

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042314号
(P5042314)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	C S P
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 K 31/4709	(2006.01)	A 61 K 31/4709	
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 35/04	(2006.01)	A 61 P 35/04	

請求項の数 26 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-532577 (P2009-532577)
(86) (22) 出願日	平成19年10月11日(2007.10.11)
(65) 公表番号	特表2010-506850 (P2010-506850A)
(43) 公表日	平成22年3月4日(2010.3.4)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/081098
(87) 國際公開番号	W02008/046003
(87) 國際公開日	平成20年4月17日(2008.4.17)
審査請求日	平成22年10月5日(2010.10.5)
(31) 優先権主張番号	60/850,834
(32) 優先日	平成18年10月11日(2006.10.11)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	11/870,388
(32) 優先日	平成19年10月10日(2007.10.10)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	509102937 デシフェラ ファーマシューティカルズ, エルエルシー
	アメリカ合衆国 カンザス州 66044 , ローレンス, スイート 200, マサチ ューセツ 643
(74) 代理人	110000659 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(72) 発明者	ペティロ, ピーター, エー. アメリカ合衆国 カンザス州 66046 , ローレンス, エヌ. 960 ロード 1 424

早期審査対象出願

最終頁に続く

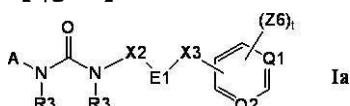
(54) 【発明の名称】慢性骨髄増殖疾患および他の増殖性疾患の治療のために有用なキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a の化合物であって、

【化 1】



式中、Q 1 および Q 2 はそれぞれ、個別におよび独立して、N および C - Z 6 から成る群から選択されるが、Q 1 および Q 2 の両方が、同時に C - Z 6 になることはないことを条件とし、

10

E 1 は、フェニルであり、E 1 環は、1つ以上のR 1 6 部分で置換され、前記E 1 環は、1つ以上のR 1 8 部分で置換され、

A は、ピラゾリルであり、

G 1 は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、およびピリミジニルから成る群から得られるヘテロアリールであり、

20

G 2 は、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロンピリジニル (imidazoloneopyrimidineyl)、チアゾロピリジニル、チアゾロンピリジニル (thiazoloneopyridinyl)、オキサゾロピリジニル、オキサゾロンピリジニル (oxazoloneopyridinyl)、イソオキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロンピリミジニル (imidazoloneopyrimidinyl)、チアゾロピリジミニル、チアゾロンピリミジニル (thiazoloneopyrimidinyl)、オキサゾロピリジミニル (oxazoloneopyrimidinyl)、オキサゾロンピリミジニル (oxazoloneopyrimidineyl)、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロブリノニル (dihydronopyrionyl)、ピロロピリミジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、フタルイミジル、フタルイミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジンピリミジニル (pyridinopyrimidineyl)、ピリミジンピリミジニル (pyrimidinopyrimidineyl)、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルアジニル、ベンゾジオキシル、ベンゾイソチアゾリン-1,1,3-トライニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼビニル、ベンゾジアゼビニル、ベンゾオキサビニル、およびベンゾオキサゼビニル (benzoxazepinyl) から成る群から得られる縮合二環式ヘテロアリールであり、10

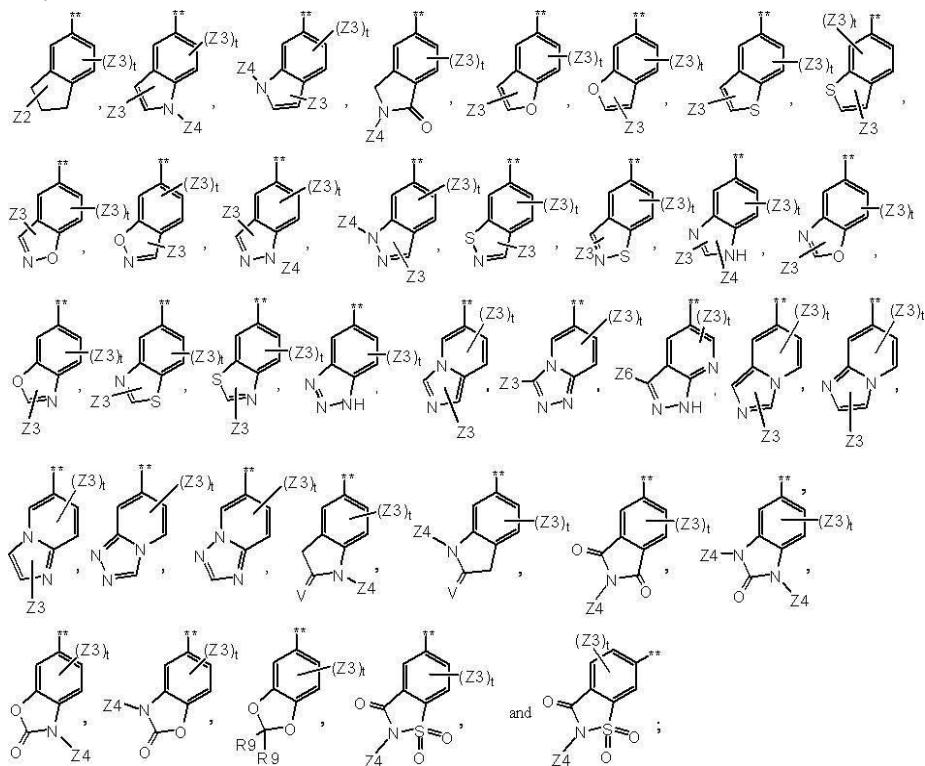
G 3 は、ピリジルピリジミニル、ピリミジルピリミジニル、オキサゾリルピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリルピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾリルピリミジニル、オキサジアゾイルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、およびチオモルホリニルピリミジニルから成る群から得られる非縮合二環式ヘテロアリールであり、20

G 4 は、オキセタニル、アゼタジニル (azetadinyl)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル (imidazoloneyl)、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxalinyl)、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S-ジオキシド、ピペラジニル、アゼビニル、オキセビニル、ジアゼビニル、トロパニル、およびホモトロパニル (homotropanyl) から成る群から得られるヘテロシクリルであり、30

前記 A 環は、1つの A 1 部分で任意の置換可能な位置で置換され、A 1 は、A 2、A 3、および A 4 から成る群から選択され、40

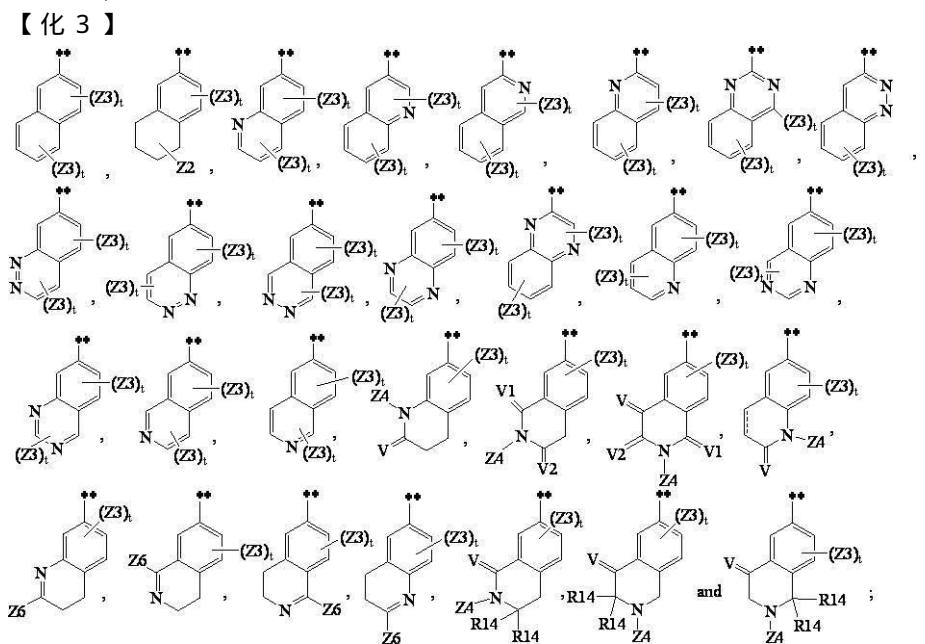
A 2 は、

【化2】



から成る群から選択され、

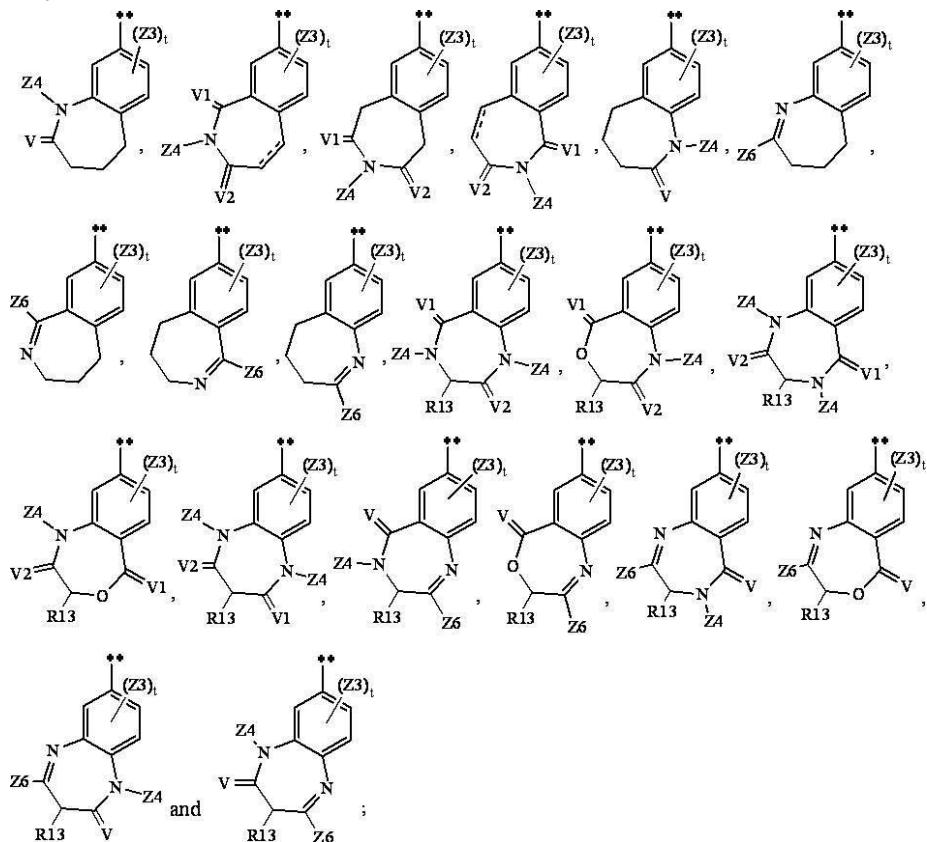
A 3 は、



から成る群から選択され、

A 4 は、

【化4】



から成る群から選択され、

記号 (**) は、式 I a の A 環への結合点であり、

----は、飽和、あるいは不飽和結合のいずれかを示し、

前記 A 環は、1つ以上のR 2 部分で任意に置換され、

X 2 は直接連結であり、E 1 は、式 I a のN R 3 基に直接連結され、

X 3 は、- O - であり、

V、V 1、およびV 2 はそれぞれ、独立して、O およびH₂ から成る群からそれぞれ選択され、

それぞれのZ 2 は、独立して、および個別に、水素、アリール、C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、ヒドロキシリル、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル - 、シアノ、(R 3)₂N - 、(R 4)₂N - 、(R 4)₂NC 1 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂NC 2 - C 6 アルキルN (R 4)(CH₂)_n - 、(R 4)₂NC 2 - C 6 アルキルO (CH₂)_n - 、(R 3)₂NC (O) - 、(R 4)₂NC (O) - 、(R 4)₂NC (O) C 1 - C 6 アルキル - 、カルボキシリル、カルボキシC 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル - C 1 - C 6 アルキル - 、(R 3)₂NSO₂ - 、(R 4)₂NSO₂ - 、- SO₂R 5 、- SO₂R 8 、- (CH₂)_nN (R 4)C (O)R 8 、- C (O)R 8 、= O 、= NOH 、= N (OR 6) 、- (CH₂)_nG 1 、- (CH₂)_nG 4 、- (CH₂)_nO (CH₂)_nG 1 、- (CH₂)_nO (CH₂)_nG 4 、- (CH₂)_nN (R 3)(CH₂)_n- アリール、- (CH₂)_nN (R 3)(CH₂)_nG 1 、- (CH₂)_nN (R 3)(CH₂)_nG 4 、- (CH₂)_n

10

20

30

40

50

n N H C (O) N H S (O) ₂ R 8、 - (C H ₂) _n N H S (O) ₂ N H C (O) R 8、 - C (O) N H S (O) ₂ R 8、 - (C H ₂) N H C (O) (C H ₂) _n R 5、 - (C H ₂) _n N H S (O) ₂ R 5、 - (C H ₂) _n C (O) N H (C H ₂) _q R 5、 - (C H ₂) _n C (O) R 5、 - (C H ₂) _n O C (O) R 5、 および - (C H ₂) _n R 5 から成る群から選択され、

Z 2 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上のC 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれのZ 3 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、ハロゲン、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロC 1 - C 6 アルキル、シアノ、ヒドロキシリ、メトキシ、オキソ、(R 3) ₂ N C (O) -、(R 4) ₂ N C (O) -、- N (R 4) C (O) R 8、(R 3) ₂ N SO ₂ -、(R 4) ₂ N SO ₂ -、- N (R 4) SO ₂ R 5、- N (R 4) SO ₂ R 8、- (C H ₂) N (R 3) ₂、- (C H ₂) _n N (R 4) ₂、- O (C H ₂) _q N (R 4) ₂、- O (C H ₂) _q O - C 1 - C 6 アルキル、- N (R 3) (C H ₂) _q O - C 1 - C 6 アルキル、- N (R 3) (C H ₂) _q N (R 4) ₂、- O (C H ₂) _q R 5、- N (R 3) (C H ₂) _q R 5、- C (O) R 5、- C (O) R 8、- R 5、および二トロから成る群から選択され、

Z 3 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上のC 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれのZ 4 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシC 2 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシC 2 - C 6 アルキル、(R 4) ₂ N - C 2 - C 6 アルキル、(R 4) ₂ N - C 2 - C 6 アルキルN (R 4) - C 2 - C 6 アルキル、(R 4) ₂ N - C 2 - C 6 アルキル - O - C 2 - C 6 アルキル、(R 4) ₂ N C (O) - C 1 - C 6 アルキル、カルボキシC 1 - C 6 アルキル -、C 1 - C 6 アルコキシカルボニルC 1 - C 6 アルキル -、- C 2 - C 6 アルキルN (R 4) C (O) R 8、R 8 - C (= N R 3) -、- SO ₂ R 8、- C (O) R 8、- (C H ₂) _n G 1、- (C H ₂) _n G 4、- (C H ₂) _q O (C H ₂) _n G 1、- (C H ₂) _q O (C H ₂) _n G 4、- (C H ₂) _q N (R 3) (C H ₂) _n G 1、- (C H ₂) _q N (R 3) (C H ₂) _n G 4、- (C H ₂) _q N H C (O) (C H ₂) _n R 5、- (C H ₂) _q C (O) N H (C H ₂) _q R 5、- (C H ₂) _q C (O) R 5、- (C H ₂) _q O C (O) R 5、- (C H ₂) _q R 5、- (C H ₂) _q N R 4 (C H ₂) _q R 5、および - (C H ₂) _q O (C H ₂) _q R 5 から成る群から選択され、

Z 4 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上のC 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれのZ 6 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐C 3 - C 7 アルキル、ヒドロキシリ、ヒドロキシC 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシC 2 - C 6 分岐アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 アルキル -、C 1 - C 6 アルコキシC 2 - C 6 分岐アルキル -、C 2 - C 6 分岐アルコキシ -、C 1 - C 6 アルキルチオ -、(R 3) ₂ N -、- N (R 3) C (O) R 8、(R 4) ₂ N -、- R 5、- N (R 4) C (O) R 8、- N (R 3) SO ₂ R 6、- C (O) N (R 3) ₂、- C (O) N (R 4) ₂、- C (O) R 5、- SO ₂ N (R 4) ₂、- SO ₂ N (R 5) ₂、ハロゲン、アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC 1 - C 6 アルキル、シアノ、アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC 1 - C 6 アルコキシ、- O (C H ₂) _q N (R 4) ₂、- N (R 3) (C H ₂) _q N (R 4) ₂、- O (C H ₂) _q R 5 から成る群から選択され、

)_q O - C₁ - C₆ アルキル、- O (C_H₂)_q N (R₄)₂、- N (R₃) (C_H₂)_q O - C₁ - C₆ アルキル、- N (R₃) (C_H₂)_q N (R₄)₂、- O (C_H₂)_q R₅、および- N (R₃) (C_H₂)_q R₅、- (N R₃)_r R₁₇、- (O)_r R₁₇、- (S)_r R₁₇、- (C_H₂)_n R₁₇、- R₁₇、- (C_H₂)_n G₁、- (C_H₂)_n G₄、- (C_H₂)_n O (C_H₂)_n G₁、- (C_H₂)_n O (C_H₂)_n G₄、- (C_H₂)_n N (R₃) (C_H₂)_n G₁、および- (C_H₂)_n N (R₃) (C_H₂)_n G₄ から成る群から選択され、

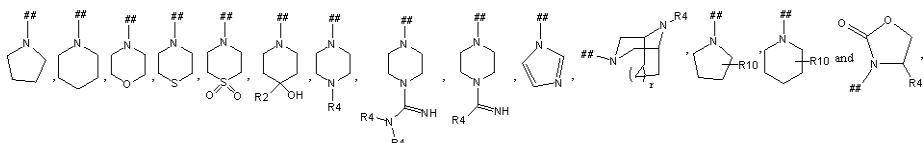
それぞれの R₂ は、Z₃ - 置換 aryl、Z₃ - 置換 G₁ - 、Z₃ - 置換 G₄ - 、C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₈ アルキル、R₁₉ 置換 C₃ - C₈ カルボシクリル、ヒドロキシル C₁ - C₆ アルキル - 、ヒドロキシル分岐 C₃ - C₆ アルキル - 、ヒドロキシル置換 C₃ - C₈ カルボシクリル - 、シアノ C₁ - C₆ アルキル - 、シアノ置換された分岐 C₃ - C₆ アルキル、シアノ置換 C₃ - C₈ カルボシクリル、(R₄)₂ NC (O) C₁ - C₆ アルキル - 、(R₄)₂ NC (O) 置換された分岐 C₃ - C₆ アルキル - 、(R₄)₂ NC (O) 置換 C₃ - C₈ カルボシクリル - 、アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロ C₁ - C₆ アルキル - 、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₆ アルコキシ、およびアルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロ C₁ - C₆ アルコキシから成る群から選択され、

それぞれの R₃ は H であり、

それぞれの R₄ は、独立して、および個別に、H、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル - 、ジヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル - 、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル - 、分岐 C₃ - C₇ アルキル - 、分岐ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル - 、分岐 C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル - 、分岐ジヒドロキシ C₂ - C₆ アルキル - 、- (C_H₂)_p N (R₇)₂、- (C_H₂)_p R₅、- (C_H₂)_p C (O) N (R₇)₂、- (C_H₂)_n C (O) R₅、- (C_H₂)_n C (O) OR₃、C₃ - C₈ カルボシクリル、ヒドロキシル置換 C₃ - C₈ カルボシクリル - 、アルコキシ置換 C₃ - C₈ カルボシクリル - 、ジヒドロキシル置換 C₃ - C₈ カルボシクリル - 、および- (C_H₂)_n R₁₇ から成る群から選択され、

それぞれの R₅ は、独立して、および個別に、

【化 5】



から成る群から選択され、

記号 (# #) は、前記 R₅ 部分の結合点であり、

それぞれの R₆ は、独立して、および個別に、C₁ - C₆ アルキル、分岐 C₃ - C₇ アルキル、C₃ - C₈ カルボシクリル、フェニル、G₁、および G₄ から成る群から選択され、

