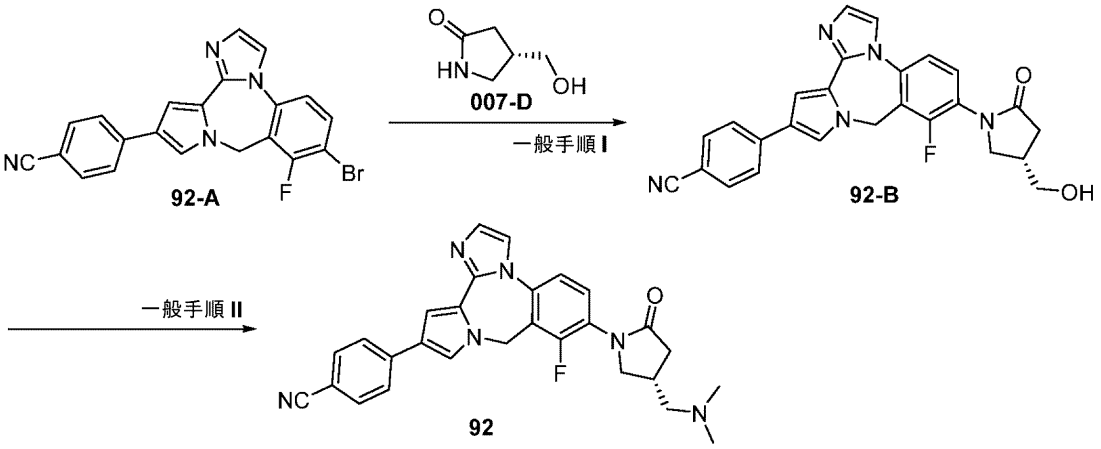
(S)-4-(6-フルオロ-7-(4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(91)

上述の手順を使用して、化合物91を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 481.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.0, 8.6 Hz, 1H), 2.55 (qd, J = 12.3, 7.5 Hz, 2H), 2.39 (dd, J = 17.0, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H).

【０５５９】

【化１０２】

スキーム56:



【０５６０】

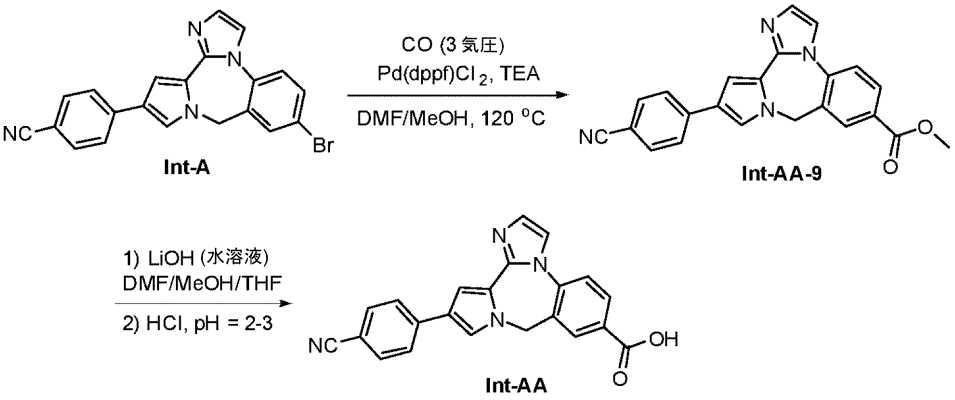
(R)-4-(7-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-8-フルオロ-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(92)

上述の手順を使用して、化合物92を合成した。ESI: $[M+H]^+$ = 481.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 6H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.86 (dd, J = 17.0, 8.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 17.0, 8.4, 1H).

【０５６１】

【化１０３】

スキーム57



【０５６２】

メチル12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(Int-AA-9)

DMF/MeOH(100mL、1:1)中のInt-A(2.4g、6mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl2(439mg、0.6mmol、0.05当量)及びTEA(1.8g、18mmol、3.0当量)の懸濁液を脱気し、次に80～100℃まで12時間CO雰囲気下(100psi)で加熱した。次に混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(300mL)とブライン(300mL)との間で分配した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物(2.4g)を得て、これは次の工程で更に精製することなく使用した。

【０５６３】

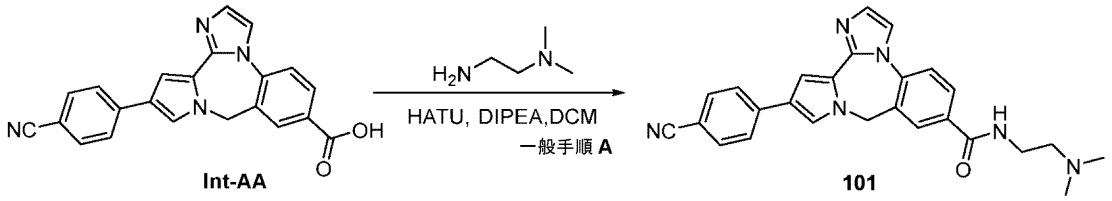
12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(Int-AA)

DMF/MeOH/THF(20mL:10mL:20mL)中の粗化合物Int-AA-9(1.9g、5mmol、1.0当量)の混合物に、10% LiOHを添加し、pH=10に調整した。混合物を室温で1時間撹拌した。1N HClを添加し、pH2～3に調整して、得られた沈殿物を濾取し、所望の酸(1.7g)を白色固体として得た。

【０５６４】

【化１０４】

スキーム58



【０５６５】

一般手順A:

12-(4-シアノフェニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(101)

DCM(5mL)中の化合物Int-AA(160mg、0.44mmol)、DIPEA(170mg、1.32mmol)及びN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(39mg、0.48mmol)の溶液に、HATU(167mg、0.44mmol)を添加し、この混合物を、SMが残留しないことをTLCが示すまで、20℃で2時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、DCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の化合物を黄色固体として(56mg、収率:29%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =437.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H).

【０５６６】

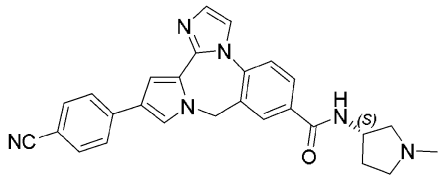
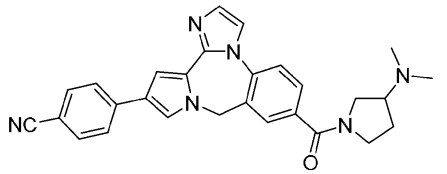
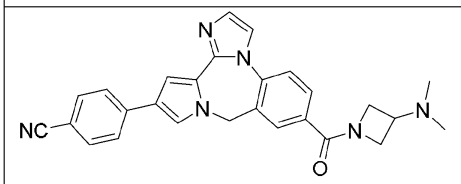
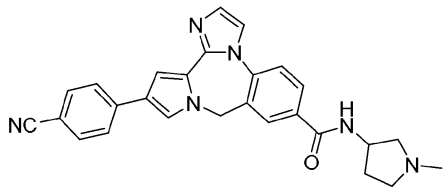
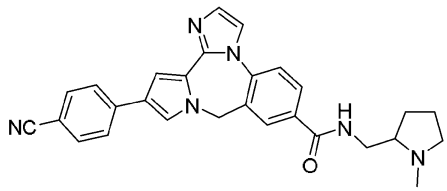
例102～111

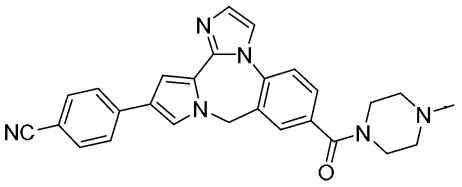
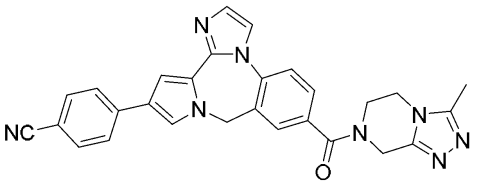
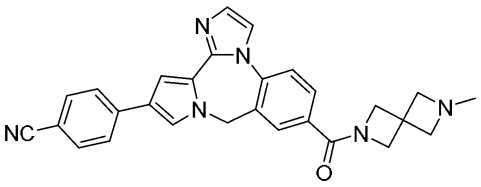
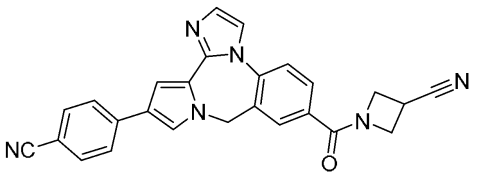
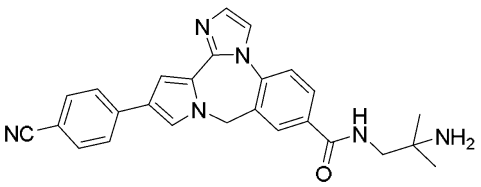
表12中の化合物102～111を、上述の手順を使用することにより合成した。

【０５６７】

【表１２】

表 12.

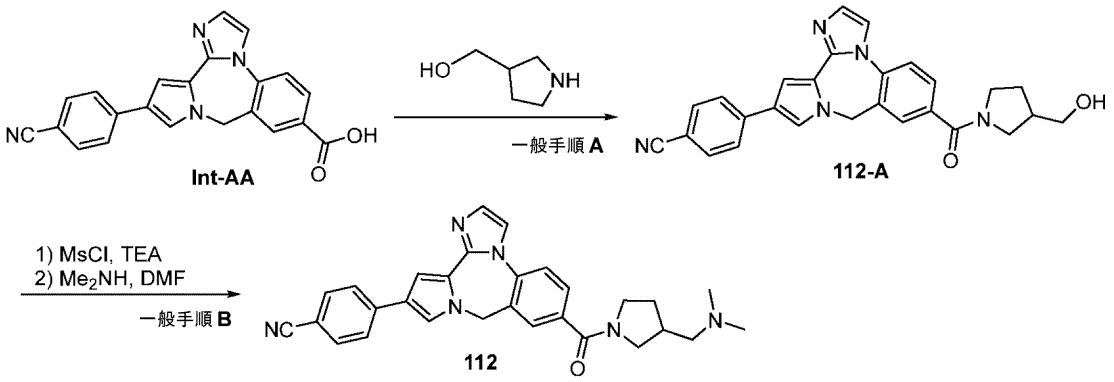
構造	例番号	^{1}H-NMR	MS: $[M+H]^+$
	**102**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.18 – 2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 2H)	449.2
	**103**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.02 – 2.87 (m,6H), 2.48 (s, 1H), 2.22(s, 1H).	463.2
	**104**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.89 – 7.68 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 – 4.35 (m, 4H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.91 (s, 6H).	449.2
	**105**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 1H).	449.2
	**106**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.24 – 3.05 (m, 5H), 2.35 – 1.98 (m, 4H).	463.2

	**107**	(400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 7H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.44 – 3.09 (m, 8H), 2.83 (s, 3H).	449.2
	**108**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.85-4.78 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 2.48(s, 3H).	487.2
	**109**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).	461.2
	**110**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 1H).	431.2
	**111**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 3H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).	437.2

【０５６８】

【化１０５】

スキーム59



【０５６９】

4-(7-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(112-A)

化合物112-Aを、一般手順Aを使用することにより調製した(45mg、収率:36.9%)。ESI: $[M+H]^+$ = 450.2.