それぞれの R₇

3 - C 8 カルボシクリル、ヒドロキシリ置換 C 3 - C 8 カルボシクリル - 、アルコキシ置換 C 3 - C 8 カルボシクリル - 、ジヒドロキシ置換 C 3 - C 8 カルボシクリル、および - (C H₂)_n R 17 から成る群から選択され、

それぞれの R 8 は、独立して、および個別に、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化されるフルオロ C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、Z 3 - 置換フェニル - 、Z 3 - 置換フェニル C 1 - C 6 アルキル - 、Z 3 - 置換 G 1 、Z 3 - 置換 G 1 - C 1 - C 6 アルキル - 、Z 2 - 置換 G 4 、Z 2 - 置換 G 4 - C 1 - C 6 アルキル - 、O H、C 1 - C 6 アルコキシ、N (R 3)₂、N (R 4)₂、および R 5 から成る群から選択され、

10

それぞれの R 9 は、独立して、および個別に、H、F、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 7 カルボシクリル、フェニル、フェニル - C 1 - C 6 アルキル - 、- (C H₂)_n G 1 、および - (C H₂)_n G 4 から成る群から選択され、

それぞれの R 10 は、独立して、および個別に、C O₂ H、C O₂ C 1 - C 6 アルキル、- C (O) N (R 4)₂、O H、C 1 - C 6 アルコキシ、および - N (R 4)₂ から成る群から選択され、

それぞれの R 13 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、ヒドロキシ C 2 - C 7 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 7 アルキル、(R 4)₂ N C (O) - 、(R 4)₂ N C (O) - C 1 - C 6 アルキル、カルボキシ C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂ N - C 2 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂ N - C 2 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂ N - C 2 - C 6 アルキル N (R 4) (C H₂)_q - 、R 5 - C 2 - C 6 アルキル N (R 4) (C H₂)_q - 、(R 4)₂ N - C 2 - C 6 アルキル O (C H₂)_q - 、R 5 - C 2 - C 6 アルキル - O (C H₂)_q 、- (C H₂)_q N (R 4) C (O) R 8 、アリール、アリール C 1 - C 6 アルキル - 、アリールオキシ C 2 - C 6 アルキル - 、アリールアミノ C 2 - C 6 アルキル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル - 、- C 2 - C 6 アルキル N (R 4) C (O) R 8 、R 8 - C (= N R 3) - 、- S O₂ R 8 、- C (O) R 8 、- (C H₂)_n G 1 、- (C H₂)_n G 4 、- (C H₂)_n O (C H₂)_n G 1 、- (C H₂)_n O (C H₂)_n G 4 、- (C H₂)_n N (R 3) (C H₂)_n G 1 、および - (C H₂)_n N (R 3) (C H₂)_n G 4 から成る群から選択され、

20

それぞれの R 14 は独立して、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、および C 3 - C 8 カルボシクリルから成る群からそれぞれ選択され、

R 16 は、ハロゲンであり、

40

それぞれの R 17 は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキセタニル、アゼタジニル (a z e t a d i n y l) 、テトラヒドロフラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (d i o x a l i n y l) 、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、ピロリジニル、およびピペリジニルを含む群から得られ、

R 17 は、1つ以上の Z 2 、Z 3 、または Z 4 部分でさらに置換され得、

50

R 18 は、独立して、および個別に、水素、C 1 - C 6 アルキル、分岐C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、ハロゲン、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロC 1 - C 6 アルキル、シアノ、ヒドロキシリ、C 1 - C 6 アルコキシ、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロC 1 - C 6 アルコキシ、-N(R₃)₂、-N(R₄)₂、C 2 - C 3 アルキニル、およびニトロから成る群から選択され、

R 19 は、H または C 1 - C 6 アルキルであり、

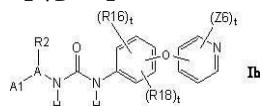
2つのR 3 またはR 4 部分は、独立して、および個別に、C 1 - C 6 アルキルおよび分岐C 3 - C 6 アルキル、ヒドロキシアルキル、ならびにアルコキシアルキルから成る群から得られ、同一の窒素原子に結合され、前記部分は、C 3 - C 7 ヘテロシクリル環を形成するため環化することが可能であり、

n は 0 ~ 6 であり、p は 1 ~ 4 であり、q は 2 ~ 6 であり、r は 0 または 1 であり、t は 1 ~ 3 であり、v は 1 または 2 である。

【請求項 2】

A は、ピラゾリルである、式 I b を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 6】

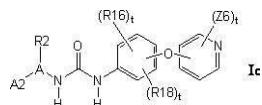


10

【請求項 3】

式 I c を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【化 7】

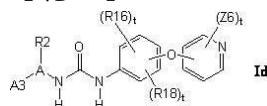


20

【請求項 4】

式 I d を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【化 8】

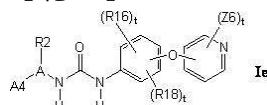


30

【請求項 5】

式 I e を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【化 9】

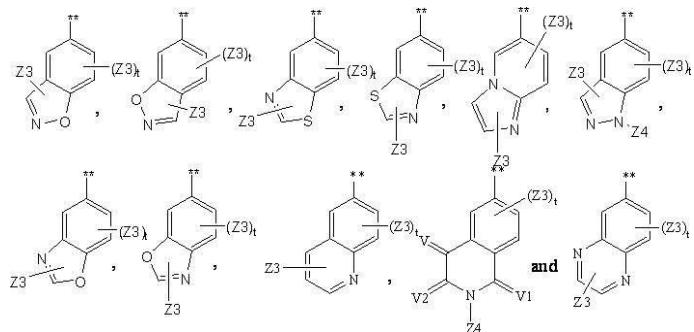


40

【請求項 6】

A 1 は、

【化 1 0】



10

から成る群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

V、V1、およびV2はH₂である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 8】

A環中のtが1である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

それぞれのZ4がHである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

Z6は、-C(O)NHR4、-NHR4、ピラゾール、またはC1～C6アルキル置換ピラゾールである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R18は、独立して、および個別に、水素、C1～C6アルキル、およびハロゲンから成る群から選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、野生型キナーゼ種、その発癌型、その異常な融合タンパク質、および前述のいずれかの多形体のキナーゼ活性を調節するための医薬組成物。

30

【請求項 13】

薬学的に許容可能な担体とともに、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含み、前記担体は、アジュvant、賦形剤、希釈剤、および安定剤(stabilizer)を含む群から選択される、添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、癌、過剰増殖性疾患、転移から生じる二次癌の増殖、過剰血管新生(hyper-vascularization)によって特徴付けられる疾患、炎症、変形性関節症、呼吸器系疾患、脳卒中、全身性ショック、免疫疾患、心血管疾患、および血管形成によって特徴付けられる疾患から成る群から選択される疾患治療用の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、c-Ab1キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体によって引き起こされる疾患、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、他の骨髄増殖性疾患、消化管間質腫瘍、好酸球增多症候群、グリア芽腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、子宮頸癌、一次固体腫瘍の二次部位への転移、様々な網膜症、すなわち、糖尿病性網膜症を含む、失明をもたらす、過剰増殖によって特徴付けられる眼疾患、加齢性黄斑変性症、関節リウマチ、黒色腫、結腸癌、甲状腺癌、RAS-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路における突然変異によって引き起こされる疾患、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、ぜんそく、痛風性関節炎、敗血症、敗血症ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、毒素性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再かん流傷害、神経外傷、神経虚血、乾癥、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱、およびこれらの組み合わせから選択される

40

50

疾患治療用の医薬組成物。

【請求項 1 6】

経口、非経口、吸入、および皮下投与用である、請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 10

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (3 - t e r t - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - 50

イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素、

1 - (4 - (2 - カルバミミドイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、

1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、

1 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、および

1 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素

からなる群から選択される化合物。

【請求項 18】

1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素とその互変異性体と薬学的に許容される塩と、からなる化合物。

【請求項 19】

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素とその互変異性体と薬学的に許容される塩と、からなる化合物。

【請求項 20】

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素とその互変異性体と薬学的に許容される塩と、からなる化合物。

【請求項 21】

1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ)

10

20

30

40

50

フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 -イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素とその互変異性体と薬学的に許容される塩と、からなる化合物。

【請求項 2 2】

請求項1 7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項1 8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項1 9に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。 10

【請求項 2 5】

請求項2 0に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項2 1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

本発明は、様々な疾患の治療に有用な新規のキナーゼ阻害剤およびモジュレータ化合物に関する。さらに具体的には、本発明は、当該の化合物、疾患の治療方法、および化合物の合成方法に関する。好ましくは、化合物は、C - A b 1、c - K i t、V E G F R、P D G F R、F l t - 3、c - M E T、H E R ファミリー、R a f キナーゼファミリー、およびその疾患多形体のキナーゼ活性の調節に有用である。

【0 0 0 2】

関連出願の相互参照

本願は、2006年10月11日出願の暫定出願第60/850834号に対して優先権を主張する。本願は、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

30

【0 0 0 3】

タンパク質キナーゼファミリーのいくつかのメンバーは、様々な増殖疾患および慢性骨髄増殖疾患と明らかに関連付けられており、従って、これらの疾患の治療に対する重要な標的となっている。本発明に関連のある増殖性疾患の一部は、癌、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、および網膜症を含む。これらの疾患の発病を引き起こす、または一因となることを示されているキナーゼの重要な例は、C - A b 1 キナーゼおよび発癌融合タンパク質 b c r - A b 1 キナーゼ、c - K i t キナーゼ、c - M E T、H E R ファミリー、P D G F 受容体キナーゼ、V E G F 受容体キナーゼ、F l t - 3 キナーゼ、およびR a f キナーゼファミリーを含む。

【0 0 0 4】

40

C - A b 1 キナーゼは、細胞シグナル変換に関する重要な非受容体チロシンキナーゼである。この遍在的に発現されるキナーゼ（成長因子、酸化的ストレス、インテグリン刺激、および電離放射線を含む、上流のシグナル伝達因子によって活性化後）は、細胞原形質膜、細胞核、およびアクチン細胞骨格を含む他の細胞内コンパートメントに局在化する（Van Etten, Trends Cell Biol. (1999) 9; 179）。A b 1 - 1 A およびA b 1 - 1 B のA b 1 キナーゼの2つの正常アイソフィームがある。c - A b 1 キナーゼのN末端の半分は、キナーゼドメイン触媒活性の自動阻害にとって重要である（Pluk et al., Cell (2002) 108: 247）。この自動阻害の機構の側面の詳細は、最近明らかにされている（Nagar et al., Cell (2003) 112: 859）。A b 1 - 1 B のN - 末端ミリストイルアミノ酸残基は 50

、キナーゼドメインのCロープにおける、螺旋から形成される疎水ポケットを分子内に占めることが示されている。かかる分子内結合は、キナーゼドメインへのSH2ドメインおよびSH3ドメインの分子内結合に対する新規の結合領域を誘発し、それによって、キナーゼの触媒活性をゆがめ、阻害する。したがって、キナーゼ活性の複雑な分子内の負の調節は、c-Ab1キナーゼのこれらのN末端領域によって、もたらされる。c-Ab1の異常な無調節型は、フィラデルフィア染色体と称する、染色体の転移事象から形成される(P.C. Nowell et al., Science (1960) 132: 1497; J.D. Rowley, Nature (1973) 243: 290)。この異常な染色体転移は、Ab1キナーゼ遺伝子と切断点クラスター領域(BCR)遺伝子との間で異常遺伝子融合をもたらし、従って、bcr-Ab1と称する異常タンパク質をコード化する(G.Q. Daley et al., Science (1990) 247: 824; M.L. Gishizky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1993) 90: 3755; S. Li et al., J. Exp. Med. (1999) 189: 1399)。bcr-Ab1融合タンパク質は、調節ミリストイル化部位を含まず(B.Nagar et al., Cell (2003) 112: 859)、結果として、慢性骨髓性白血病(CML)を引き起こす癌タンパクとしての機能を果たす。CMLは、多能性造血幹細胞の悪性腫瘍である。bcr-Ab1のp210型は、CMLに罹患する患者の95%、および急性リンパ性白血病に罹患する患者の20%に認められる。p185型も開示されており、急性リンパ性白血病に罹患する患者の10%までのその原因として関連付けられている。

10

20

【0005】

報告されている小分子キナーゼ阻害剤の大部分は、3つの方法のうちの1つにおいて、結合することが示されている。報告されている阻害剤のほとんどは、活性部位のATP結合ドメインと相互作用し、そこに位置を占めるためにATPと競合することによって、効果を発揮する。他の阻害剤は、「DFG-in構造」ポケットとして知られるタンパク質の別個の疎水性領域に結合することを示し、さらに他の阻害剤は、ATPドメインおよび「DFG-in構造」ポケットの両方に結合することが示されている。Rafキナーゼの阻害剤に特有の例は、Lowinger et al., Current Pharmaceutical Design (2002) 8: 2269-2278、Dumas, J. et al., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2004) 7: 600-616、Dumas, J. et al., WO 2003068223 A1 (2003)、Dumas, J. et al., WO 9932455 A1 (1999)、およびWan, P.T.C., et al., Cell (2004) 116: 855-867に見ることができる。

30

【0006】

生理的に、キナーゼは、一般的の活性化／非活性化機構によって調整され、キナーゼタンパク質の特異的な活性化ループ配列は、スイッチ制御ポケットと称される同一のタンパク質上の特定のポケットに結合する(さらなる詳細については、WO 200380110049を参照)。かかる結合は、活性ループの特定のアミノ酸残基が、例えば、リン酸化、酸化、またはニトロシル化によって修飾される場合に生じる。スイッチポケットへの活性化ループの結合は、タンパク質の、その活性型への構造変化をもたらす(Huse, M. and Kurian, J. Cell (109) 275-282)。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の化合物は、過剰増殖性疾患、哺乳類癌、特にヒト癌の治療に有用であることは明らかであり、悪性、黒色腫、グリア芽腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、子宮頸癌、甲状腺癌、一次固体腫瘍の二次部位への転移、骨髄増殖性疾患、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、他の骨髄増殖性疾患、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、中皮腫、好酸球增多症候群、消化管間質腫瘍、結腸癌、様々な網膜症、すなわち、糖尿病

50

性網膜症を含む、失明をもたらす、過剰増殖によって特徴付けられる眼疾患、および加齢性黄斑変性症、関節リウマチ、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、ぜんそく、痛風性関節炎、敗血症、敗血症ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、毒素性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再かん流傷害、神経外傷、神経虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨吸收疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱、およびその組み合わせ、ならびに c - A b 1 キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体によって引き起こされる疾患、R a f キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体、c - K i t キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体、F l t - 3 キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体、V E G F R キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体、P D G F R キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体、c - M E T キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体によって引き起こされる疾患、ならびにH E R キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体によって引き起こされる疾患を含むが、これらに限定されない。
10

【課題を解決するための手段】

【0008】

以下の説明は、様々な化合物およびその部分を参照する。

【0009】

カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ
、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノロボラニル(n o r b o r a n y l)、ノル
ボレニル(n o r b o r e n y l)、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびビシク
ロ[2.2.2]オクテニルから得られる炭素環を意味する。
20

【0010】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

【0011】

アリールは、少なくとも1つの炭素環の環炭素原子間で共有される、非局在化された
電子(芳香性)によって特徴付けられる、単環系、または縮合された二環系を意味し、好
ましくは、アリール環は、フェニル、ナフチル、テトラヒドronアフチル、インデニル、お
よびインダニルから得られる。
30

【0012】

ヘテロアリールは、少なくとも1つの炭素環式または複素環式の窒素、酸素、または硫
黄を含む、環炭素またはヘテロ原子間で共有される、非局在化された電子(芳香性)によ
って特徴付けられる、単環系、または縮合された二環系を意味し、ヘテロアリール環は
、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチ
アゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリ
ル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニ
ル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベ
ンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサ
ゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベン
ゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ピ
ラゾロピリジニル、イミダゾロンピリジニル(im i d a z o l o n o p y r i m i d i
n y l)、チアゾロピリジニル、チアゾロンピリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサ
ゾロンピリジニル(o x a z o l o n o p y r i d i n y l)、イソオキサゾロピリジニ
ル、イソチアゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロ
ピリミジニル、イミダゾロンピリミジニル、チアゾロピリジミニル、チアゾロンピリミジ
ニル、オキサゾロピリジミニル(o x a z o l o n o p y r i d i m i n y l)、オキサゾ
ロンピリミジニル(o x a z o l o n o p y r i m i d i n y l)、イソオキサゾロピリミ
ジニル、イソチアゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロプリノニル(d
i h y d r o p u r i n o n y l)、ピロロピリミジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジ
ニル、
40

di h y d r o p u r i n o n y l)、ピロロピリミジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジ
ニル、
50

ニル、フタルイミジル、フタルイミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジンピリミジニル (pyridinopyrimidinyl)、ピリミジンピリミジニル (pyrimidinopyrimidinyl)、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルアジニル、ベンゾジオキシル、ベンゾイソチアゾリン-1,1,3-トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾオキサピニル、およびベンゾオキサゼピニル (benzoxazepinyl) から成る群から得られるが、これらに限定されない。

【0013】

ヘテロシクリルは、酸素、窒素、または硫黄から得られる炭素およびヘテロ原子を含み、環炭素またはヘテロ原子間で共有される、非局在化された電子(芳香性)が存在しない、単環を意味し、ヘテロシクリル環は、オキセタニル、アゼタジニル (azetadinyl)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxalinyl)、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、およびホモトロパニル (homotropanyl) を含むが、これらに限定されない。

【0014】

ポリアリールは、少なくとも1つの炭素環式の環炭素原子間で共有される、非局在化された電子(芳香性)によって特徴付けられる、2つ以上の単環系または縮合されたアリール二環系を意味し、そこに含まれる環は、任意にともに連結される。

【0015】

ポリヘテロアリールは、少なくとも1つの炭素環式または複素環式の窒素、酸素、または硫黄を含む、環炭素またはヘテロ原子間で共有される、非局在化された電子(芳香性)によって特徴付けられる、2つ以上の単環系または縮合された二環系を意味し、そこに含まれる環は、任意にともに連結され、ポリヘテロアリール系のうちの少なくとも1つの単環系または縮合された二環系は、上に広範に定義される、ヘテロアリールから得られ、他の環は、上に広範に定義される、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルのいずれかから得られる。

【0016】

ポリヘテロシクリルは、酸素、窒素、または硫黄から得られる炭素およびヘテロ原子を含む、2つ以上の単環系または縮合された二環系を意味し、環炭素またはヘテロ原子間で共有される、非局在化された電子(芳香性)が存在せず、そこに含まれる環は、任意に連結され、2つ以上の単環系または縮合された二環系を意味し、そこに含まれる環は、任意にともに結合され、ポリヘテロアリール系のうちの少なくとも1つの単環系または縮合された二環系は、上に広範に定義される、ヘテロシクリルから得られ、他の環は、上に広範に定義される、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルのいずれかから得られる。

【0017】

低級アルキルは、直鎖または分岐鎖C1-C6アルキルを意味する。

【0018】

部分に関連する際の、置換されるとは、さらなる置換基が部分上の任意の許容可能な位置への部分に結合され得る事実を意味する。

【0019】

塩という用語は、遊離酸のアルカリ金属塩を形成する、および遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される薬学的に許容可能な塩を包含する。塩の特性は、重大ではないが、薬学的に許容可能であることを条件とする。適した薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸である。適切な有機酸は、脂肪