【０５７０】

一般手順B:

4-(7-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(112)

DCM(4mL)中の112-A(45mg、0.1mol)及びTEA(1mL)の溶液に、MsCl(20mg、0.17mol)を0℃でN_2雰囲気下で添加した。混合物を、SMが残留しないことをTLCが示すまで、1時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)に注入し、次にDCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の生成物を固体として(30mg、収率:57.7%)得た。ESI $[M+H]^+$ =528.2.DMF(1mL)中の上述のアルコール(30mg、0.06mol)の溶液に、THF中のジメチルアミン(1mol/L、1mL)を、100℃で1時間、マイクロ波条件下で添加した。混合物を水(20mL)に注入し、次にDCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mLで2回)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物112を固体として(8.4mg、収率:31.1%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 - 7.99 (d, J = 10.7 Hz,1H), 7.88 - 7.86 (d, J = 7.0 Hz , 1H), 7.79 - 7.68 (m, 7H), 7.64 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, J = 4.7 Hz ,2H), 3.81 - 3.61 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H).

【０５７１】

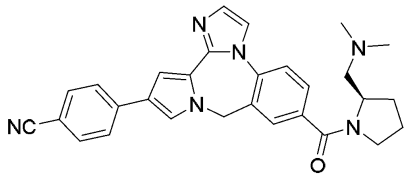
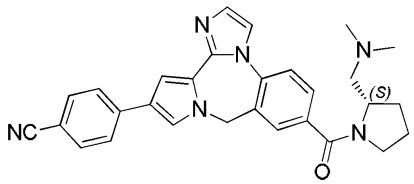
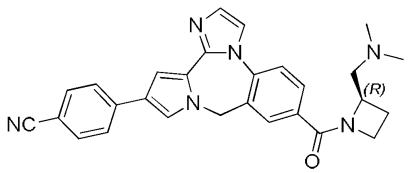
例113～118

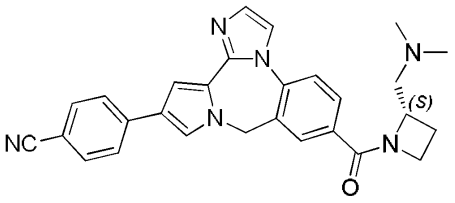
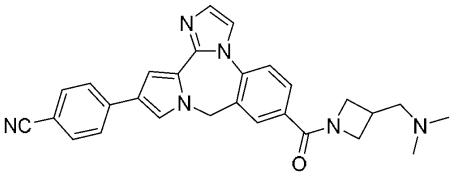
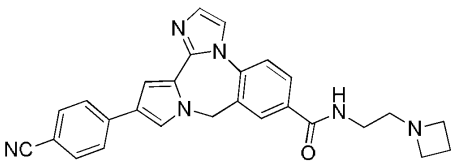
表13中の化合物113～118を、上述と同様の手順を使用することにより合成した。

【０５７２】

【表１３】

表 13.

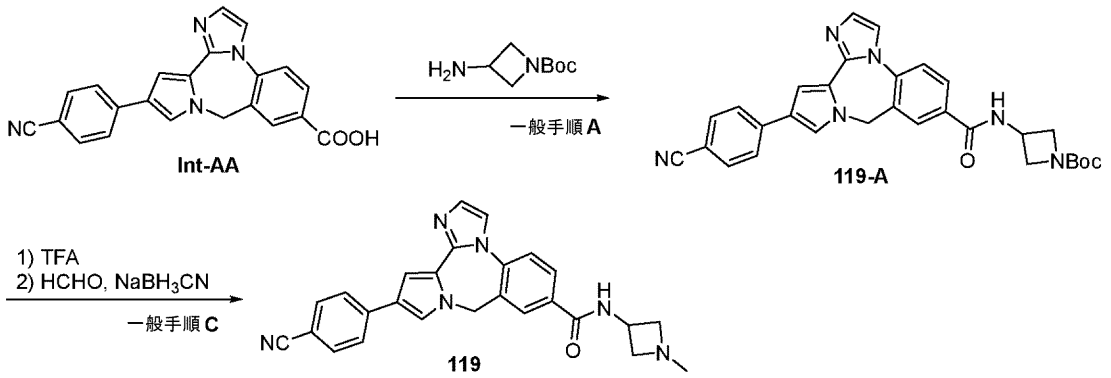
構造	例番号	^{1}H-NMR	MS: $[M+H]^+$
	**113**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 5H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.79 (m, 2H).	477.2
	**114**	(600 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.63-4.0 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 2H).	477.2
	**115**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-8.04 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.83 –7.81 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 6H), 7.29 – 7.28 (d, *J* = 4 Hz,1H), 5.44 (s, 2H) , 5.09 – 5.04 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m,1H).	463.2

	**116**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.63 – 2.60 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H).	463.2
	**117**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 6H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 2H) , 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 6H).	463.2
	**118**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.66 – 2.36 (m, 2H).	449.2

【０５７３】

【化１０６】

スキーム60



【０５７４】

tert-ブチル-3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(119-A)

化合物119-Aを、一般手順Aを使用することにより調製した(30mg、収率:21%)。ESI: $[M+H]^+$ =521.2.

【０５７５】

一般手順C:

2-(4-シアノフェニル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(119)

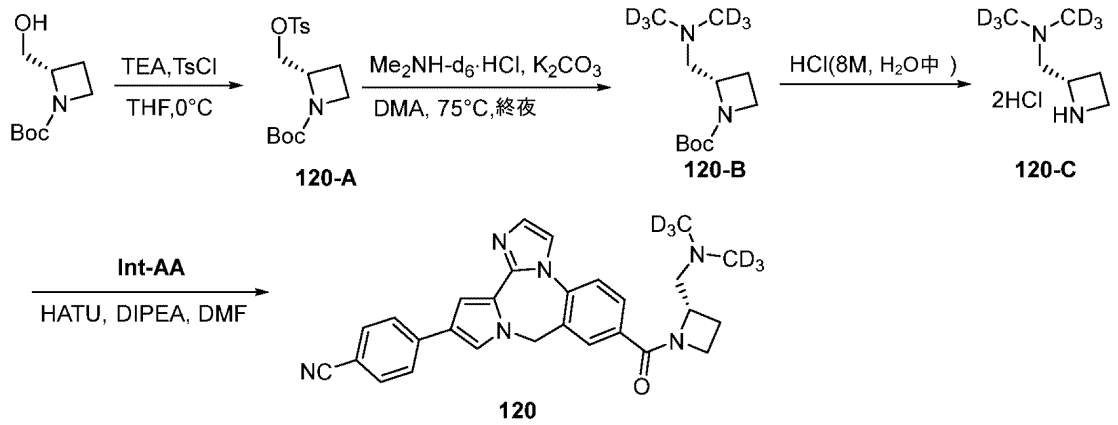
DCM(2mL)中の化合物119-A(30mg、0.06mmol)の撹拌した混合物に、TFA(1mL)を添加し、反応溶液を、SMが残留しないことをTLCが示すまで、室温で1時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をDCM(10mL)に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)を添加し、pH〉7に調整した。混合物をDCM(20mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。この溶液を真空下で濃縮して、アミン(20mg、粗製)を得た。ESI: $[M+H]^+$ =421.2.

DCM(3mL)及びMeOH(3mL)中の前述の化合物(20mg、0.05mmol)及びパラホルムアルデヒド(15mg、0.5mmol)の溶液に、$NaBH_3CN$(15mg、0.25mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液(10mL)に注入し、次にDCM(10mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。有機溶液を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、所望の化合物を白色固体として(10mg、収率:38%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =435.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84(m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.03 (d, J = 16.1 Hz, 3H).

【０５７６】

【化１０７】

スキーム61



【０５７７】

tert-ブチル(S)-2-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(120-A)

THF(100mL)中のtert-ブチル(S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(10g、53.4mmol)の溶液に、TEA(6.47g、64mmol)及びTsCl(11.7g、61.4mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりPE:EA=10:1で溶離して精製して、所望の生成物(17.9g)を、淡黄色油状物として得た。

【０５７８】

tert-ブチル(S)-2-((ビス(メチル-d3)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(120-B)

DMA(10mL)中の化合物120-A(2.53g、7.35mmol)の溶液に、ジメチルアミン-d_6塩酸塩(3g、36.8mmol)及びK_2CO_3(5.08g、36.8mmol)を25℃で添加し、この混合物を室温で30分間撹拌した。上述の混合物の上澄み液を密封管に移し、75℃で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、次にこの溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりDCM:MeOH=20:1で溶離して精製して、所望の生成物(1.24g、76.8%)を淡黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.78(m, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.44 (s, 9H).

【０５７９】

(S)-N-(アゼチジン-2-イルメチル)-N-(メチル-d3)メタンアミン-d3(120-C)

化合物13(1.24g)の溶液に、HCl(8M、10mL)を0℃で添加した。得られた溶液を室温で終夜撹拌し、次にDCM(20mLで2回)及びMTBE(20mLで2回)で洗浄した。水性層を凍結乾燥して、所望の生成物(700mg、99%)をそのHCl塩形態で淡黄色固体として得た。

【０５８０】

(S)-4-(7-(2-((ビス(メチル-d3)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(120)

DMA(10mL)中の化合物Int-AA(1.26g、3.45mmol)、化合物120-C(700mg、3.62mmol)、HATU(1.44g、3.79mmol)及びDIPEA(2.4g、18.63mmol)の懸濁液を、0℃で10分間撹拌した。反応が完了した後、この混合物を濃縮し、シリカゲルでのクロマトグラフィーによりDCM:MeOH=20:1で溶離して精製して、所望の生成物(840mg、52.2%)を白色固体として得た。ESI: $[M+H]^+$ = 469.3

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J =

8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 15.2, 9.0 Hz, 1H),3.02-2.87 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.28-2.15 (s, 1H).

【０５８１】

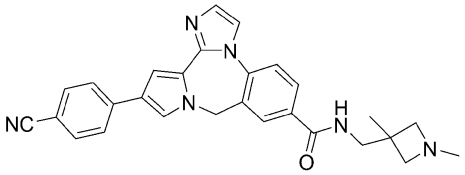
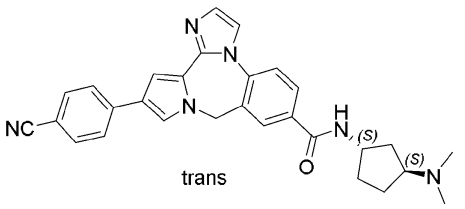
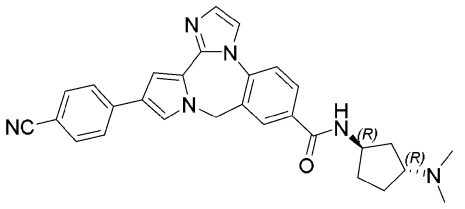
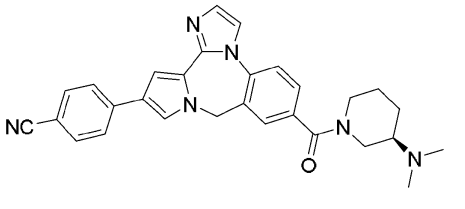
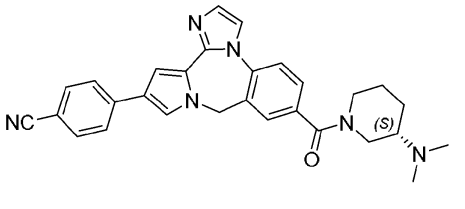
例１２１～１３１