10

20

30

40

50

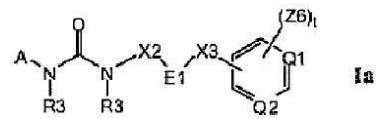
酸、脂環式、芳香族酸、アリール脂肪酸、ならびにカルボン酸およびスルホン酸を含むヘテロシクリルから選択され得、それらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシリ酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(バモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシリアルアミノスルホン酸、アルゲン酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトタル酸、およびガラクトロン酸である。本発明の遊離酸含有の化合物の適した薬学的に許容可能な塩は、金属塩および有機塩を含む。さらに好ましい金属塩は、適切なアルカリ金属(Ia族)塩、アルカリ土類金属(IIda族)塩、および他の生理学的に許容可能な金属を含むが、これらに限定されない。
10 このような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から作ることができる。好ましい有機塩は、第1級アミン、第2級アミン、第3級アミンおよび第4級アンモニウム塩から作ることができ、その一部は、トロメタミン、ジエチルアミン、テトラ-N-メチルアンモニウム、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタンノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインを含む。

【0020】

プロドラッグという用語は、生体内で活性体に戻る活性化合物の誘導体を意味する。例えば、活性薬物のカルボン酸型は、プロドラッグを作製するためにエステル化され得、該エステルは、その後、生体内で変換されて、カルボン酸型に戻る。確認のためには、Ettmayer et al. J. Med. Chem. 2004, 47(10), 2393-2404およびLorenzi et al. J. Pharm. Exp. Therapeutics, 2005, 883-8900を参照されたい。
20

1. 発明の第1の側面 化合物、方法、調製物、および付加物

本発明は、式Iaの化合物を含み、



【0021】

式中、Q1およびQ2はそれぞれ、個別におよび独立して、NおよびC-Z6から成る群から選択されるが、Q1およびQ2の両方が、同時にC-Z6となることはないことを条件とし、
30

E1は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、およびナフチルから成る群から選択され、該E1環は、1つ以上のR16部分で置換され、該E1環は、1つ以上のR18部分で置換され、
40

Aは、フェニル、C3-C8カルボシクリル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびG4から成る群から選択され、

G1は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、およびピリミジニルから成る群から得られるヘテロアリールであり、

G2は、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリ
50

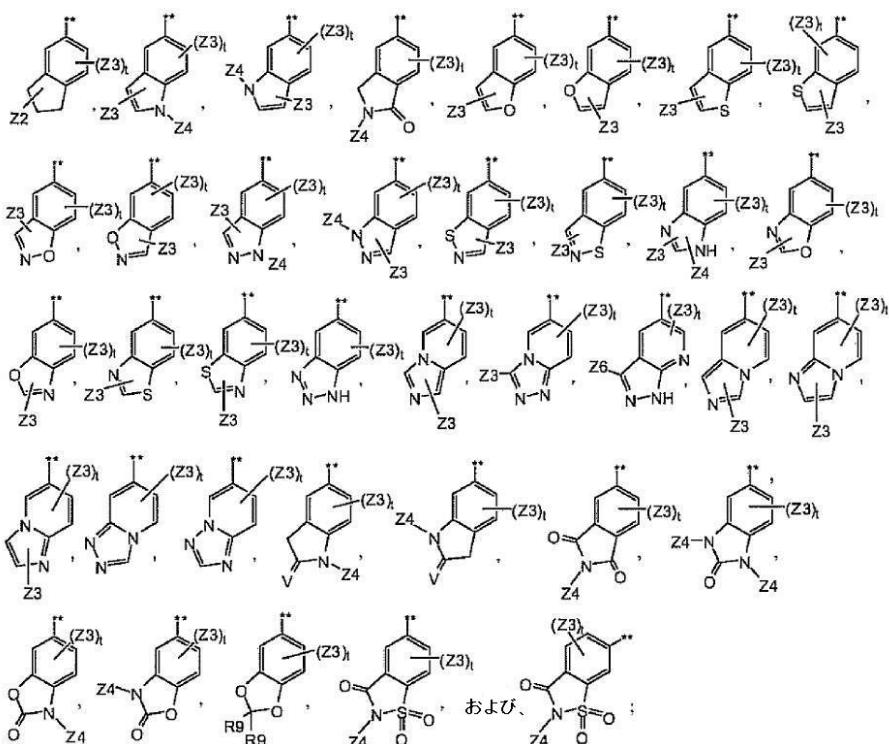
ル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロンピリジニル (*i m i d a z o l o n o p y r i m i d i n y l*)、チアゾロピリジニル、チアゾロンピリジニル (*t h i a z o l o n o p y r i d i n y l*)、オキサゾロピリジニル、オキサゾロンピリジニル (*o x a z o l o n o p y r i d i n y l*)、イソオキサゾロピリジニル、イソチアゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロンピリミジニル (*i m i d a z o l o n o p y r i m i d i n y l*)、チアゾロピリジミニル、チアゾロンピリミジニル (*t h i a z o l o n o p y r i m i d i n y l*)、オキサゾロピリジミニル (*o x a z o l o n o p y r i d i m i n y l*)、オキサゾロンピリミジニル (*o x a z o l o n o p y r i m i d i n y l*)、イソオキサゾロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロブリノニル (*d i h y d r o p u r i n o n y l*)、ピロロピリミジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、フタルイミジル、フタルイミジニル、ピラジニルピリジニル、ピリジンピリミジニル (*p y r i d i n o p y r i m i d i n y l*)、ピリミジンピリミジニル (*p y r i m i d i n o p y r i m i d i n y l*)、シンノリニル、キノキサリニル、キナザリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタルアジニル、ベンゾジオキシル、ベンゾイソチアゾリン-1,1,3-トリオニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾアゼビニル、ベンゾジアゼビニル、ベンゾオキサピニル、およびベンゾオキサゼビニル (*b e n z o x a z e p i n y l*) から成る群から得られる縮合二環式ヘテロアリールであり、

G 3 は、ピリジルピリジミニル、ピリミジニルピリミジニル、オキサゾリルピリミジニル、チアゾリルピリミジニル、イミダゾリルピリミジニル、イソオキサゾリルピリミジニル、イソチアゾリルピリミジニル、ピラゾリルピリミジニル、トリアゾリルピリミジニル、オキサジアゾイルピリミジニル、チアジアゾイルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、およびチオモルホリニルピリミジニルから成る群から得られる非縮合二環式ヘテロアリールであり、

G 4 は、オキセタニル、アゼタジニル (*a z e t a d i n y l*)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル (*i m i d a z o l o n y l*)、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (*d i o x a l i n y l*)、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホニルS-オキシド、チオモルホニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼビニル、オキセビニル、ジアゼビニル、トロパニル、およびホモトロパニル (*h o m o t r o p a n y l*) から成る群から得られるヘテロシクリルであり、

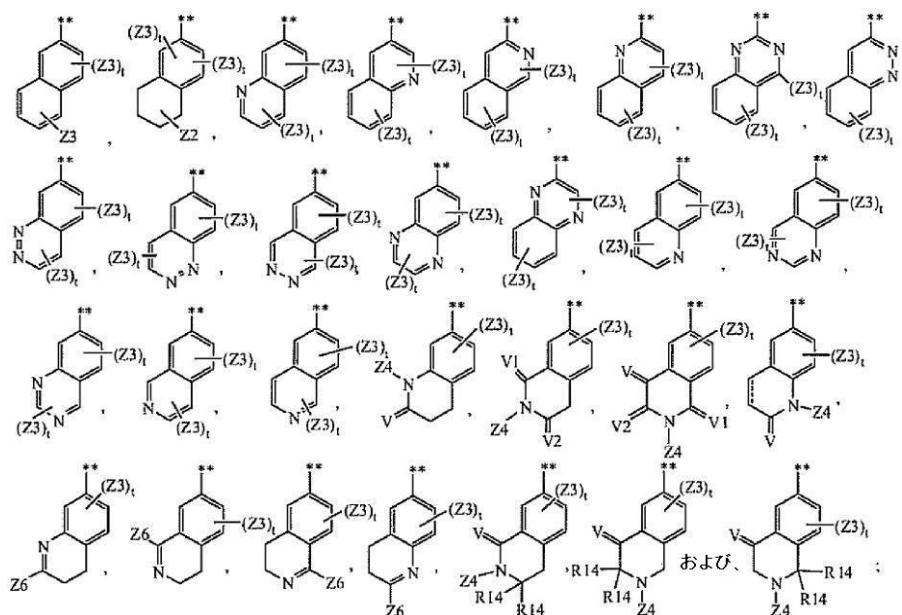
該 A 環は、1つのA 1部分で任意の置換可能な位置で置換され、A 1は、A 2、A 3、およびA 4から成る群から選択され、

A 2は、



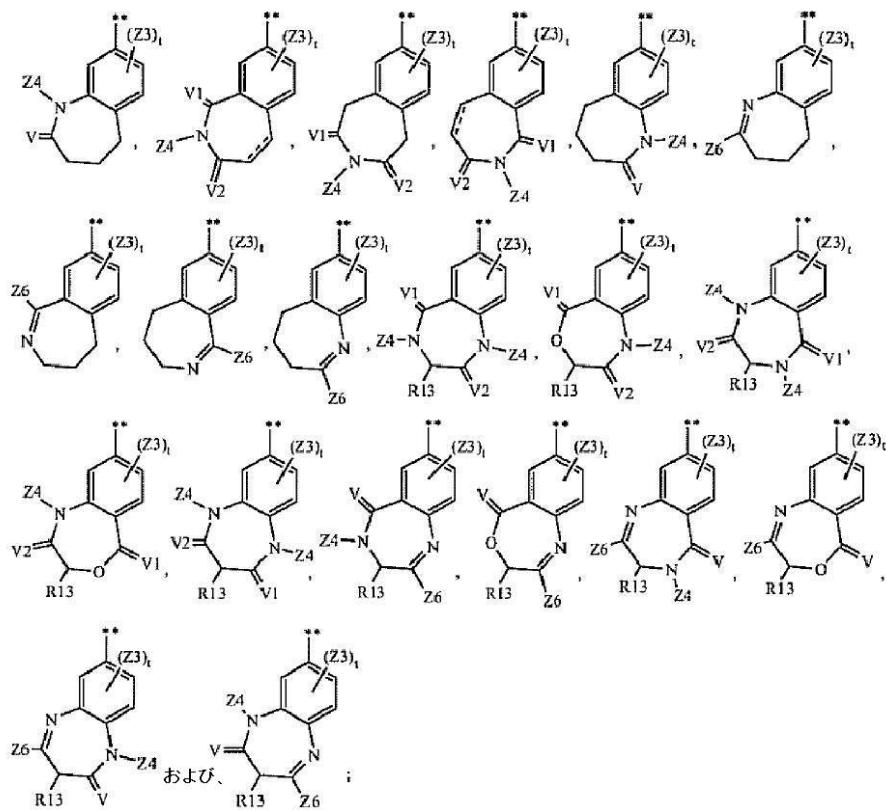
から成る群から選択され、

A 3 は、



から成る群から選択され、

A 4 は、



から成る群から選択され、

記号（＊＊）は、式 I a の A 環への結合点であり、

----は、飽和、あるいは不飽和結合のいずれかを示し、

該 A 環は、1つ以上のR2部分で任意に置換され、

X2は、C1-C6アルキル、C2-C6分岐アルキル、および直接結合から成る群から選択され、E1は、式IaのNR3基に直接連結され、

X3は、-C(=O)-、-O-、-O-(CH₂)_n-、-S-(CH₂)_n、-NR3-(CH₂)_n-、-O-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-NR3-、-N(R3)-(CH₂)_q-N(R3)-、-(CH₂)_n-N(R4)-C(=O)-、-(CH₂)_n-N(R4)-C(=O)(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-C(=O)N(R4)-、-(CH₂)_p-、C2-C5アルケニル、C2-C5アルキニル、およびC3-C6シクロアルキルから成る群から選択され、X3の-(CH₂)_n-、-(CH₂)_q、-(CH₂)_p-、C2-C5アルケニル、およびC2-C5アルキニル部分の炭素原子は、1つ以上のC1-C6アルキルでさらに置換されることが可能であり、

V、V1、およびV2はそれぞれ、独立して、OおよびH₂から成る群からそれぞれ選択され、

それぞれのZ2は、独立して、および個別に、水素、アリール、C1-C6アルキル、C3-C8カルボシクリル、ヒドロキシリル、ヒドロキシC1-C6アルキル-、シアノ、(R3)₂N-、(R4)₂N-、(R4)₂NC1-C6アルキル-、(R4)₂NC2-C6アルキルO(CH₂)_n-、(R3)₂NC(O)-、(R4)₂NC(O)-、(R4)₂NC(O)C1-C6アルキル-、カルボキシリル、カルボキシC1-C6アルキル、C1-C6アルコキ

シカルボニル - 、 C 1 - C 6 アルコキシカルボニル、 C 1 - C 6 アルキル - 、 (R 3)₂
 NSO₂ - 、 (R 4)₂ NSO₂ - 、 - SO₂R 5、 - SO₂R 8、 - (CH₂)_nN(R 4)C(O)R 8、 - C(O)R 8、 = O、 = NOH、 = N(OR 6)、 - (CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_nG 4、 - (CH₂)_nO(CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_nO(CH₂)_nG 4、 - (CH₂)_nN(R 3)(CH₂)_n-アリール、 - (CH₂)_nNR 3(CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_nNR 3(CH₂)_nG 4、 (CH₂)_nNHC(O)NHS(O)₂R 8、 - (CH₂)_nNHS(O)₂NHC(O)R 8、 - C(O)NHS(O)₂R 8、 - (CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_nR 5、 - (CH₂)_nNHS(O)₂R 5、 - (CH₂)_nC(O)NH(CH₂)_qR 5、 - (CH₂)_nC(O)R 5、 - (CH₂)_nOOC(O)R 5、 および - (CH₂)_nR 5 から成る群から選択され、 10

Z 2 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれの Z 3 は、独立して、あるいは単独に、 H、 C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、 C 3 - C 8 カルボシクリル、ハロゲン、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロ C 1 - C 6 アルキル、シアノ、ヒドロキシリ、メトキシ、オキソ、 (R 3)₂NC(O) - 、 (R 4)₂NC(O) - 、 - N(R 4)C(O)R 8、 (R 3)₂NSO₂ - 、 (R 4)₂NSO₂ - 、 - N(R 4)SO₂R 5、 - N(R 4)SO₂R 8、 - (CH₂)_nN(R 3)₂、 - (CH₂)_nN(R 4)₂、 - O(CH₂)_qN(R 4)₂、 - O(CH₂)_qO-C 1 - C 6 アルキル、 - N(R 3)(CH₂)_qO-C 1 - C 6 アルキル、 - N(R 3)(CH₂)_qN(R 4)₂、 - O(CH₂)_qR 5、 - N(R 3)(CH₂)_qR 5、 - C(O)R 5、 - C(O)R 8、 - R 5、 およびニトロから成る群から選択され、 20

Z 3 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれの Z 4 は、独立して、および個別に、 H、 C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 6 アルキル、 (R 4)₂N - C 2 - C 6 アルキル - 、 (R 4)₂N - C 2 - C 6 アルキル N(R 4) - C 2 - C 6 アルキル - 、 (R 4)₂N - C 1 - C 6 アルキル - 、 カルボキシ C 1 - C 6 アルキル - 、 C 1 - C 6 アルコキシカルボニル、 C 1 - C 6 アルキル - 、 - C 2 - C 6 アルキル N(R 4)C(O)R 8、 R 8 - C(=NR 3) - 、 - SO₂R 8、 - COR 8、 - (CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_nG 4、 - (CH₂)_qO(CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_qO(CH₂)_nG 4、 - (CH₂)_qNR 3(CH₂)_nG 1、 - (CH₂)_qNR 3(CH₂)_nG 4、 - (CH₂)_qNHC(O)(CH₂)_nR 5、 - (CH₂)_qC(O)NH(CH₂)_qR 5、 - (CH₂)_qC(O)R 5、 - (CH₂)_qOOC(O)R 5、 - (CH₂)_qR 5、 - (CH₂)_qNR 4(CH₂)_qR 5、 および - (CH₂)_qO(CH₂)_qR 5 から成る群から選択され、 40

Z 4 がアルキルまたはアルキレン部分を含む場合には、かかる部分は、1つ以上の C 1 - C 6 アルキルでさらに置換されることが可能であり、

それぞれの Z 6 は、独立して、および個別に、 H、 C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、ヒドロキシリ、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 - C 6 分岐アルキル - 、 C 1 - C 6 アルコキシ、 C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキル - 、 C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 6 分岐アルキル - 、 分岐 C 2 - C 6 アルコキシ - 、 C 1 - C 6 ア 50

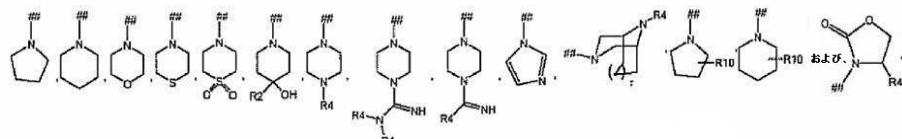
ルキルチオ - 、 (R₃)₂N - 、 - N(R₃)COR₈ 、 (R₄)₂N - 、 - R₅ 、 - N(R₄)C(O)R₈ 、 - N(R₃)SO₂R₆ 、 - C(O)N(R₃)₂ 、 - C(O)N(R₄)₂ 、 - C(O)R₅ 、 - SO₂NHR₄ 、 ハロゲン、 アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC1-C6アルキル、 シアノ、 アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC1-C6アルコキシ、 - O(CH₂)_qN(R₄)₂ 、 - N(R₃)(CH₂)_qN(R₄)₂ 、 - O(CH₂)_qO-C1-C6アルキル、 - O(CH₂)_qN(R₄)₂ 、 - N(R₃)(CH₂)_qO-DC1-C6アルキル、 - N(R₃)(CH₂)_qN(R₄)₂ 、 - O(CH₂)_qR₅ 、 および - N(R₃)(CH₂)_qR₅ 、 - (NR₃)rR₁₇ 、 - (O)rR₁₇ 、 - (S)rR₁₇ 、 - (CH₂)_nR₁₇ 、 - (CH₂)_nG1 、 - (CH₂)_nG4 、 - (CH₂)_qO(CH₂)_nG1 、 - (CH₂)_qO(CH₂)_nG4 、 - (CH₂)_qN(R₃)(CH₂)_nG1 、 および - (CH₂)_qNR₃(CH₂)_nG4 から成る群から選択され、

それぞれのR₂は、 Z₃-置換アリール、 Z₃-置換G1、 Z₃-置換G4、 C1-C6アルキル、 分岐C3-C8アルキル、 R19置換C3-C8カルボシクリル、 ヒドロキシリルC1-C6アルキル、 ヒドロキシリル分岐C3-C6アルキル - 、 ヒドロキシリル置換C3-C8カルボシクリル - 、 シアノC1-C6アルキル - 、 シアノ置換された分岐C3-C6アルキル、 シアノ置換C3-C8カルボシクリル、 (R₄)₂NC(O)C1-C6アルキル - 、 (R₄)₂NC(O)置換された分岐C3-C6アルキル - 、 (R₄)₂NC(O)置換C3-C8カルボシクリル - 、 アルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC1-C6アルキル、 ハロゲン、 シアノ、 C1-C6アルコキシ、 およびアルキルが完全にまたは部分的にフッ素化されるフルオロC1-C6アルコキシから成る群から選択され、

それぞれのR₃は、 独立して、 および個別に、 H、 C1-C6アルキル、 分岐C3-C7アルキル、 C3-C7シクロアルキル、 およびZ₃-置換フェニルから成る群から選択され、

それぞれのR₄は、 独立して、 あるいは単独に、 H、 C1-C6アルキル、 ヒドロキシリルC1-C6アルキル - 、 ジヒドロキシリルC1-C6アルキル - 、 C1-C6アルコキシリルC1-C6アルキル - 、 分岐C3-C7アルキル - 、 分岐ヒドロキシリルC1-C6アルキル - 、 分岐C1-C6アルコキシリルC1-C6アルキル - 、 分岐ジヒドロキシリルC2-C6アルキル - 、 - (CH₂)_pN(R₇)₂ 、 - (CH₂)_pR₅ 、 - (CH₂)_pC(O)N(R₇)₂ 、 - (CH₂)_nC(O)R₅ 、 - (CH₂)_nC(O)OR₃ 、 C3-C8カルボシクリル、 ヒドロキシリル置換C3-C8カルボシクリル - 、 アルコキシリル置換C3-C8カルボシクリル - 、 ジヒドロキシリル置換C3-C8カルボシクリル - 、 および - (CH₂)_nR₁₇ から成る群から選択され、

それぞれのR₅は、 独立して、 および個別に、



から成る群から選択され、

記号(# #)は、 該R₅部分の結合点であり、

それぞれのR₆は、 独立して、 および個別に、 C1-C6アルキル、 分岐C3-C7アルキル、 C3-C8カルボシクリル、 フェニル、 G1、 およびG4から成る群から選択され、

10

20

30

40

50

それぞれの R 7 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル - 、ジヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル - 、C 2 - C 6 アルコキシ C 2 - C 6 アルキル - 、分岐 C 3 - C 7 アルキル - 、分岐ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル - 、分岐 C 2 - C 6 アルコキシ C 2 - C 6 アルキル - 、分岐ジヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル - 、
- (CH₂)_q R 5 、- (CH₂)_nC(O)R 5 、- (CH₂)_nC(O)OR 3 、C 3 - C 8 カルボシクリル、ヒドロキシル置換 C 3 - C 8 カルボシクリル - 、アルコキシ置換 C 3 - C 8 カルボシクリル - 、ジヒドロキシ置換 C 3 - C 8 カルボシクリル、および - (CH₂)_nR 17 から成る群から選択され、

10

それぞれの R 8 は、独立して、および個別に、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化されるフルオロ C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、Z 3 - 置換フェニル - 、Z 3 - 置換フェニル C 1 - C 6 アルキル - 、Z 3 - 置換 G 1 - 、Z 3 - 置換 G 1 - C 1 - C 6 アルキル - 、Z 2 - 置換 G 4 - 、Z 2 - 置換 G 4 - C 1 - C 6 アルキル - 、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、N(R 3)₂、N(R 4)₂、および R 5 から成る群から選択され、

それぞれの R 9 は、独立して、および個別に、H、F、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 7 シクロアルキル、フェニル、フェニル - C 1 - C 6 アルキル - 、- (CH₂)_nG 1 、および - (CH₂)_nG 4 から成る群から選択され、

20

それぞれの R 10 は、独立して、および個別に、CO₂H、CO₂C 1 - C 6 アルキル、- C(O)N(R 4)₂、OH、C 1 - C 6 アルコキシ、および - N(R 4)₂ から成る群から選択され、

それぞれの R 13 は、独立して、および個別に、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、カルボシクリル、ヒドロキシ C 2 - C 7 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ C 2 - C 7 アルキル - 、(R 4)₂NC(O) - 、(R 4)₂NC(O)C 1 - C 6 アルキル - 、カルボキシ C 1 - C 6 アルキル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル、C 1 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂N - C 2 - C 6 アルキル - 、(R 4)₂N - C 2 - C 6 アルキル N(R 4)(CH₂)_q - 、R 5 - C 2 - C 6 アルキル N(R 4)(CH₂)_q - 、(R 4)₂N - C 2 - C 6 アルキル O(CH₂)_q - 、R 5 - C 2 - C 6 アルキル - O(CH₂)_q、- (CH₂)_qN(R 4)C(O)R 8 、アリール、アリール C 1 - C 6 アルキル、アリールオキシ C 2 - C 6 アルキル - 、アリールアミノ C 2 - C 6 アルキル - 、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル C 1 - C 6 アルキル - 、- C 2 - C 6 アルキル N(R 4)C(O)R 8 、R 8 - C(=N)R 3 - 、- SO₂R 8 、- COR 8 、- (CH₂)_nG 1 、- (CH₂)_n- G 4 、- (CH₂)_nO(CH₂)_nG 1 、- (CH₂)_nO(CH₂)_nG 4 、- (CH₂)_nN(R 3)(CH₂)_nG 1 、および (CH₂)_nN(R 3)(CH₂)_nG 4 から成る群から選択され、

30

それぞれの R 14 は独立して、H、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 6 アルキル、および C 3 - C 8 カルボシクリルから成る群からそれぞれ選択され、

40

それぞれの R 16 は、独立して、および個別に、C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 3 - C 7 アルキル、C 3 - C 8 カルボシクリル、ハロゲン、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロ C 1 - C 6 アルキル、シアノ、ヒドロキシル、C 1 - C 6 アルコキシ、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化され得るフルオロ C 1 - C 6 アルコキシ、- N(R 3)₂、- N(R 4)₂、およびニトロから成る群から選択され、

それぞれの R 17 は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル

50

、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキセタニル、アゼタジニル(azetadinyl)、テトラヒドロフラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル(dioxalanyl)、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、ピロリジニル、およびピペリジニルを含む群から得られ、

R 17 は、1つ以上のZ2、Z3、またはZ4部分でさらに置換され得、

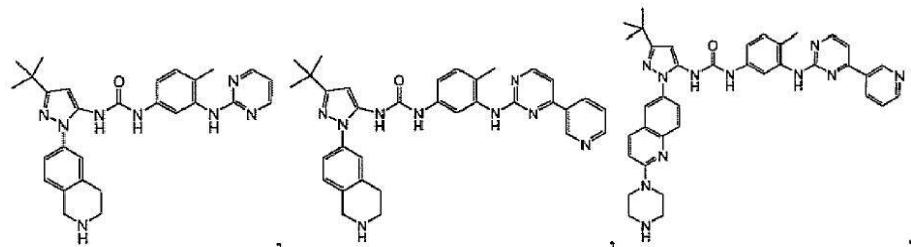
R 18 は、独立して、および個別に、水素、C1-C6アルキル、分岐C3-C7アルキル、C3-C8カルボシクリル、ハロゲン、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化されるフルオロC1-C6アルキル、シアノ、ヒドロキシリ、C1-C6アルコキシ、アルキル部分が部分的にまたは完全にフッ素化されるフルオロC1-C6アルコキシ、-N(R3)2、-N(R4)2、C2-C3アルキニル、およびニトロから成る群から選択され、

R 19 は、HまたはC1-C6アルキルであり、

2つのR3またはR4部分は、独立して、および個別に、C1-C6アルキルおよび分岐C3-C6アルキル、ヒドロキシアルキル、ならびにアルコキシアルキルから成る群から得られ、同一の窒素原子に結合され、該部分は、C3-C7ヘテロシクリル環を形成するために環化することが可能であり、

nは0~6であり、pは1~4であり、qは2~6であり、rは0または1であり、tは1~3であり、vは1または2であるが、

式Iaの化合物は、

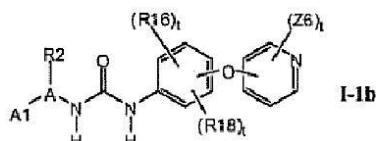


であり得ないことを条件とする。

【0022】

1.1 好ましいAおよびX2-E1部分を例示する式Iaの化合物

式Iaの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-1bの構造を有し、



A環は、ピラゾリルである。

【0023】

1.1.1 好ましいA1部分を例示する式I-1bの化合物

式I-1bの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-1cの構造を有す

10

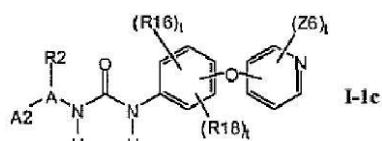
20

30

40

50

る。

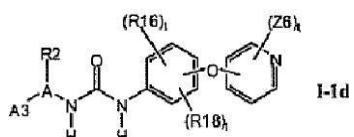


【 0 0 2 4 】

1 . 1 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 b の化合物

式 I - 1 b の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 d の構造を有する。

10

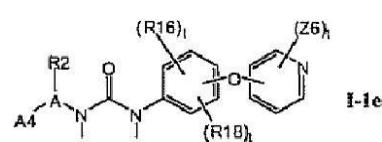


【 0 0 2 5 】

1 . 1 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 b の化合物

式 I - 1 b の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 e の構造を有する。

20

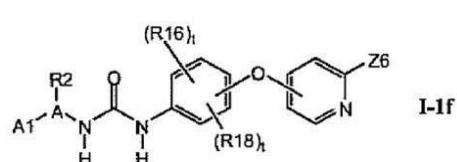


【 0 0 2 6 】

1 . 1 . 4 第 1 . 1 項のさらに好ましい化合物

第 1 . 1 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - I f の構造を有する。

30

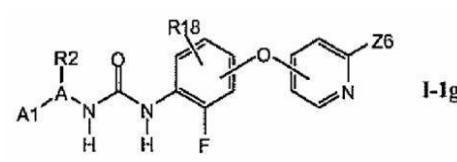


【 0 0 2 7 】

1 . 1 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 1 . 4 項の化合物

第 1 . 1 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - I g の構造を有する。

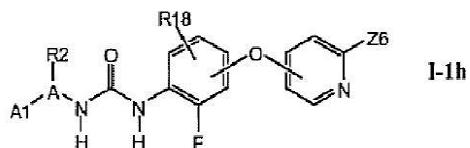
40



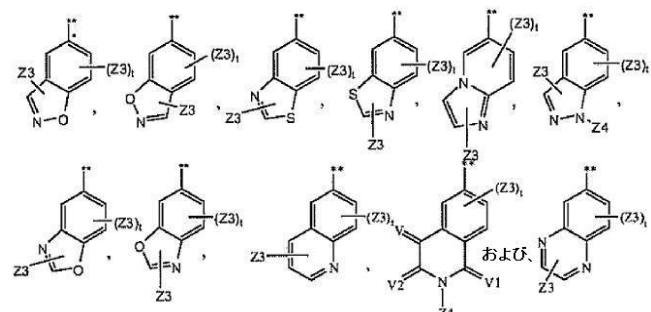
【 0 0 2 8 】

1 . 1 . 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1 . 1 . 5 項の化合物

第 1 . 1 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - I h の構造を有し、



A 1 は、



10

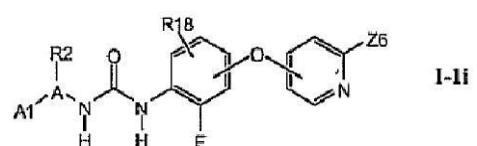
から成る群から選択される。

【 0 0 2 9 】

1 . 1 . 7 さらに好ましい Z 6 部分を有する第 1 . 1 . 5 項の化合物

第 1 . 1 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 i の構造を有し、

20



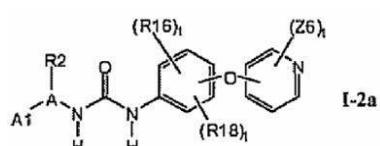
Z 6 は、 - C (O) N H R 4 、 - N H R 4 、または R 1 9 置換ピラゾールである。

【 0 0 3 0 】

1 . 2 好ましい A および X 2 - E 1 部分を例示する式 I a の化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 a の構造を有し、

30



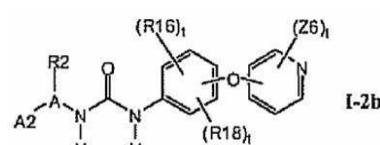
A 環は、イソオキサゾリルである。

【 0 0 3 1 】

1 . 2 . 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 2 a の化合物

式 I - 2 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 b の構造を有する。

40

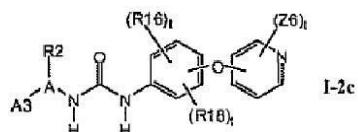


【 0 0 3 2 】

1 . 2 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 2 a の化合物

式 I - 2 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 c の構造を有する。

50

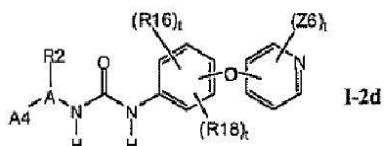


【 0 0 3 3 】

1 . 2 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 2 a の化合物

式 I - 2 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 d の構造を有する。

10

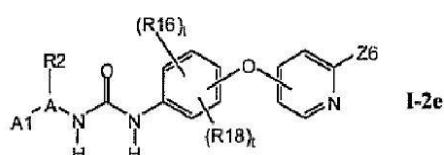


【 0 0 3 4 】

1 . 2 . 4 第 1 . 2 項のさらに好ましい化合物

第 1 . 2 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 e の構造を有する。

20

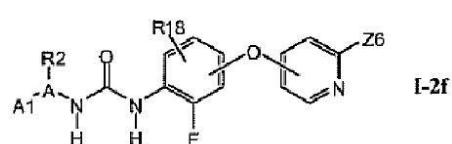


【 0 0 3 5 】

1 . 2 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 2 . 4 項の化合物

第 1 . 2 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 f の構造を有する。

30

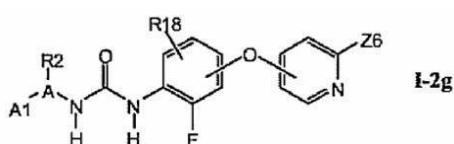


【 0 0 3 6 】

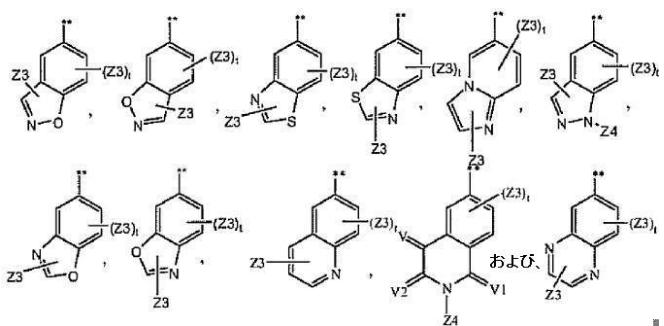
1 . 2 . 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1 . 2 . 5 項の化合物

第 1 . 2 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 g の構造を有し、

40



A 1 は、



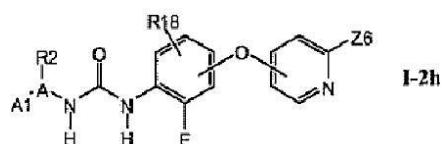
から成る群から選択される。

10

【 0 0 3 7 】

1 . 2 . 7 さらに好ましい Z 6 部分を有する第 1 . 2 . 5 項の化合物

第 1 . 2 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 2 h の構造を有し、



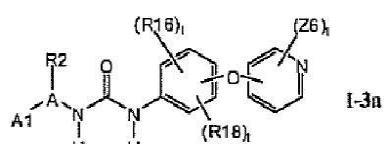
20

Z 6 は、-C(O)NHR4、-NHR4、またはR19置換ピラゾールである。

【 0 0 3 8 】

1 . 3 好ましい A および X 2 - E 1 部分を例示する式 I a の化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 a の構造を有し、



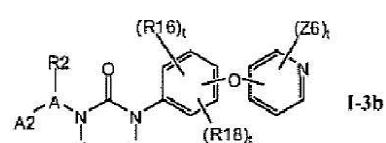
30

A 環は、チエニルである。

【 0 0 3 9 】

1 . 3 . 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 3 a の化合物

式 I - 3 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 b の構造を有する。

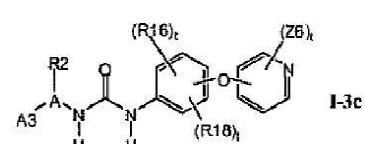


40

【 0 0 4 0 】

1 . 3 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I x の化合物

式 I - 3 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 c の構造を有する。

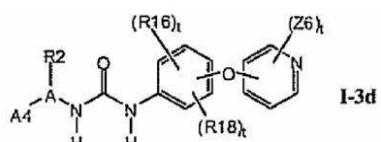


【 0 0 4 1 】

50

1. 3. 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 3 a の化合物

式 I - 3 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 d の構造を有する。

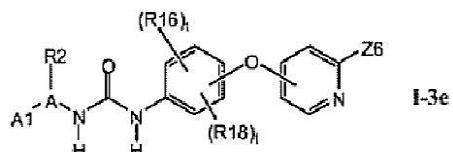


【 0 0 4 2 】

1. 3. 4 第 1. 3 項のさらに好ましい化合物

10

第 1. 3 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 e の構造を有する。

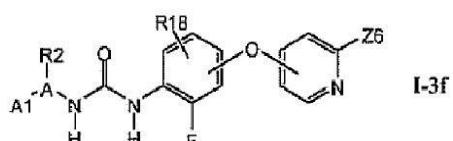


【 0 0 4 3 】

1. 3. 5 好ましい R 16 部分を有する第 1. 3. 4 項の化合物

20

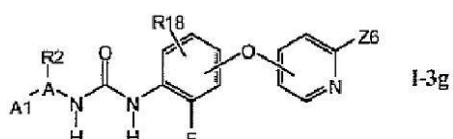
第 1. 3. 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 f の構造を有する。



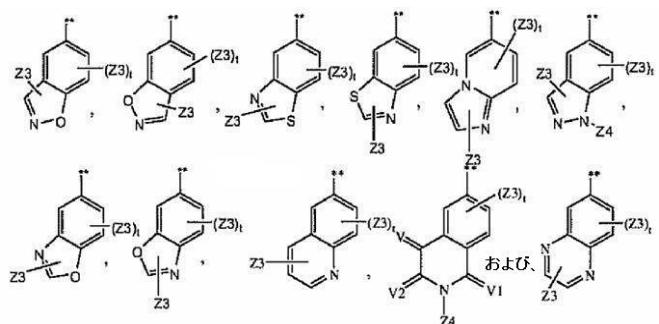
【 0 0 4 4 】

1. 3. 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1. 3. 5 項の化合物

第 1. 3. 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 3 g の構造を有し、



A 1 は、



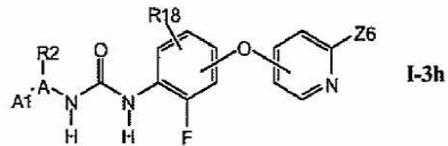
から成る群から選択される。

【 0 0 4 5 】

1. 3. 7 さらに好ましい Z 6 部分を有する第 1. 3. 5 項の化合物

50

第1.3.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-3hの構造を有し、

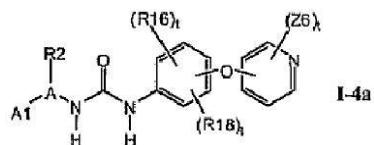


Z6は、-C(O)NHR4、-NHR4、またはR19置換ピラゾールである。

【0046】

1.4 好ましいAおよびX2-E1部分を例示する式Iaの化合物

式Iaの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-4aの構造を有し、

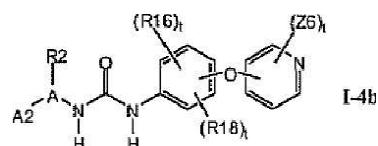


A環は、フリルである。

【0047】

1.4.1 好ましいA1部分を例示する式Iiiの化合物

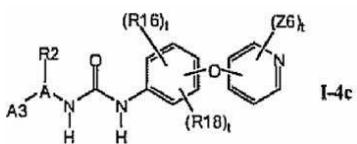
式I-4aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-4bの構造を有する。



【0048】

1.4.2 好ましいA1部分を例示する式Iiiの化合物

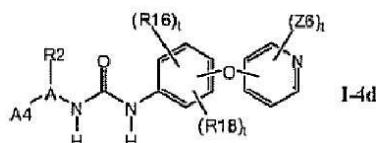
式I-4a化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-4cの構造を有する。