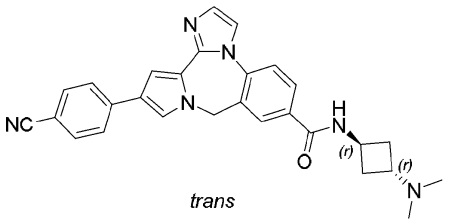
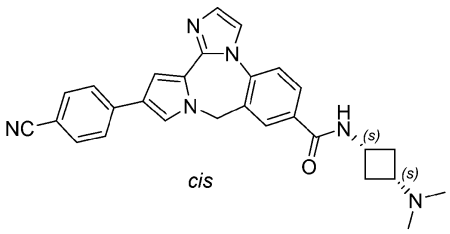
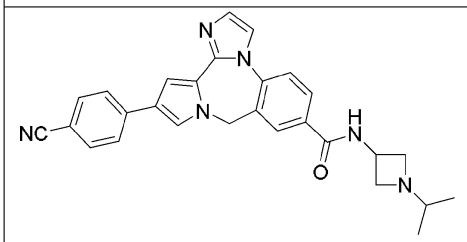
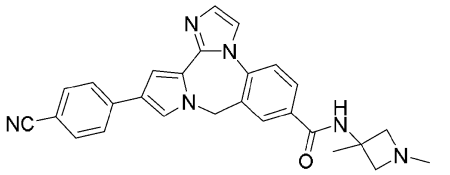
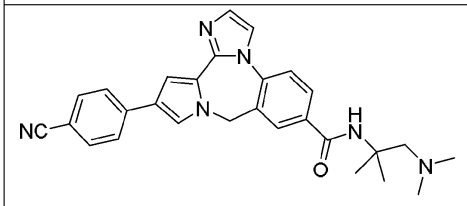
表１４中の化合物１２１～１３１を、上述と同様の手順を使用することにより合成した。

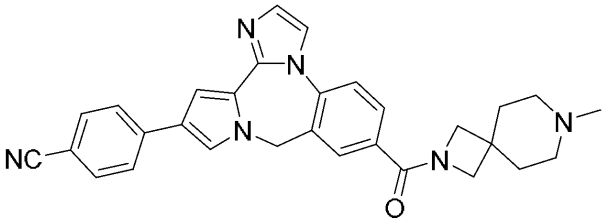
【０５８２】

【表１４】

表 14.

構造	例番号	^{1}H NMR	MS: $[M+H]^+$
	121	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 5H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 25.0, 11.1 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 17.5 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H)	463.2
	122	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.16-8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 2H), 7.81 – 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 1.82 – 1.79 (m, 2H)	477.2
	123	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.16-8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.81-7.99 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 1.82 – 1.79 (m, 2H).	477.2
	124	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.69 – 4.43 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 7H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H).	477.2
	125	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.76 -7.67 (m, 7H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.28-	477.2

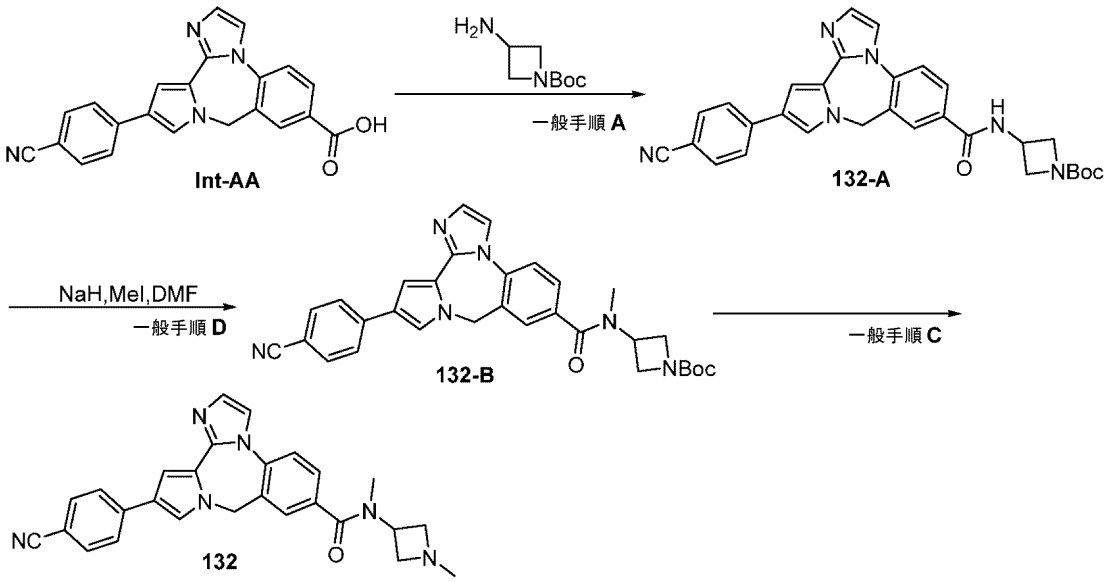
		2.23 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H).	
 *trans*	**126**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.60 – 4.40 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.80 – 2.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H).	463.2
 *cis*	**127**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 – 8.18 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.78 – 7.77 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.68 (m ,2H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).	463.2
	**128**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 2H), 4.35-4.30(m, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).	463.2
	**129**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 5H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).	449.2
	**130**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).	465.2

	**131**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 30.7 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 38.0 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 12.0Hz , 1H), 2.96(t, *J* = 12.0Hz , 1H),, 2.88 (s, 1.5H), 2.83(s, 1.5H), 2.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H).	489.2

【０５８３】

【化１０８】

スキーム**62**



【０５８４】

tert-ブチル3-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(132-A)

化合物132-Aを、一般手順Aを使用することにより固体として調製した(85mg、収率:64%)。ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

【０５８５】

一般手順D:

tert-ブチル-3-(12-(4-シアノフェニル)-N-メチル-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(132-B)

DMF(5mL)中の化合物132-A(85mg、0.16mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(15mg、0.64mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を、MeI(40mg、0.28mmol)を添加する前に、30分間撹拌した。反応混合物を0℃で1時間撹拌し、次に飽和NH_4Cl水溶液(20mL)の添加によりクエンチした。得られた混合物をEA(20mLで2回)で抽出し;合

わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、有機溶液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによりDCM/MeOH(100/1～20/1)で溶離して精製して、所望の化合物(50mg、収率:57%)を得た。ESI [M+H]$^+$ = 535.2.

【0586】

12-(4-シアノフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(132)

化合物132を、一般手順Cを使用することにより固体として調製した(2mg、収率:22%)。ESI [M+H]$^+$ = 448.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 8H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 - 4.16 (m, 4H), 3.03 (s, 6H).

【0587】

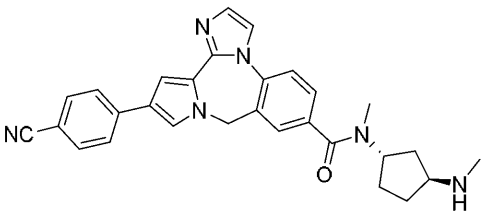
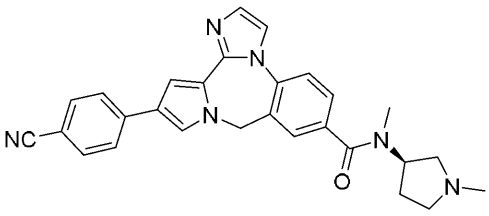
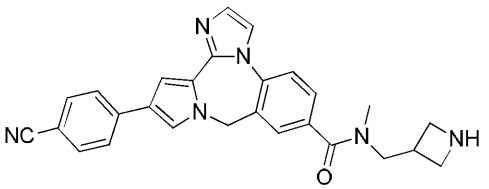
例133～135

表15中の化合物133～135を、上述と同様の手順を使用することにより合成した。

【0588】

【表15】

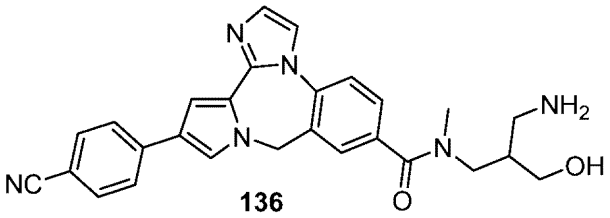
表 15.

構造	例番号	^{1}H-NMR	MS: [M+H]$^+$
	133	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.09 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 9H), 7.34 – 7.33 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.72 (ds, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.33 – 1.95 (m, 5H), 1.71 – 1.29 (m,2H).	477.2
	134	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 7H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 5.44 – 5.43 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H) 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H).	463.2
	135	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 3H).	449.2

【0589】

【化１０９】

スキーム63



136

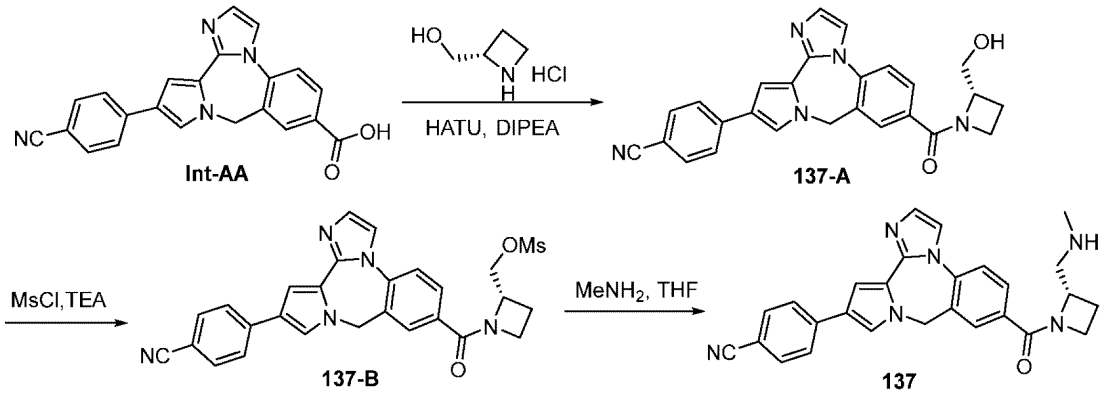
【０５９０】

化合物136は、化合物135の合成中の副生成物であった。ESI: $[M+H]^+$ = 467.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dt, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 6H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H).

【０５９１】

【化１１０】

スキーム64



【０５９２】

(S)-4-(7-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(137-A)

乾燥DCM(20mL)中の(S)-アゼチジン-2-イルメタノール塩酸塩(605mg、4.9mmol、1.2当量)、化合物Int-AA(1.5g、4.1mmol、1.0当量)の溶液に、DIPEA(1mL)及びHATU(1.55g、4.1mmol、1.0当量)を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0～5%)により精製して、所望の生成物を固体として(1.05g、収率:58%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 436

【０５９３】

(S)-(1-(12-(4-シアノフェニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-7-カルボニル)アゼチジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(137-B)

乾燥DCM(20mL)中の化合物137-A(1.05g、2.4mmol、1.0当量)の溶液に、TEA(0.67mL、4.8mmol、2.0当量)及びMsCl(0.28mL、3.6mmol、1.5当量)を0℃で添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を氷水(20mL)でクエンチし、DCM(20mL)で抽出した。分離した有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾過及び濃縮後、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0%～5%)により精製して、所望の生成物を固体として(800mg、収率:65%)得た。ESI: $[M+H]^+$ =513