【0049】

1.4.3 好ましいA1部分を例示する式Imの化合物

式I-4aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-4dの構造を有する。



【0050】

1.4.4 第1.4項のさらに好ましい化合物

第1.4項の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-4eの構造を有する。

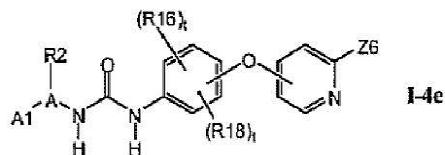
10

20

30

40

50

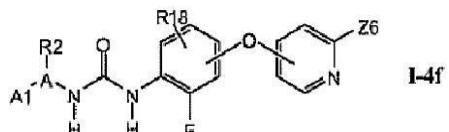


【 0 0 5 1 】

1 . 4 . 5 好ましいR 1 6 部分を有する第1 . 4 . 4 項の化合物

第1 . 4 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 4 f の構造を有する。

10

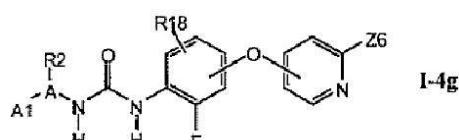


【 0 0 5 2 】

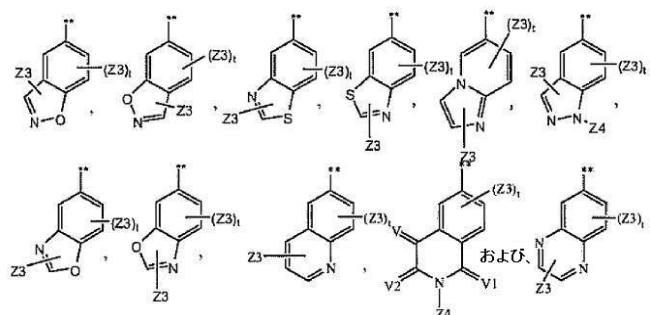
1 . 4 . 6 さらに好ましいA 1 部分を有する第1 . 4 . 5 項の化合物

第1 . 4 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 4 g の構造を有し、

20



A 1 は、



30

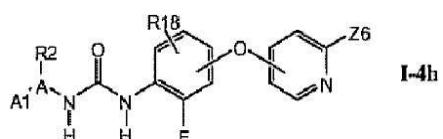
から成る群から選択される。

【 0 0 5 3 】

1 . 4 . 7 さらに好ましいZ 6 部分を有する第1 . 4 . 5 項の化合物

第1 . 4 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 4 h の構造を有し、

40



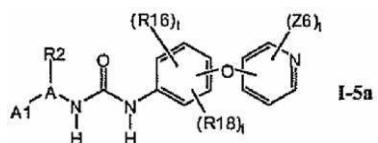
Z 6 は、-C(O)NHR4、-NH₂R4、またはR19置換ピラゾールである。

【 0 0 5 4 】

1 . 5 好ましいAおよびX 2 - E 1 部分を例示する式I a の化合物

式I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 5 a の構造を有し、

50

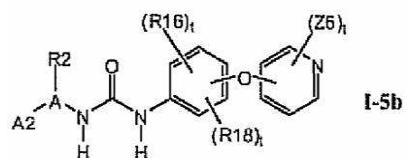


A環は、ピロリルである。

【0055】

1.5.1 好ましいA1部分を例示する式I-5aの化合物

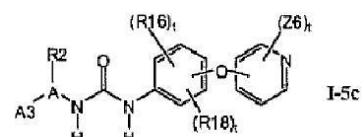
式I-5aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5bの構造を有する。 10



【0056】

1.5.2 好ましいA1部分を例示する式I-5aの化合物

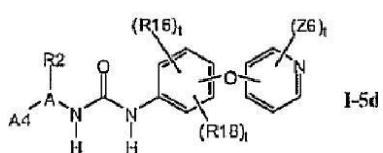
式I-5aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5cの構造を有する。 20



【0057】

1.5.3 好ましいA1部分を例示する式I-5aの化合物

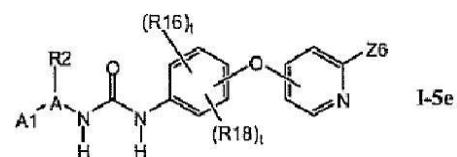
式I-5aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5dの構造を有する。 30



【0058】

1.5.4 第1.5項のさらに好ましい化合物

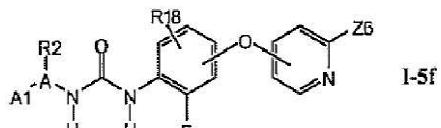
第1.5項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5eの構造を有する。 40



【0059】

1.5.5 好ましいR16部分を有する第1.5.4項の化合物

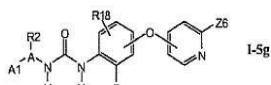
第1.5.4項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5fの構造を有する。 50



〔 0 0 6 0 〕

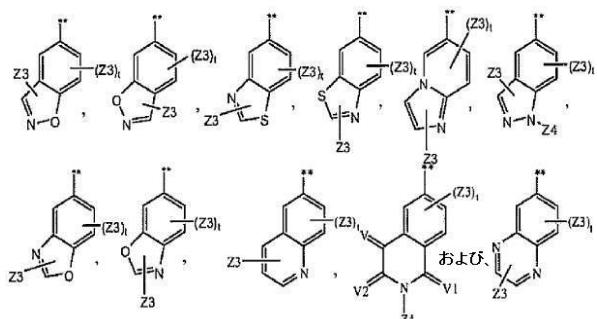
1.5.6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1.5.5 項の化合物

第 1 . 5 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 5 g の構造を有し、



10

A 1 は、



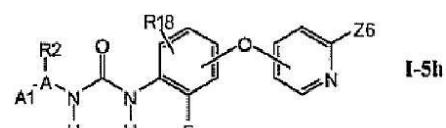
20

から成る群から選択される。

[0 0 6 1]

1.5.7 さらに好ましいZ 6部分を有する第1.5.5項の化合物

第1.5.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-5hの構造を有し、



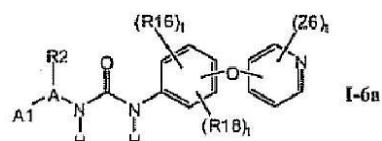
30

Z_6 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{R}_4$ 、 $-\text{NHR}_4$ 、または $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ 置換ピラゾールである。

[0 0 6 2]

1.6 好ましいAおよびX₂-E₁部分を例示する式I-aの化合物

式 I-a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I-6a の構造を有し、



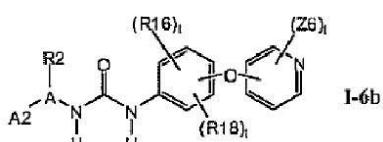
40

A環は、イミダゾリルである。

【 0 0 6 3 】

1. 6. 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 6 a の化合物

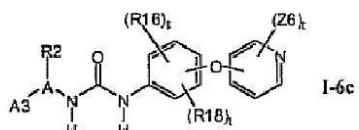
式 I - 6 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 b の構造を有する。



【 0 0 6 4 】

1 . 6 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 6 a の化合物

式 I - 6 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 c の構造を有する。

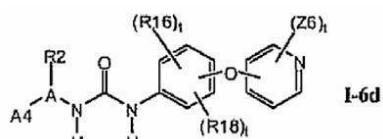


10

【 0 0 6 5 】

1 . 6 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 6 a の化合物

式 I - 6 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 d の構造を有する。

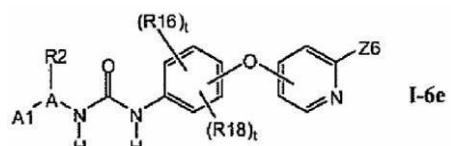


20

【 0 0 6 6 】

1 . 6 . 4 第 1 . 6 項のさらに好ましい化合物

第 1 . 6 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 e の構造を有する。

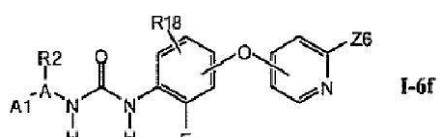


30

【 0 0 6 7 】

1 . 6 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 6 . 4 項の化合物

第 1 . 6 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 f の構造を有する。

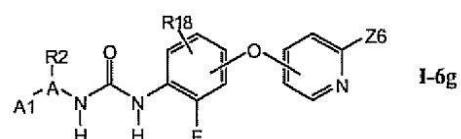


40

【 0 0 6 8 】

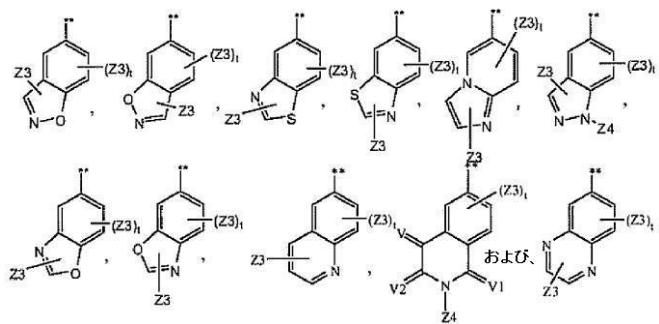
1 . 6 . 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1 . 6 . 5 項の化合物

第 1 . 6 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 6 g の構造を有し、



50

A 1 は、



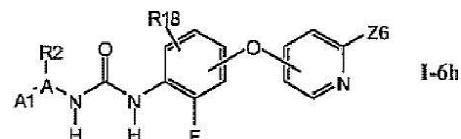
10

から成る群から選択される。

【0069】

1 . 6 . 7 より好ましいZ 6 部分を有する第1 . 6 . 5 項の化合物

第1 . 6 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 6 h の構造を有し、



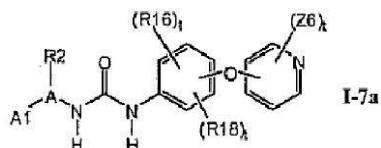
20

Z 6 は、-C(=O)NR4、-NHR4、またはR19置換ピラゾールである。

【0070】

1 . 7 好ましいAおよびX2 - E1部分を例示する式I aの化合物

式I aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 7 aの構造を有し、



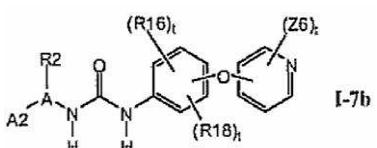
30

A環は、チアゾリルである。

【0071】

1 . 7 . 1 好ましいA1部分を例示する式I - 7 aの化合物

式I - 7 aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 7 bの構造を有する。

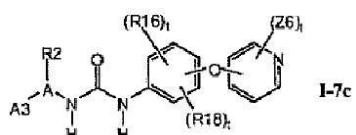


40

【0072】

1 . 7 . 2 好ましいA1部分を例示する式I - 7 aの化合物

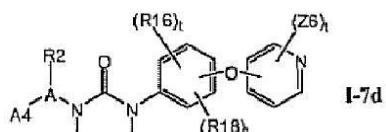
式I - 7 aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 7 cの構造を有する。



【 0 0 7 3 】

1 . 7 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 7 a の化合物

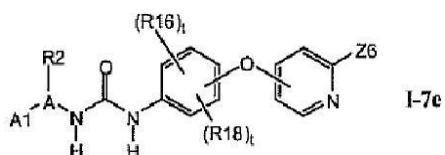
式 I - 7 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 7 d の構造を有する。



【 0 0 7 4 】

1 . 7 . 4 第 1 . 7 項のさらに好ましい化合物

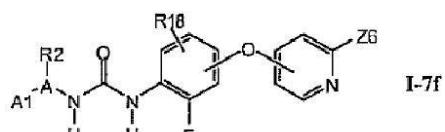
第 1 . 7 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 7 e の構造を有する。



【 0 0 7 5 】

1 . 7 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 7 . 4 項の化合物

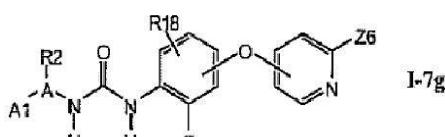
第 1 . 7 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 7 f の構造を有する。



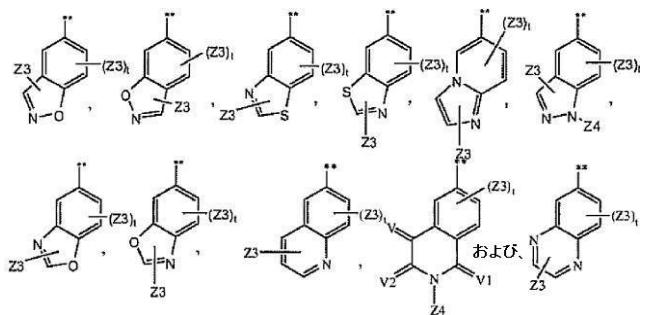
【 0 0 7 6 】

1 . 7 . 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1 . 7 . 5 項の化合物

第 1 . 7 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 7 g の構造を有し、



A 1 は、

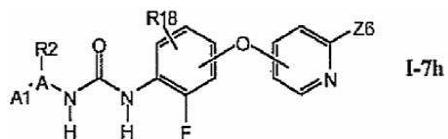


から成る群から選択される。

【 0 0 7 7 】

1.7.7 さらに好ましいZ6部分を有する第1.7.5項の化合物

第1.7.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-7hの構造を有し、

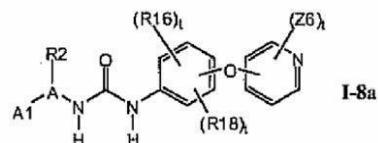


Z 6 は、-C(=O)NHR₄、-NHR₄、またはR₁9置換ピラゾールである。

【 0 0 7 8 】

1.8 好ましいAおよびX₂-E₁部分を例示する式Iaの化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 a の構造を有し、

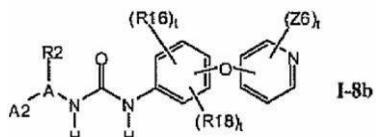


A環は、オキサゾリルである。

[0 0 7 9]

1. 8. 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 8 a の化合物

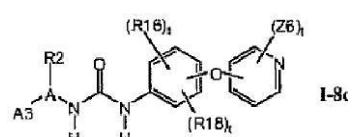
式 I - 8 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 b の構造を有する。



〔 0 0 8 0 〕

1. 8. 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 8 a の化合物

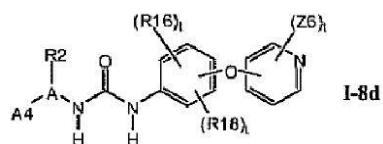
式 I - 8 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 c の構造を有する。



[0 0 8 1]

1. 8. 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 8 a の化合物

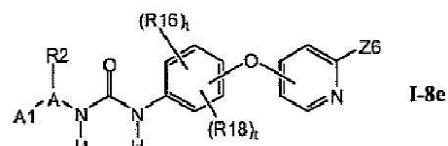
式 I - 8 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 d の構造を有する。



【 0 0 8 2 】

1 . 8 . 4 第 1 . 8 項のさらに好ましい化合物

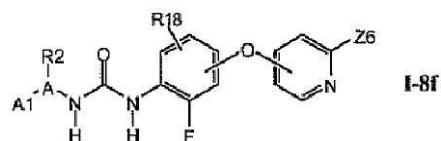
第 1 . 8 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 e の構造を 10 有する。



【 0 0 8 3 】

1 . 8 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 8 . 4 項の化合物

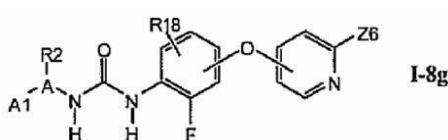
第 1 . 8 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 f の構造を有する。 20



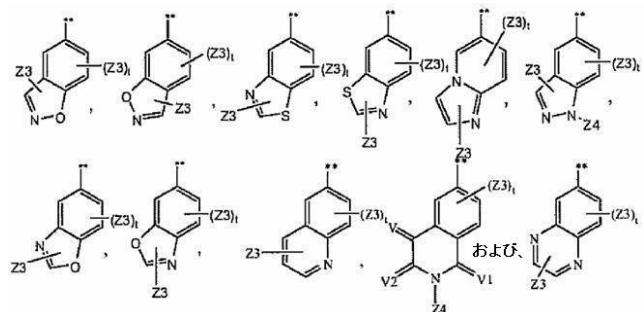
【 0 0 8 4 】

1 . 8 . 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1 . 8 . 5 項の化合物

第 1 . 8 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 g の構造を有し、 30



A 1 は、

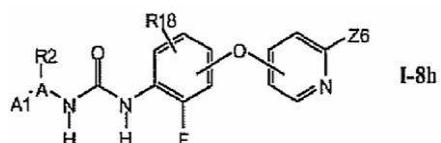


から成る群から選択される。

【 0 0 8 5 】

1 . 8 . 7 さらに好ましい Z 6 部分を有する第 1 . 8 . 5 項の化合物

第 1 . 8 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 8 h の構造を有し、 40



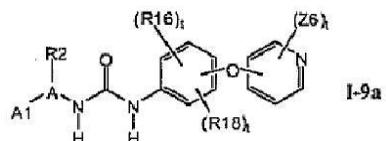
Z 6 は、 - C (O) N H R 4 、 - N H R 4 、または R 1 9 置換ピラゾールである。

【 0 0 8 6 】

1 . 9 好ましい A および X 2 - E 1 部分を例示する式 I a の化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 9 a の構造を有し、

10



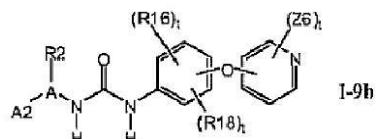
A 環は、イソチアゾリルである。

【 0 0 8 7 】

1 . 9 . 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 9 a の化合物

式 I - 9 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 9 b の構造を有する。

20

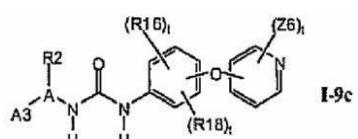


【 0 0 8 8 】

1 . 9 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 9 a の化合物

式 I - 9 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 9 c の構造を有する。

30

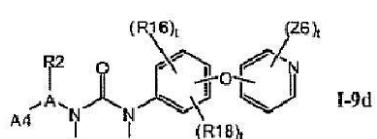


【 0 0 8 9 】

1 . 9 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 9 a の化合物

式 I - 9 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 9 d の構造を有する。

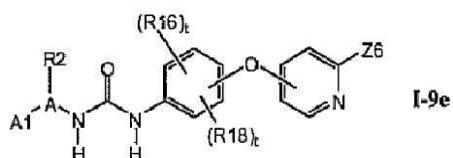
40



【 0 0 9 0 】

1 . 9 . 4 第 1 . 9 項のさらに好ましい化合物

第 1 . 9 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 9 e の構造を有する。

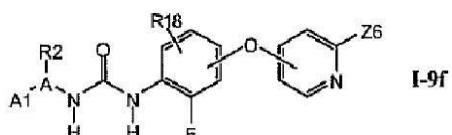


【 0 0 9 1 】

1.9.5 好ましいR16部分を有する第1.9.4項の化合物

第1.9.4項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式1-9fの構造を有する。

10

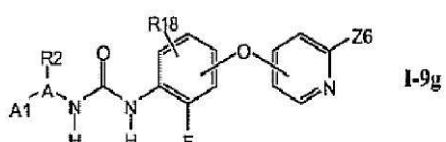


(0 0 9 2)

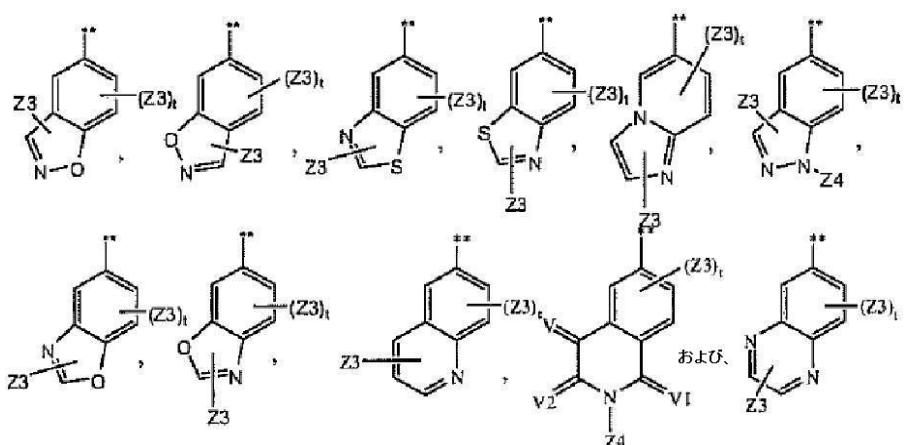
1. 9. 6 さらに好ましい A 1 部分を有する第 1. 9. 5 項の化合物