【０５９４】
(S)-4-(7-(2-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-9H-ベンゾ[e]イミダゾ[2,1-c]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-12-イル)ベンゾニトリル(137)。
THF(20mL、40mmol)中の化合物137-B(200mg、0.39mmol、1.0当量)及び$MeNH_2$の混合物を、密封管中で70℃で16時間撹拌した。反応が完了した後、この混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0%～5%)、次に分取HPLCにより精製して、所望の生成物を白色固体として(100mg、収率:56%)得た。ESI: $[M+H]^+$ = 449; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 6H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 2H).
【０５９５】
B.生物学的アッセイ
MK2の生化学的活性の阻害を測定するための材料及び試薬:
1)アッセイプレート:384ウェル小容量黒色丸底ポリスチレンNBSマイクロプレート(Corning、カタログ番号4514)
2)MK2キナーゼアッセイキット:Z'LYTEキナーゼアッセイキット(ThermoFisher、カタログ番号pv3177)
3)MAPKAPK2組換えヒトタンパク質(ThermoFisher、カタログ番号pv3317)
4)DMSO(Vetec、カタログ番号V900090)
5)DTT(Sigma、カタログ番号D0632)
【０５９６】
MK2キナーゼアッセイ手順:
1)5μlのキナーゼ/ペプチド混合物を384-ウェルプレートの各ウェルに分注する
2)2.5μlの4X 試験化合物を、各ウェルに添加する
3)2.5μlの4X ATP溶液を、各ウェルに添加する
4)室温での90分間のインキュベーション後、5μlの開発溶液を各ウェルに添加する
5)室温での60分間のインキュベーション後、5μlの停止溶液を各ウェルに添加する
6)クマリン(Ex. 400nm、Em. 445nm)及びフルオレセイン(Ex. 400nm、Em. 520nm)の放出シグナルを、Envisionプレートリーダー(PerkinElmer)で測定する
【０５９７】
THP-1細胞における活性を測定するための材料及び試薬:
1)THP-1細胞(上海の細胞バンク)
2)PMA(Sigma、カタログ番号P1585)
3)LPS(Sigma、カタログ番号L4516)
4)96-ウェル組織培養処理プレート(Grenier、カタログ番号655180)
5)FBS(Thermofisher、カタログ番号10100147)
6)Complete EDTA無含有 プロテアーゼ阻害剤カクテル(Roche、カタログ番号4693132001)
7)PhosSTOP(Roche、カタログ番号4906845001)
8)Phosphor-Hsp27(Ser78) サンドイッチElisaキット(CST、カタログ番号7295)
【０５９８】
細胞アッセイ手順:
1)0日目:THP-1細胞を、96-ウェルプレート中の完全培地(1640+10%FBS+50μMのβ-ME)+20ng/mLのPMAに、50K/ウェルで播種する
2)1日目:24時間のインキュベーション(37℃/5% CO_2)後、PMA含有培地を除去し、完全増殖培地と入れ替える。細胞を更に48時間インキュベートして、回復させる。
3)3日目:細胞を、20ng/mLのLPSを添加する前に、示された濃度における化合物を伴うか又は伴わず、60分間インキュベートする。細胞をLPSで30分間刺激し、氷冷PBSで1

回洗浄し、Rocheのプロテアーゼ&ホスファターゼ阻害剤と共に、ELISAキットに提供された溶解緩衝液中で氷上で溶解する。抽出物を、冷却遠心分離により清澄にして、pHsp27/total Hsp27 ELISAまで、-80℃で保存する
4)3日目又は4日目:Cell Signaling Technology ELISAは、およそ2.5μg/ウェルに希釈した溶解液で、pSer78-Hsp27に関して実施する。
5)450nmにおける吸光度を、SpectraMax plusプレートリーダー(Molecular Devices)で読み取った。データを、GraphPad prism 8.0を使用して処理した。
【０５９９】
上述の手順を使用して、以下の表16中の生物活性を決定した:
【０６００】

【表１６】

表 16.

例	MK2 活性	THP-1 IC_{50}
1	< 50 nM	< 50 nM
2	50-100 nM	
3	< 50 nM	< 50 nM
4	< 50 nM	< 50 nM
5	< 50 nM	< 50 nM
6	< 50 nM	< 50 nM
7	< 50 nM	< 50 nM
8	< 50 nM	300-400 nM
9	< 50 nM	50-100 nM
10	< 50 nM	100-200 nM
11	50-100 nM	100-200 nM
12	< 50 nM	100-200 nM
13	< 50 nM	100-200 nM
14	50-100 nM	100-200 nM
15	< 50 nM	< 50 nM
16	50-100 nM	400-500 nM
17	50-100 nM	200-300 nM
18	50-100 nM	
19	< 50 nM	50-100 nM
20	< 50 nM	
21	< 50 nM	< 50 nM
22	< 50 nM	1000-1500 nM
23	< 50 nM	200-300 nM
24	< 50 nM	< 50 nM
25	50-100 nM	300-400 nM
26	50-100 nM	100-200 nM
27	< 50 nM	< 50 nM
28	< 50 nM	500-1000 nM
29	< 50 nM	50-100 nM
30	50-100 nM	200-300 nM
31	50-100 nM	
32	50-100 nM	
33	< 50 nM	400-500 nM
34	< 50 nM	< 50 nM
35	< 50 nM	< 50 nM
36	< 50 nM	< 50 nM
37	50-100 nM	50-100 nM
38	< 50 nM	
39	100-200 nM	
40	< 50 nM	

41	< 50 nM	< 50 nM
42	< 50 nM	< 50 nM
43	< 50 nM	300-400 nM
44	50-100 nM	
45	50-100 nM	
46	< 50 nM	200-300 nM
47	< 50 nM	100-200 nM
48	50-100 nM	200-300 nM
49	< 50 nM	
50	< 50 nM	50-100 nM
51	< 50 nM	
52	< 50 nM	
53	< 50 nM	300-400 nM
54	< 50 nM	< 50 nM
55	< 50 nM	< 50 nM
56	50-100 nM	200-300 nM
57	< 50 nM	< 50 nM
58	< 50 nM	< 50 nM
59	< 50 nM	50-100 nM
60	< 50 nM	
61	50-100 nM	300-400 nM
62	< 50 nM	
63	50-100 nM	
64	< 50 nM	
65	< 50 nM	< 50 nM
66	< 50 nM	>1000 nM
67	< 50 nM	> 1000 nM
68	< 50 nM	< 50 nM
69	< 50 nM	< 50 nM
70	< 50 nM	500-1000 nM
71	50-100 nM	200-300 nM
72	< 50 nM	< 50 nM
73	< 50 nM	< 50 nM
74	< 50 nM	50-100 nM
75	< 50 nM	< 50 nM
76	< 50 nM	1000-1500 nM
77	50-100 nM	100-200 nM
78	50-100 nM	
79	50-100 nM	100-200 nM
80	50-100 nM	
81	50-100 nM	
82	50-100 nM	300-400 nM
83	50-100 nM	
84	50-100 nM	
85	< 50 nM	
86	< 50 nM	300-400 nM