第1.9.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-9gの構造を有し、

20



A1は、



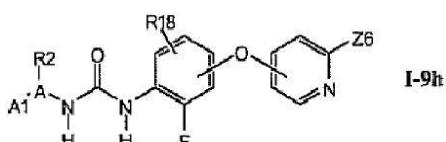
から成る群から選択される。

【 0 0 9 3 】

1.9.7 さらに好ましいZ 6部分を有する第1.9.5項の化合物

第1.9.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-9hの構造を有し、

40



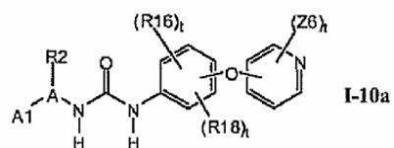
Z 6 は、-C(=O)NHR₄、-NHR₄、またはR₁₉置換ピラゾールである。

(0 0 9 4)

50

1 . 1 0 好ましい A および X 2 - E 1 部分を例示する式 I a の化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 a の構造を有し、



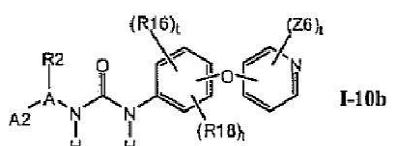
A 環は、フェニルである。

10

【 0 0 9 5 】

1 . 1 0 . 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 0 a の化合物

式 I - 1 0 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 b の構造を有する。

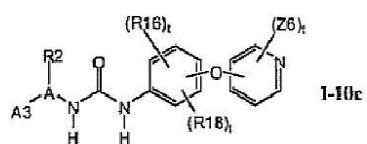


【 0 0 9 6 】

20

1 . 1 0 . 2 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 0 a の化合物

式 I - 1 0 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 c の構造を有する。

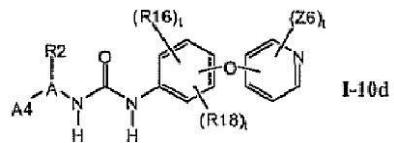


【 0 0 9 7 】

1 . 1 0 . 3 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 0 a の化合物

30

式 I - 1 0 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 d の構造を有する。

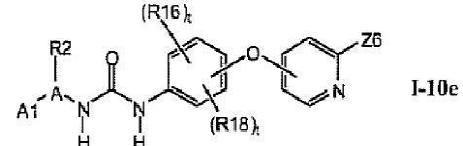


【 0 0 9 8 】

1 . 1 0 . 4 第 1 . 1 0 項のさらに好ましい化合物

第 1 . 1 0 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 e の構造を有する。

40



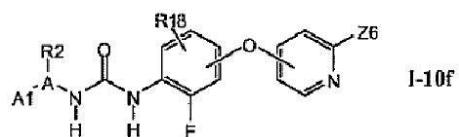
【 0 0 9 9 】

1 . 1 0 . 5 好ましい R 1 6 部分を有する第 1 . 1 0 . 4 項の化合物

第 1 . 1 0 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 0 f の構造を有する。

50

の構造を有する。

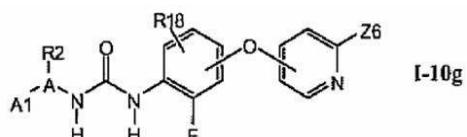


[0 1 0 0]

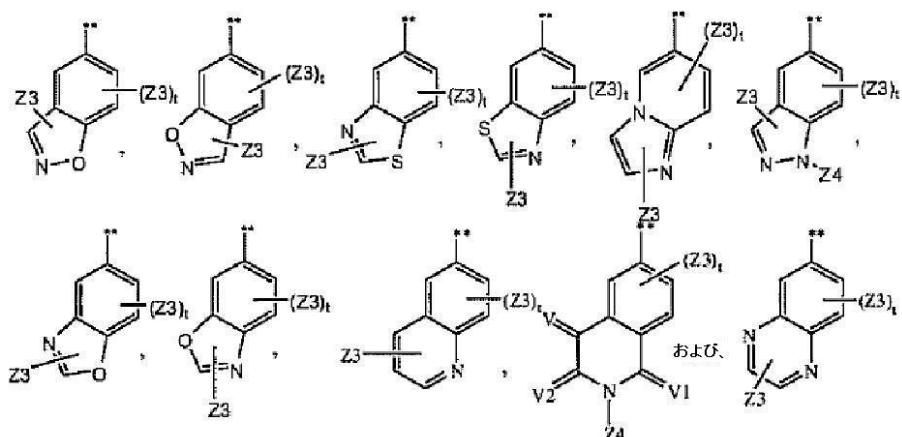
1.10.6 さらに好ましいA1部分を有する第1.10.5項の化合物

第1.10.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-10gの構造を有し、

10



A 1 は、



20

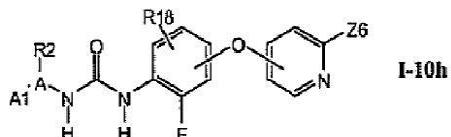
から成る群から選択される。

30

[0 1 0 1]

1.10.7 さらに好ましいZ6部分を有する第1.10.5項の化合物

第1.10.5項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I-10hの構造を有し、



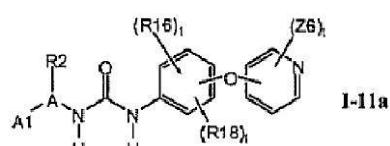
40

Z-6は、-C(O)NHR₄、-NHR₄、またはR₁9置換ピラゾールである。

【 0 1 0 2 】

1. 1. 1 好ましい A および X₂ - E₁ 部分を例示する式 I a の化合物

式 I-a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I-11-a の構造を有し、



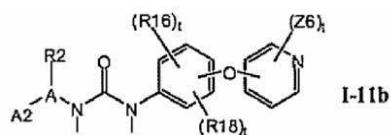
50

A環は、ピリミジニルである。

【0103】

1.11.1 好ましいA1部分を例示する式I-11aの化合物

式I-11aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-11bの構造を有する。

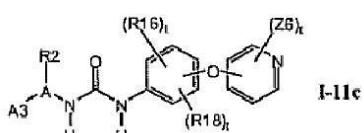


10

【0104】

1.11.2 好ましいA1部分を例示する式I-11aの化合物

式I-11aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-11cの構造を有する。

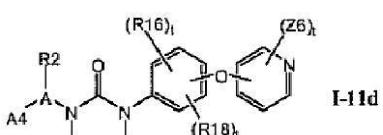


20

【0105】

1.11.3 好ましいA1部分を例示する式I-11aの化合物

式I-11aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-11dの構造を有する。

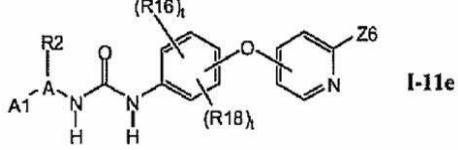


30

【0106】

1.11.4 第1.11項のさらに好ましい化合物

第1.11項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-11eの構造を有する。

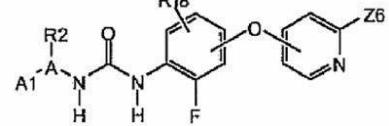


40

【0107】

1.11.5 好ましいR16部分を有する第1.11.4項の化合物

第1.11.4項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I-11fの構造を有する。

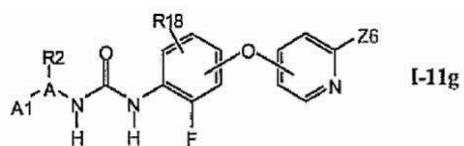


【0108】

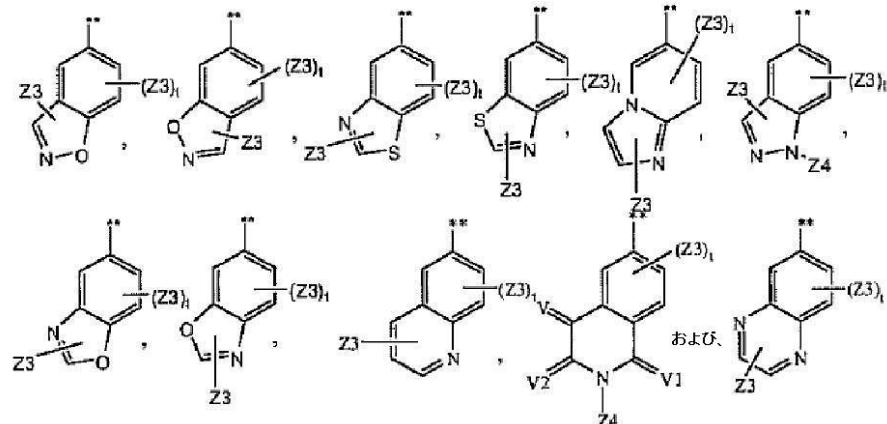
1.11.6 さらに好ましいA1部分を有する第1.11.5項の化合物

50

第 1 . 1 1 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 1 g の構造を有し、



A 1 は、



10

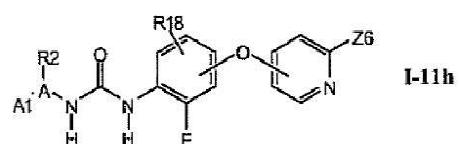
20

から成る群から選択される。

【 0 1 0 9 】

1 . 1 1 . 7 サラに好ましい Z 6 部分を有する第 1 . 1 1 . 5 項の化合物

第 1 . 1 1 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 1 h の構造を有し、



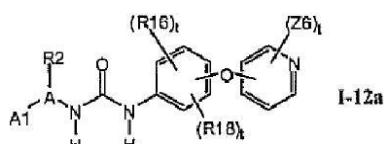
30

Z 6 は、 - C (O) N H R 4 、 - N H R 4 、または R 1 9 置換ピラゾールである。

【 0 1 1 0 】

1 . 1 2 好ましい A および X 2 - E 1 部分を例示する式 I a の化合物

式 I a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 2 a の構造を有し、



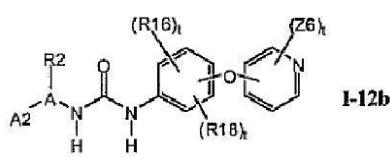
40

A 環は、ピリジリニルである。

【 0 1 1 1 】

1 . 1 2 . 1 好ましい A 1 部分を例示する式 I - 1 2 a の化合物

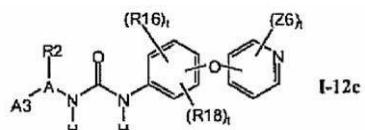
式 I - 1 2 a の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 2 b の構造を有する。



【 0 1 1 2 】

1 . 1 2 . 2 好ましいA 1部分を例示する式I - 1 2 aの化合物

式I - 1 2 aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 1 2 cの構造を有する。

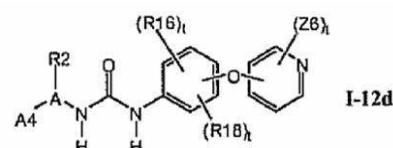


10

【 0 1 1 3 】

1 . 1 2 . 3 好ましいA 1部分を例示する式I - 1 2 aの化合物

式I - 1 2 aの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 1 2 dの構造を有する。

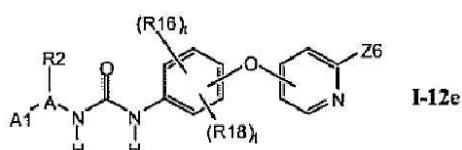


20

【 0 1 1 4 】

1 . 1 2 . 4 第1 . 1 2 項のさらに好ましい化合物

第1 . 1 2 項の化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 1 2 eの構造を有する。

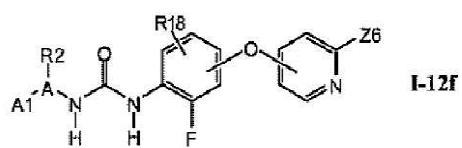


30

【 0 1 1 5 】

1 . 1 2 . 5 好ましいR 1 6部分を有する第1 . 1 2 . 4項の化合物

第1 . 1 2 . 4 項からの化合物の好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 1 2 fの構造を有する。

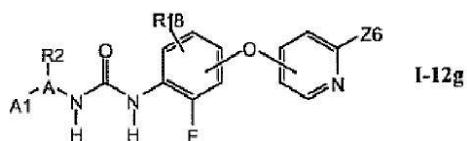


40

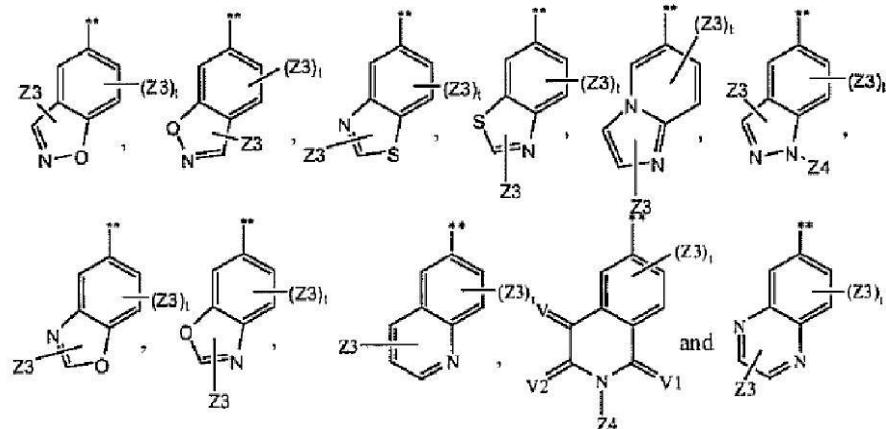
【 0 1 1 6 】

1 . 1 2 . 6 さらに好ましいA 1部分を有する第1 . 1 2 . 5項の化合物

第1 . 1 2 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式I - 1 2 gの構造を有し、



A 1 は、



10

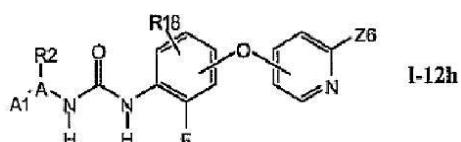
から成る群から選択される。

【 0 1 1 7 】

20

1 . 1 2 . 7 サラに好ましい Z 6 部分を有する第 1 . 1 2 . 5 項の化合物

第 1 . 1 2 . 5 項からの化合物のさらに好ましい実施形態において、該化合物は、式 I - 1 2 h の構造を有し、



Z 6 は、 - C (O) N H R 4 、 - N H R 4 、または R 1 9 置換ピラゾールである。

30

【 0 1 1 8 】

1 . 1 3 方法

1 . 1 3 a タンパク質調節の方法

本発明は、様々なキナーゼ、例えば、C - A b 1 キナーゼ、b c r - A b 1 キナーゼ、F 1 t - 3 、c - K i t 、P D G F R 、V E G F R 、c - M E T 、キナーゼのH E R ファミリー、およびキナーゼのR a f ファミリーのキナーゼ活性を調節するための方法を含む。該キナーゼは、野生型キナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質、または前述のいずれの多形体でもあり得る。該方法は、キナーゼ種を本発明の化合物、特に、第 1 . 1 ~ 1 . 1 2 項に説明される化合物を接触させるステップを含む。キナーゼ種は、活性化または不活性化であり得、種は、リン酸化、硫酸化、脂肪酸アシル化、グリコシル化、ニトロシル化、システイン化 (c y s t i n y l a t i o n) (すなわち、キナーゼにおける近接システイン残基は、ジスルフィド結合を形成するために、互いに反応する)、または酸化によって、調節されてもよい。キナーゼ活性は、リン酸転移反応の触媒、リン酸化反応の阻害、別の酵素による該キナーゼの酸化またはニトロシル化、脱リン酸化の増強、別の酵素による該キナーゼの還元または脱ニトロシル化、キナーゼ細胞局在、およびキナーゼ構造の調節を介する情報伝達複合体への他のタンパク質の動員から成る群から選択され得る。

40

【 0 1 1 9 】

1 . 1 3 b 治療方法

本発明の方法はまた、癌および過剰増殖性疾患から成る群から選択される状態に罹患して

50

いる個人を治療することも含む。これら的方法は、本発明の化合物、特に、第1.1～1.12項の化合物を当該個人に投与するステップを含み、c-Ablキナーゼ、その発癌型、その異常な融合タンパク質およびその多形体によって引き起こされる疾患、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、他の骨髄増殖性疾患、消化管間質腫瘍、加齢性黄斑変性症、好酸球增多症候群、グリア芽腫、卵巣癌、肺腺癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、子宮頸癌、一次固体腫瘍の二次部位への転移、様々な網膜症、すなわち、糖尿病性網膜症を含む、失明をもたらす、過剰増殖によって特徴付けられる眼疾患、加齢性黄斑変性症、関節リウマチ、黒色腫、結腸癌、甲状腺癌、RAS-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路における突然変異によって引き起こされる疾患、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、ぜんそく、痛風性関節炎、敗血症、敗血症ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、毒性性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再かん流傷害、神経外傷、神経虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨吸收疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱、およびその組み合わせを含むが、これらに限定されない。投与方法は、重要ではなく、経口、非経口、吸入、および皮下から成る群からの投与方法であり得る。

【0120】

1.14 薬剤調製

本発明の化合物、特に、第1.1～1.12項の化合物は、1つ以上の化合物を薬学的に許容可能な担体と混合することによって、医薬組成物の一部を形成し得る。さらに、組成物は、アジュバント、賦形剤、希釈剤、および安定剤(stabilizer)から成る群から選択される添加剤を含んでもよい。

【発明を実施するための形態】

【0121】

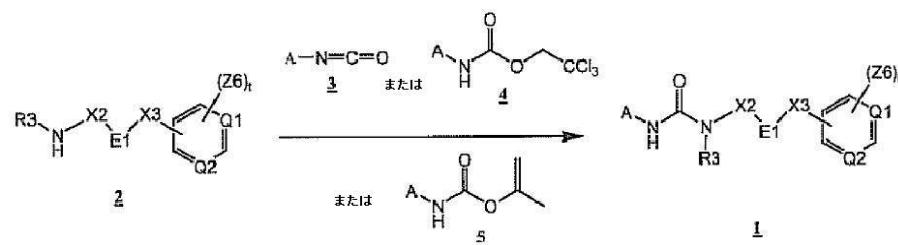
2. 本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、参考することにより組み込まれる、2005年12月23日出願の第WO 2006/071940号の手順および教示によって、ならびに以下のスキームに例示される一般合成方法および付随の実施例によって、利用可能である。

【0122】

スキーム1に示されるように、一般式₁の尿素は、イソシアネート₃もしくはイソシアネートサロゲート₄(トリクロロエチルカルバメート)、もしくは₅(イソプロペニルカルバメート)と、一般式₂のアミンとの結合によって、容易に調製され得る。一般式₁の化合物の調製のための好ましい条件は、50から100の温度で、1時間から2日間の期間、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、またはN-メチルピロリジン等の第3級塩素の存在下で、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、または1,4-ジオキサン等の溶媒中で、₄または₅の溶液を₂と加熱するステップを含む。

【0123】



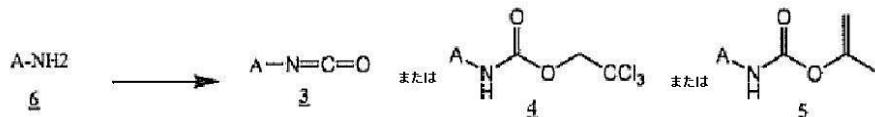
スキーム1

【0124】

スキーム2に示されるように、イソシアネート₃は、ホスゲン、またはジホスゲン、トリホスゲン、もしくはN,N-ジカルボニルイミダゾール等のホスゲン同等物と、アミンA-NH₂₆から調製することができる。トリクロロエチルカルバメート₄およびイソプロペニルカルバメート₅は、当業者によく知られている標準条件で、クロロギ酸トリ

クロロエチルまたはクロロギ酸イソプロペニルによるアシル化によって、アミン A - NH₂ (6) から容易に調製される。4 および 5 の調製のための好ましい条件は、ジクロロメタン等の非プロトン性溶媒中のピリジンの存在下で、または二相性の水 / 酢酸エチル溶媒系における水性水酸化物または炭酸塩の存在下で、適切なクロロギ酸エステルによる化合物 6 の処理を含む。

【0125】



10

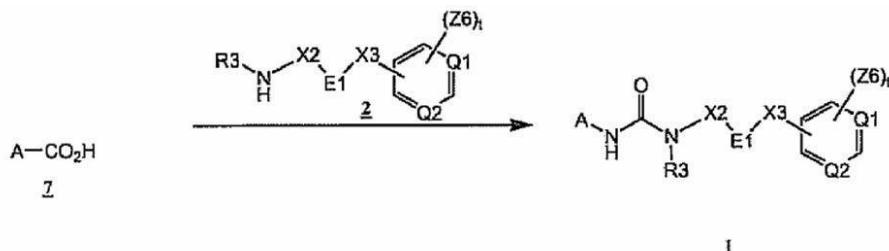
スキーム 2

【0126】

さらに、式 1 の化合物はまた、スキーム 3 に示されるように、その場で生成したアシルアジド（クルチウス転位（Curtius rearrangement））の中間体によって、カルボン酸 7 から調製され得る。スキーム 3 のための好ましい条件は、トリエチルアミン等の塩基の存在下で、1, 4 - ジオキサンまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中で、アミン 2 およびジフェニルホスホリルアジドと酸 7 との混合を含み、約 80 ~ 120 ℃まで反応の温度を上昇させて、クルチウス転位（Curtius rearrangement）を得る。

20

【0127】



1

20

スキーム 3

30

【0128】

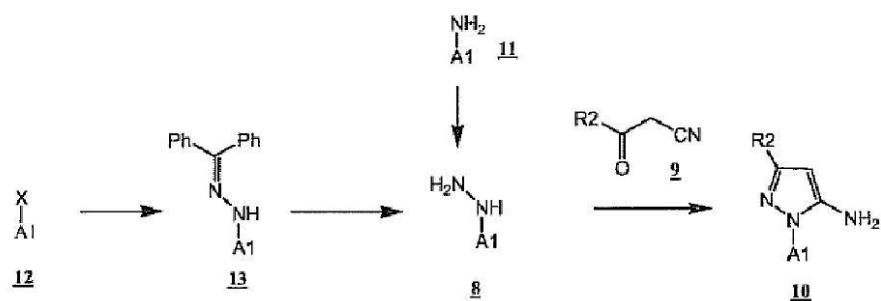
A 部分の特性に応じて、アミン A - NH₂ 6 および酸 A - CO₂H 7 の調製のための多くの方法が存在する。多くのこののような方法は、WO 2006/071940 に詳細に記載され、参照することにより本明細書に組み込まれる。好ましい合成方法は、限定されない例に関し、以下のスキームに概説され、A は、1 - 置換 - ピラゾール (R₂ によって任意に置換される) であり、A および A₁ は、C - C 結合によって連結される。

【0129】

スキーム 4 に説明されるように、A₁ 置換された、ピラゾールアミン 10 (A - NH₂ 6 の好ましい側面、スキーム 2) は、ヒドラジン 8 とベータ - ケトンニトリル 9 の縮合によって得られる。本転換の好ましい条件は、塩酸エタノールにおける加熱による。ヒドラジン 8 は、次いで、アミン 11 のジアゾ化、次いで、還元することによって、または代替的に式 A₁ - X 12 の化合物とベンゾフェノンヒドラゾンとのパラジウム媒介カップリングによって得られるヒドラゾン 13 の加水分解から得られ、X は、ハロゲンまたはトリフルート部分を示す。

40

【0130】



スキーム4

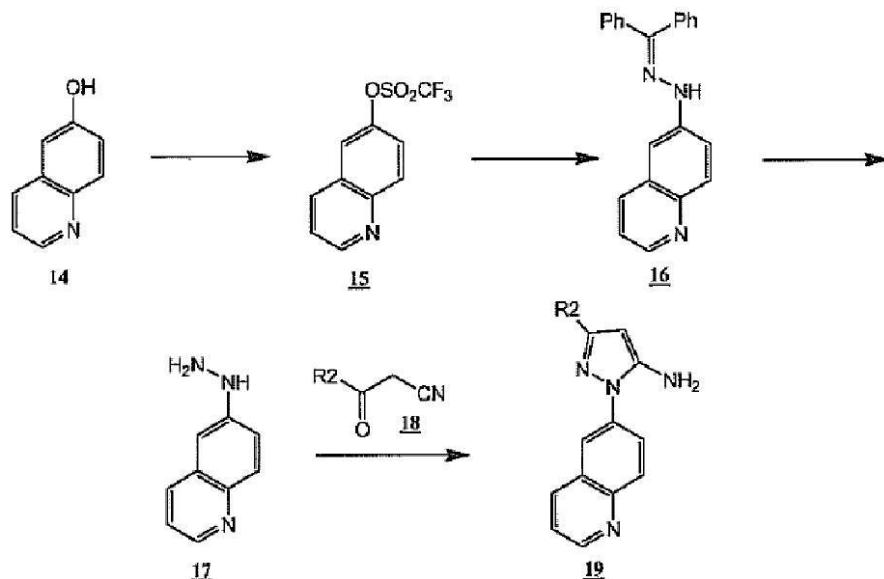
10

[0 1 3 1]

スキーム 4 の限定されない例は、化合物1_9の調製によって例示される（スキーム 5 および付属の実施例）。したがって、市販の 6 - ヒドロキシキノリン1_4は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物およびピリジンによる処理によって、トリフルオロメタンスルホン酸1_5に変換され得る。ベンゾフェノンヒドラゾンと1_5の反応は、パラジウム触媒、好ましくは、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン配位子を含む触媒の存在下で、ヒドラゾン1_6を提供する。還流で、塩酸エタノールと1_6の反応は、ヒドラジン1_7を提供し、一般式1_8のケトンニトリルと混合することができ、塩酸エタノール中でさらに加熱することによって、式1_9のキノリンピラゾールアミンを得る。本合成配列の別の側面において、ヒドラゾン1_6は、塩酸エタノール中で加熱の際、ケトンニトリル1_8と直接反応させることによって、ピラゾール1_9に直接変換することができる。

20

【 0 1 3 2 】



30

スキ-ム5

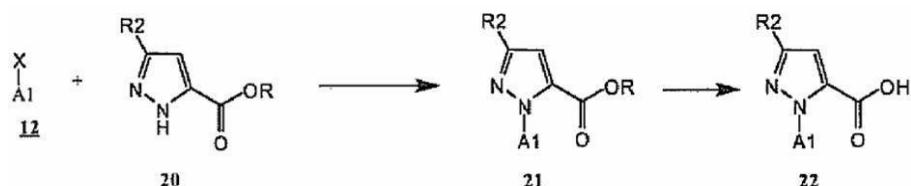
[0 1 3 3]

40

A1置換ピラゾールを構成するための別的好ましい方法は、A-CO₂H₇の側面(スキーム3)であるピラゾール酸22の一般調製(スキーム6)によって例示される。スキーム6に示されるように、A1-X12とピラゾール5-カルボン酸エステル20との結合(Xは、ピラゾール20と直接遷移金属触媒カップリング反応に適するハロゲン化物、トリフラーート、またはボロン酸を示す)は、A1置換ピラゾールエステル21をもたらす。このような変換のため的好ましい条件は、粉碎された分子篩(molecular sieve)の存在下で、加熱を伴い、または伴わずに、酢酸銅およびピリジンと、ジクロロメタン中のボロン酸11[X-B(OH)₂]およびエステル20との混合を含む。この変換のため的好ましいエステルは、エチル、tert-ブチル、およびベンジルエステルを含む。エステル21は、次いで、当業者によく知られている、鹼化、酸加水分

解、または水素化等の標準条件によって、酸2_2に変換され得る。

【0134】



10

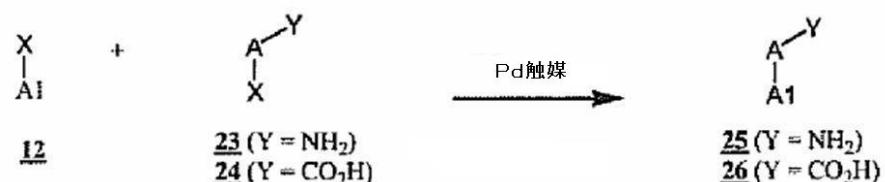
スキーム 6

【0135】

AおよびA1は、C-C結合によって連結される、式1の化合物の構成に有用な中間体の合成を、スキーム7に示す。この場合、相補的成分2_3または2_4と、A1-X1_2とのパラジウム触媒反応（例えば、SuzukiまたはStille反応）は、それぞれ、一般中間体A-NH2_6またはA-CO2H7の例である、化合物2_5または2_6をもたらす。本合成配列において、反応物質1_2および2_3もしくは2_4上のX基は、ハロゲン化物もしくはトリフラーート、およびボロン酸もしくはエステル、スタンナン、シラン、有機亜鉛等の遷移金属触媒交叉カップリング反応を行う部分、または当業者に既知の他の有機金属部分であり、当該のプロセスに適した基質である。スキーム7のX基は、A1-X1_2がハロゲン化物もしくはトリフラーートである場合、A-X2_3またはA-X2_4は、スタンナン等もしくはボロン酸もしくはエステル等の相補的有機金属であるように、交叉カップリング法のための相補的部分である。同様に、A1-X1_2が有機金属反応剤もしくはボロン酸もしくはエステルである場合、A-Xは、ハロゲン化物もしくはトリフラーートである。

20

【0136】



30

スキーム 7

【0137】

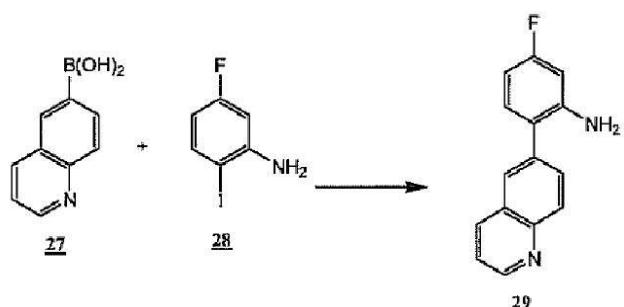
スキーム7内で、追加の変換ステップを伴って、NH2およびCO2Hと交換可能に使用され得る2_3および2_4のY基のために付加的な合成等価体があることを、当業者は理解するであろう。例えば、2_3のY基はまた、酸加水分解もしくは還元された後、それぞれ、式2_5の化合物を生じるであろう、N-BoC等の保護されたアミノ基、またはニトロ等の代用的なアミノ基であり得る。同様に、2_4のY基はまた、標準合成法によって、式2_6の酸に加水分解され得るエステルまたはニトリルであり得ることが認識されるであろう。

40

【0138】

スキーム7の限定されない実施例は、上述の一般中間体A-NH2_6の実施例である、化合物2_9の調製によって、例示される。したがって、市販のキノリン6-ボロン酸2_7は、パラジウム触媒の存在下で、市販の5-フルオロ-2-ヨードアニリン2_8と混合され得、上述の一般中間体A-NH2_6の例である、化合物2_9をもたらす。

【0139】



10

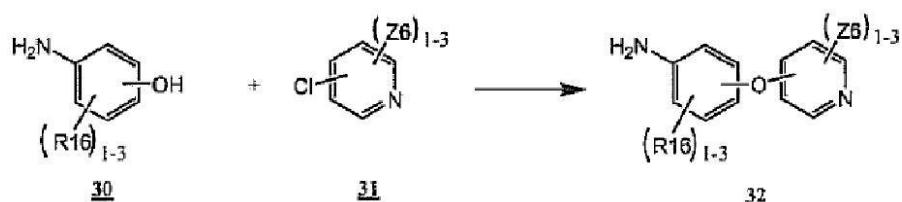
スキーム 8

【0140】

本発明に有用なアミン2（上述、スキーム1および3）は、当業者に一般に知られている方法に従い、合成することができる。限定されない例は、以下のスキームで例示される。上述のアミン2の実施例である、アリールアミン3-2の一般調製をスキーム9に示す。したがって、式3-1のクロロピリジンを、カリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下で、式3-0のフェノールと反応させる。反応は、一般に、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシド等の溶媒中で、0から150の温度で行われる。一般合成スキーム9のいくつかの限定されない例を以下のスキーム10～12に示す。

20

【0141】



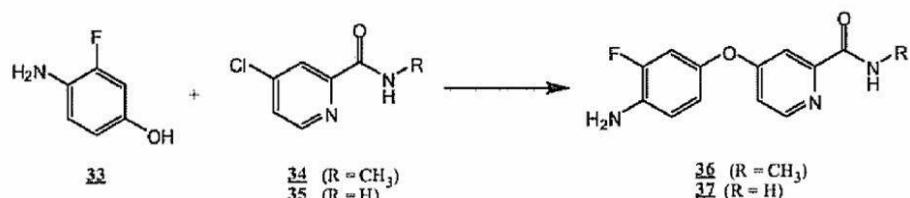
スキーム 9

【0142】

30

スキーム10において、市販の3-フルオロ-4-アミノフェノールを、カリウムtert-ブトキシドおよびクロロピリジン3-4または3-5と反応させ、それぞれ、アミノエーテル3-6および3-7を得る。この変換のための好ましい溶媒は、80から100の温度での、ジメチルアセトアミドである。

【0143】



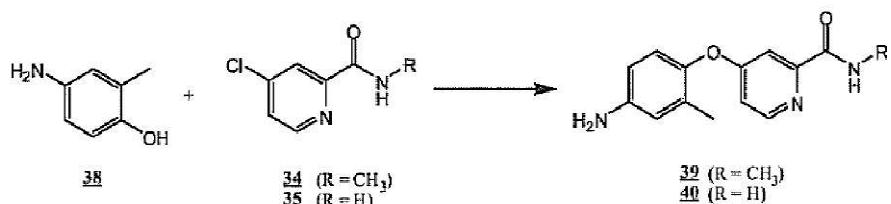
40

スキーム 10

【0144】

同じような方法で、市販の2-メチル-4-アミノフェノール3-8を、クロロピリジン3-4および3-5と混合させ、それぞれ、アミノエーテル3-9および4-0を得る（スキーム11）。

【0145】

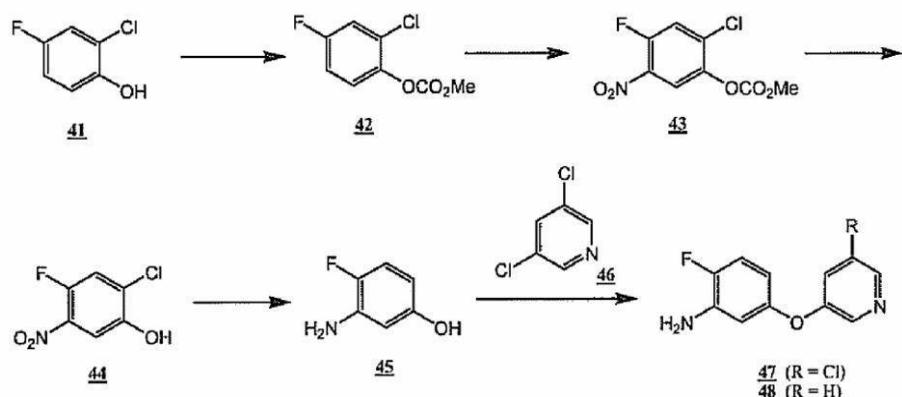


スキーム 1-1

【0146】

スキーム 1-2 は、上記の一般中間体 2 の例である、メタ - 置換ピリジルエーテルアミン 47 および 48 の調製を例示する。スキーム 1-2 に示されるように、市販の 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル 41 を、クロロギ酸メチルで処理し、炭酸塩 42 を得る。標準条件下で、ニトロ化した後、付加物 43 を得る。炭酸塩の加水分解によって、フェノール 44 を得る。ニトロおよびクロロ部分の両方の同時還元によって、アミノフェノール 45 を得る。カリウム *t* *e* *r* *t* - ブトキシドおよび 3 , 5 - ジクロロピリジンとフェノール 45 の連続的な処置、およびジメチルアセトアミドの加熱によって、化合物 47 を得る。水素化による 47 の塩素原子の除去によって、一般アミン 2 の側面である、式 48 のアミンを得る。

【0147】



10

20

30

スキーム 1-2

【0148】

一般式 2 のアミンはまた、スキーム 1-3 に示される一般的手段によって調製され得る。したがって、ハロピリジン 49 (X は、ハロゲンである)、またはハロピリミジン 50 (X は、ハロゲンである) は、それぞれ、Z 6 - 置換ピリジン 51、または Z 6 - 置換ピリミジン 52 に変換され得る。Z 6 の特性に応じて、達成され得る、いくつかの方法がある。Z 6 部分は、Z 6 の窒素原子を通じて Q 含有の環に結合される場合、好ましい方法は、未希釈、あるいは N - メチルピロリジノン、D M F、D M S O、またはアルコール溶媒等の溶媒中のいずれかで、室温から 200 の範囲の温度で、過剰のアミン Z 6 - H と、式 49 または 50 の化合物を加熱するステップを含む。アリールおよびヘテロアリールアミン Z 6 - H の場合、さらに好ましい方法は、D M F、D M S O、またはアルコール溶媒等の適した溶媒中で、過剰のアミン Z 6 - H および酸触媒 (例えば、T s O H、H C l、H O A c 等) と、化合物 49 または 50 の加熱を含む。アリールおよびヘテロアリールアミン Z 6 - H のためのさらに好ましい方法は、パラジウム触媒等の遷移金属触媒の存在下で、必要であれば加熱しながら、1 , 4 - ジオキサンまたは D M F 等の適した溶媒中で、化合物 49 または 50 と、Z 6 - H を混合するステップを含む。Z 6 部分は、Z 6 の酸素または硫黄原子を介して Q 含有の環に結合される場合、好ましい方法は、強塩基 (例えば、N a H またはカリウム *t* *e* *r* *t* - ボトキシド) の存在下で、溶媒として Z 6 - H を使用する未希釈、あるいは D M F または D M S O 等の極性溶媒のいずれかで、室温から 20

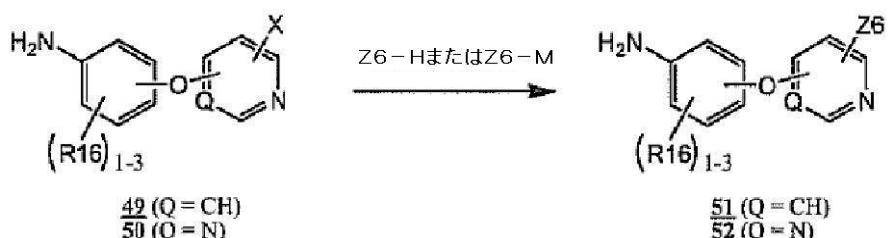
40

50

0 の範囲の温度で、アルコールまたはチオール Z 6 - H と、49 - 50 を加熱するステップを含む。Z 6 部分は、Z 6 の炭素原子を通じて Q 含有の環に結合される場合、好ましい方法は、パラジウム触媒の存在下で、式 Z 6 - M の種と、化合物 49 または 50 を接触させるステップを含み、M は、遷移金属触媒交叉カップリング反応に関与する種である。適した M 基の例は、ボロン酸、ボロン酸エステル、亜鉛、トリアルキルカルスズ、シリコン、マグネシウム、リチウム、およびアルミニウムを含むが、これらに限定されない。任意に、スキーム 13 に示される変換は、マイクロ波加熱で実施されることが可能である。スキーム 13 に導入される Z 6 部分は、その後の変換（図示せず）において除去される任意の保護基を含んでもよいことを当業者は理解するであろう。一般スキーム 13 のいくつかの限定されない例を、下記のスキーム 14 および 15 に示す。