87	< 50 nM	100-200 nM
89	50-100 nM	50-100 nM
90	< 50 nM	50-100 nM
91	50-100 nM	300-400 nM
92	50-100 nM	
101	50-100 nM	100-200 nM
102	< 50 nM	
103	200-300 nM	
104	200-300 nM	
105	< 50 nM	500-1000 nM
106	100-200 nM	
107	200-300 nM	
108	200-300 nM	
109	50-100 nM	200-300 nM
110	< 50 nM	50-100 nM
111	200-300 nM	
112	50-100 nM	
113	200-300 nM	
114	100-200 nM	
115	< 50 nM	200-300 nM
116	< 50 nM	< 50 nM
117	50-100 nM	500-1000 nM
118	100-200 nM	
119	< 50 nM	500-1000 nM
120		< 50 nM
121	50-100 nM	
122	300-400 nM	
123	300-400 nM	
124	50-100 nM	
125	50-100 nM	
126	< 50 nM	500-1000 nM
127	100-200 nM	
128	< 50 nM	500-1000 nM
129	100-200 nM	
130	100-200 nM	
131	50-100 nM	
132	50-100 nM	
133	200-300 nM	
134	200-300 nM	
135	100-200 nM	
136	50-100 nM	
137		200-300 nM

【０６０１】

援用

本明細書中で言及されるすべての刊行物および特許は、それぞれの個別の刊行物または特許が参照により組み入れられることが具体的かつ個別に示されているかの如く、その全体で参照により本明細書中に組み入れられる。矛盾が生じる場合は、本明細書中のいずれかの定義を含む本出願が支配するであろう。

【０６０２】

均等物

本発明の具体的実施形態を議論してきたが、上記の明細書は例示的であり、制限的では

ない。本発明の多数の改変が、本明細書および以下の特許請求の範囲を検討すれば当業者には明らかになるであろう。本発明の全範囲は、そのような改変と共に、それらの均等物の全範囲と併せて特許請求の範囲および本明細書を参照することにより、決定されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/011824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/14(2022.01)i; ***A61K 31/551***(2022.01)i; ***A61P 3/00***(2022.01)i; ***A61P 3/06***(2022.01)i; ***A61P 3/10***(2022.01)i; ***A61P 29/00***(2022.01)i; ***A61P 35/00***(2022.01)i
CPC:C07D 487/14; A61K 31/551; A61P 3/00; A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 29/00; A61P 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/14; A61K 31/551; A61P 3/00; A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 29/00; A61P 35/00
CPC:C07D 487/14; A61K 31/551; A61P 3/00; A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 29/00; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Databases consulted: MARPAT, REGISTRY, DWPI Search terms used: MAPKAPK, MK2, *inflammat* , *cancer*, metabolic, diabetes, *diabetic*.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/120164 A1 (TABOMEDEX BIOSCIENCES LLC [US])17 July 2017 (2017-07-17) The whole document, especially claims 1, 2, 38-52.	1-143

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 March 2022	**24 March 2022**
Name and mailing address of the ISA/IL **Israel Patent Office** **Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101,** **Israel** **Israel** Telephone No. **972-73-3927147** Email: **pctoffice@justice.gov.il**	Authorized officer **BARASH SHIFTAN Noga** Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/011824

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2017/120164 A1	17 July 2017	WO 2017120164 A1	13 July 2017
		AU 2017205320 A1	05 July 2018
		AU 2017205320 B2	24 June 2021
		CA 3010213 A1	13 July 2017
		CN 108779123 A	09 November 2018
		EP 3400228 A1	14 November 2018
		EP 3400228 A4	14 August 2019
		JP 2019501971 A	24 January 2019
		TW 201726681 A	01 August 2017
		TW I730027 B	11 June 2021
		US 2017190713 A1	06 July 2017
		US 10059718 B2	28 August 2018
		US 2018319809 A1	08 November 2018
		US 10562909 B2	18 February 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*3/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04		
Ａ６１Ｋ	*33/243(2019.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06		
Ａ６１Ｋ	*31/155(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/243		
Ａ６１Ｋ	*31/5517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155		
Ｃ０７Ｄ	*519/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5517		
Ｃ１２Ｎ	*9/99 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
Ｃ１２Ｎ	*5/09 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/99		
		Ｃ１２Ｎ	5/09		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ィー ストリート ５１５，アパートメント ３８シー

(72)発明者 ジョン，ウェイホン

中華人民共和国 ２０１２０３，シャンハイ，シャンハイ，チントン ロード ４０９，ナンバー２１，アパートメント ７０３

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X BB13 BC12

4C050 AA01 AA07 BB05 BB06 CC04 DD03 EE03 FF05 GG04 HH04

4C072 MM01 UU01

4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA701 ZA702 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC021 ZC022 ZC201 ZC202 ZC211 ZC212 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB12 HA12 HA24 HA26 HA28 MA02 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA70 ZB11 ZB26 ZB27 ZC02 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75

4C206 AA01 AA02 CB12 HA31 MA02 MA04 MA33 MA37 MA42 MA43 MA48 MA51 MA52 MA55 MA57 MA63 MA64 MA72 MA75 MA76 MA77 MA78 MA80 MA83 MA86 NA05 NA14 ZA70 ZB11 ZB26 ZB27 ZC02 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75