10

【0149】



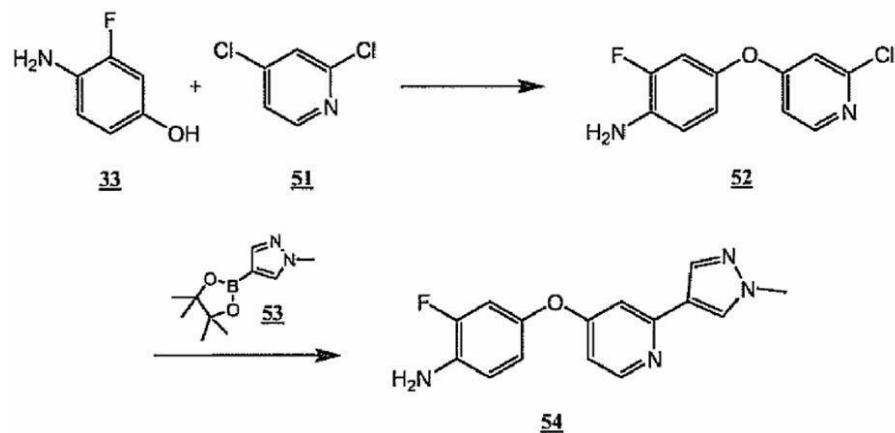
【0150】

スキーム 13

20

スキーム 14において、フェノール 33 および 2, 4 - ジクロロピリジン (51) を、一般スキーム 9 を使用して混合し、クロロピリジン 52 を得る。N - メチルピラゾールボロン酸 53 と、クロロピリジン 52 のさらなる反応は、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)の存在下で、一般アミン 2 の例である、54 を得る。

【0151】



30

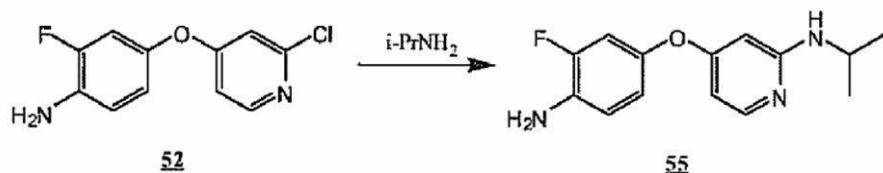
スキーム 14

40

【0152】

スキーム 15 は、スキーム 13 の一般的手段によって、クロロピリジン 52 からのアミノピリジン 55 の調製を示す。この変形のための好ましい条件は、マイクロ波加熱をしながら、N - メチルピロリジノン中のイソプロピルアミンと、クロロピリジン 52 との接触を含む。

【0153】

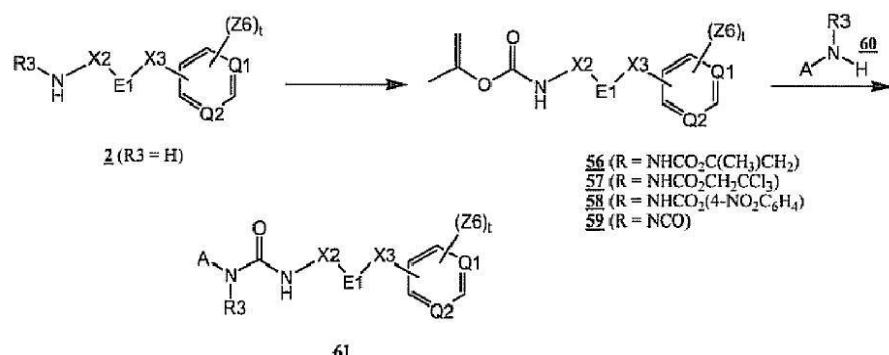


スキーム 15

【0154】

スキーム 16 は、尿素 6_1 の調製で示される、一般式 1 の化合物の代替的な調製を例示する。一般アミン 2 が、第 1 級 ($R_3 = H$) である場合、アミン 2 は、それぞれ、クロロギ酸イソプロペニル、クロロギ酸トリクロロエチル、または 4 - クロロギ酸ニトロフェニルとの反応によって、イソプロペニルカルバメート 5_6、トリクロロエチルカルバメート 5_7、または 4 - ニトロフェニルカルバメート 5_8 に変換され得る。あるいは、スキーム 2 と類似した過程により、アミン 2 ($R_3 = H$) は、分散イソシアネート 5_9 に変換することができる。スキーム 1 と類似した過程により、 R_3 - 置換アミン 6_0 と、カルバメート 5_6 ~ 5_8 またはイソシアネート 5_9 との反応は、一般式 1 の例である、尿素 6_1 を得る。

【0155】



10

20

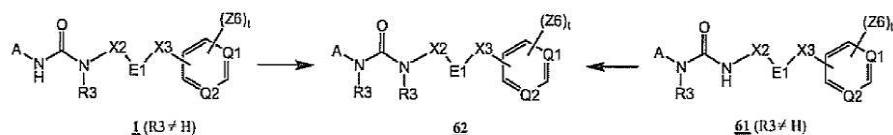
30

スキーム 16

【0156】

一般式 1 の尿素の付加的なサブセットを、スキーム 17 に説明されるように、調製することができる。 R_3 が H でない場合、一置換尿素 1 または 6_1 を、ビス - R_3 - 置換尿素 6_2 に、任意にさらに変換することができる (式 1)。したがって、スキーム 17において、DMF 等の適した溶媒中で、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、またはカリウム *tert* - ブトキシド等の塩基の存在下で、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化シクロアルキルへの 1 または 6_1 の暴露により、尿素 6_2 を得、新たに組み込まれた R_3 基は、アルキルまたはシクロアルキルである。あるいは、酢酸銅 (II) および *Z*3 - 置換フェニルボロン酸への尿素 1 または 6_1 の暴露 [Chan et al., Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863 - 3865; Chan et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933 - 2936; Chan, D. M. T. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 9013 - 9016 を参照] は、類似のビス - R_3 - 置換尿素を得、新たに組み込まれた R_3 基は、*Z*3 - 置換フェニルである。

【0157】



40

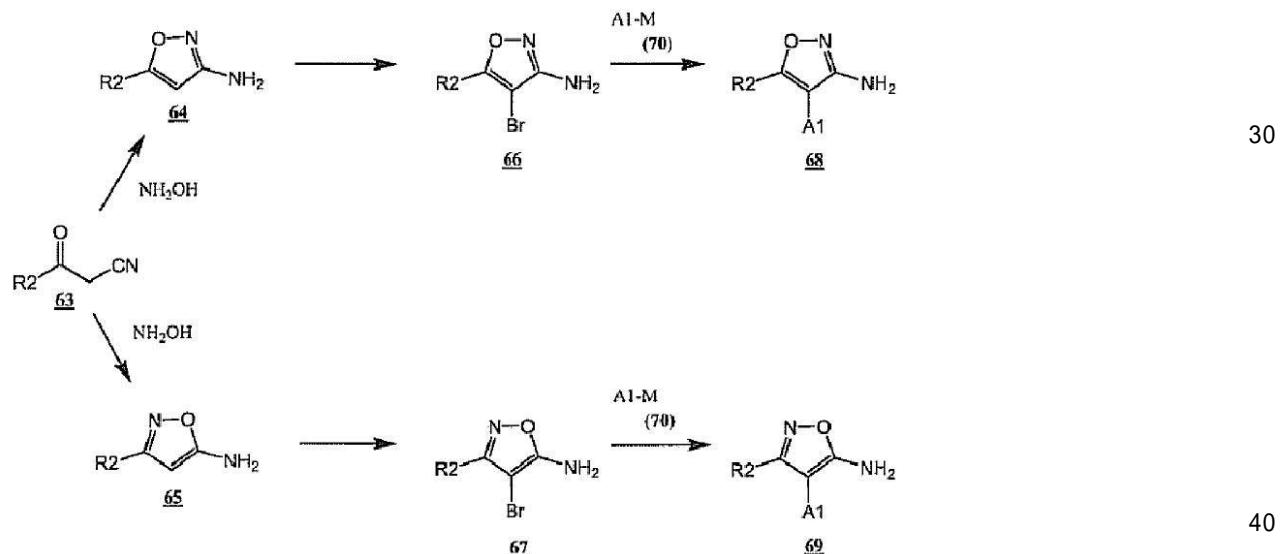
50

スキーム 17

【0158】

一般アミン A - NH₂ (6) (A 環は、イソオキサゾールである) を、スキーム 18 に記載される方法によって調製することができる。R₂ - 置換アミノイソオキサゾール 6₄ および 6₅ の多くの例は、市販されている。それらはまた、文献に記載されるように、酸性条件、あるいはアルカリ性条件のいずれかで、ヒドロキシリルアミンとの縮合により、一般ケトニトリル中間体 6₃ から調製することもできる (Takase, et al. Heterocycles, (1991), 32, pp 1153 - 1158)。標準条件を使用して、イソオキサゾール 6₄ または 6₅ の臭素化 (Sircar, et al. J. Org. Chem. (1985), 50, pp 5723 - 7; Carr, et al. J. Med. Chem. (1977), 20, pp 934 - 9; Chan et al., US 5514691 を参照) によって、それぞれ、プロモイソオキサゾール 6₆ および 6₇ を得る。スキーム 7 および 8 と類似した過程により、6₆ および 6₇ は、式 A1 - M (7₀) の試薬を用いてパラジウム媒介のカップリングを通じて、一般アミン 6 および 2₅ の例である、A1 含有のアミノイソオキサゾール 6₈ および 6₉ に変換することができ、A1 - M の「M」部分は、ボロン酸またはボロン酸エステル、スタンナン、シラン、有機亜鉛等の遷移金属触媒交叉カップリング反応に関する部分、またはかかるプロセスに対して適した基質である、当業者に知られる他の有機金属部分である。スキーム 1 および 2 の一般方法を使用して、アミン 6₈ および 6₉ は、一般式 1 の尿素に変換することができる。6₈ ~ 7₀ の A1 部分は、適切な脱保護条件によって式 1 の尿素に変換される前、またはその後に除去されることが可能である、保護基を含むことができることを当業者は理解するであろう。6₄ ~ 6₉ のアミノ基は、臭素化またはパラジウムカップリングステップを促進することが望ましい場合、適した保護基 (tert-ブチルカルバメート等) で任意に保護されることが可能であることをさらに理解されるであろう。

【0159】



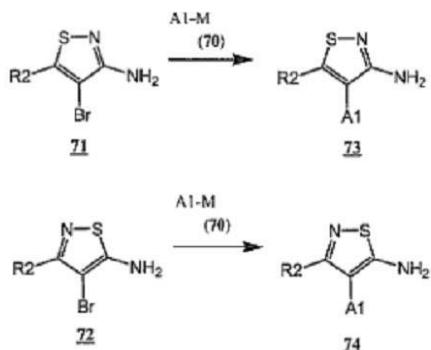
スキーム 18

【0160】

スキーム 18 と類似した過程により、一般アミン A - NH₂ (6) (A 環がイソチアゾールである) の例である、アミン 7₃ および 7₄ は、プロモイソチアゾール 7₁ および 7₂ および A1 - M (7₀) の反応によって、スキーム 19 に示されるように、調製することができる。必要とされるイソチアゾール 7₁ および 7₂ は、文献に記載の方法によって利用できる (Hegde, V., WO 94/21647 (1994); Hackler, et al. J. Heterocyclic Chem. (1989), 26,

P P 1 5 7 5 - 8 を参照）。スキーム 1 および 2 の一般方法を使用して、アミン 7_3 および 7_4 は、一般式 1 の尿素に変換することができる。

【0161】



スキーム 1 9

【0162】

[実施例]

2. 1

一般方法 A : 1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 m l) 中のカルボン酸 (0 . 5 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および D P P A (0 . 7 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) の攪拌溶液に、室温で E t₃N (1 . 5 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を加えた。室温で 3 0 分間攪拌した後、ジオキサン中の適切なアミン (0 . 7 6 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を加え、混合物を 9 5 ~ 1 0 0 で加熱した。2 時間後、完了した反応物を室温まで冷却し、塩水で希釈し、E t O A c (2 ×) で抽出した。混合した有機物を 3 M 塩酸 (1 ×) 、 N a H C O₃ 饱和水溶液 (2 ×) 、および塩水 (1 ×) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄) 、濾過し、蒸発し、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーで精製し、標的の尿素を得た。

【0163】

[実施例 A 1]

実施例 A 2 の手順によって、4 - アミノ - 2 - フルオロフェノール (1 . 1 3 g 、 8 . 9 m m o l) と実施例 A 2 2 (1 . 5 g 、 8 . 9 m m o l) を混合し、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (3 0 0 m g 、 収率 1 3 %) を得た。¹ H - N M R (D M S O - d₆) 8 . 7 8 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = - 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (t , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 1 (d d , J = 1 3 . 2 , 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 6 H z , 1 H) , 5 . 5 1 (b r s , 2 H) , 2 . 7 6 (d , J = 4 . 8 H z , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 2 6 2 . 1 (M + H⁺) 。

【0164】

[実施例 A 2]

無水 D M A (3 2 m L) 中の 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (2 . 0 0 g 、 1 5 . 7 m m o l) の溶液を、ヘッドスペースの排気およびアルゴンでの後方充填により脱ガスした (3 回繰り返した) 。溶液をカリウム t e r t - プトキシド (2 . 1 2 g 、 1 8 . 9 m m o l) で処理し、得られた混合物を短時間超音波で分解し、すべての固体を溶剤容量にし、室温で 3 0 分間攪拌した。実施例 A 2 2 (2 . 6 8 g 、 1 5 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を再び脱ガスし、反応混合物を 1 0 0 まで、アルゴン下で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル (4 0 0 m L) に注ぎ、水 (3 × 1 0 0 m L) および飽和塩水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。混合した水溶液を E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。混合した有機物を乾燥させ (M g S O₄) 、真空中で濃縮し、茶色の油を得、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (3 . 1 8 g 、 収率 7 7 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z

20

30

40

50

, D M S O - d₆) 8.76 (m, 1H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 262.0 (M+H⁺)。

【0165】

[実施例A3]

N M P (15 mL) 中に 3 - アミノ - 4 - クロロフェノール (1.70 g、11.8 mmol) およびカリウム t - ブトキシド (1.40 g、12.4 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。暗色の溶液を 3, 5 - ジフルオロピリジン (2.73 g、23.7 mmol) および粉末炭酸カリウム (818 mg、5.92 mmol) で処理した後、混合物を 80 度まで温め、24時間攪拌した。得られた黒色混合物を室温まで冷却し、塩水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。混合した酢酸エチル抽出物を飽和重炭酸ナトリウム (50 mL)、水 (50 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、濃い油として、2 - クロロ - 5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゼンアミンを得、さらなる精製を行わずに使用した。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 5.57 (br s, 2H), 6.26 - 6.30 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)。MS (ESI) m/z: 239.0 (M+H⁺)。

【0166】

[実施例A4]

E t O H (50 mL) 中の実施例 A 10 (4.6 g、19.3 mmol) および 10% Pd(OH)₂ / C (0.5 g、0.35 mmol) の混合物を、H₂ 雰囲気下で、室温で 3 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) で濾過し、EtOH で洗浄した。濾液を濃縮し、2 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) アニリン (3.5 g、収率 88%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 205.3 (M+H⁺)。

【0167】

[実施例A5]

C H₂ C l₂ (20 mL) 中の 2, 4 - ジフルオロフェノール (2 g、15.4 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.21 mL、23 mmol) およびエチルクロロフオルメート (1.77 mL、18.4 mmol) を 0 度で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) を加え、有機層を分離し、水性層を C H₂ C l₂ (1 × 25 mL) で抽出した。混合した有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、液体として、2, 4 - ジフルオロフェニルエチルカルボネート (3.11 g、収率 100%) を得た。

【0168】

硫酸 (10 mL) 中の 2, 4 - ジフルオロフェニルエチルカルボネート (3.1 g、16 mmol) の溶液に、発煙 HNO₃ (0.78 mL、19 mmol) をゆっくりと加え、内部温度を約 0 度に保った。15 分後、氷冷水 (70 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、混合した有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、濃いシロップとして、ニトロ生成物を得た。このニトロ生成物をメタノール (20 mL) 中に溶解し、この溶液に、固体 NaHCO₃ (4.0 g、47 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し

た。得られた固体を水(20mL)に溶解し、3M 塩酸水溶液で約pH5に酸化した。生成物をCH₂Cl₂(3×25mL)で抽出し、混合した有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、2、4-ジフルオロ-5-ニトロフェノール(2.34g、収率84%)を得た。¹H NMR(400MHz, Acetone-d₆) 9.59(s, 1H), 7.78(t, J=7.2Hz, 1H), 7.45(t, J=10.4Hz, 1H); MS(ESI)m/z: 176.0(M+H⁺)。

【0169】

EtoAc中の2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノール(1.01g、5.77mmol)の懸濁液に、水酸化パラジウム(0.08g、0.57mmol)を加え、得られたスラリを水素雰囲気下で6時間攪拌した。混合物をCellite(登録商標)パッドで濾過し、EtoAc(2×10mL)で洗浄し、濾液を濃縮し、固体として、5-アミノ-2,4-ジフルオロフェノール(0.8g、収率96%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.28(s, 1H), 6.91(t, J=7.2Hz, 1H), 6.35(t, J=8.8Hz, 1H), 4.84(brs, 2H); MS(ESI)m/z: 146.0(M+H⁺)。

【0170】

DMSO(2mL)中の5-アミノ-2,4-ジフルオロフェノール(0.3g、2.07mmol)の溶液に、カリウムt-ブトキシド(0.23g、2.07mmol)を室温で加えた。1時間攪拌した後、3,5-ジクロロピリジン(0.37g、2.5mmol)および炭酸カリウム(0.14g、1mmol)を加え、混合物を190まで1時間マイクロ波反応器で加熱した。水(30mL)を加え、生成物をEtoAc(2×35mL)で抽出し、混合した有機層をブライン溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し(EtoAc/ヘキサン)、固体として、5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2,4-ジフルオロベンゼンアミン(0.35g、収率66%)を得た。¹H NMR(400MHz, Acetone-d₆) 8.33-8.30(m, 2H), 7.44(t, J=2.4Hz, 1H), 7.13(t, J=10.8Hz, 1H), 6.78(t, J=8.4Hz, 1H), 4.85(brs, 2H); MS(ESI)m/z: 257.0(M+H⁺)。

【0171】

1M 塩酸水溶液(10mL)中の5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2,4-ジフルオロベンゼンアミン(0.35g、1.4mmol)の溶液に、Pd/C(0.015g)を加え、混合物を、パール装置上、水素雰囲気下(40psi)で、24時間振騰した。混合物をCellite(登録商標)で濾過し、濾過パッドを水(2×5mL)で洗浄し、濾液を凍結乾燥機で濃縮し、塩酸塩を得た。この化合物をNaHCO₃飽和水溶液で中和し、遊離アミンをEtoAc(2×35mL)中に抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)濃縮し、固体として、2,4-ジフルオロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.19g、収率63%)を得た。¹H NMR(400MHz, Acetone-d₆) 8.33-8.30(m, 2H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.09(t, J=10.4Hz 1H), 6.70(t, J=8.4Hz, 1H), 4.78(brs, 2H); MS(ESI)m/z: 223.0(M+H⁺)。

【0172】

[実施例A6]

無水ジメチルアセトアミド(6mL)中の4-アミノ-o-クレゾール(0.301g、2.44mmol)の溶液を、真空内で脱ガスし、アルゴン下で、カリウムtert-ブトキシド(0.33g、2.93mmol)で処理した。反応混合物を短時間超音波分解し、すべての固体物質は液体体積へ懸濁した。反応物をさらに室温で30分間攪拌した。実施例A22(0.417g、2.44mmol)を加え、得られた混合物を100まで一晩加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル(50mL)と水(20mL)との間で分割した。有機層をさらに水(3×20mL)、および飽和塩水(2×20mL)で

洗浄した。混合した水性相を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。混合した有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、黄色の泡として、4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド(530mg、収率84%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.75(m, 1H), 8.45(dd, J=4.6, 0.5Hz, 1H), 7.27(dd, J=2.6, 0.4Hz, 1H), 7.04(dd, J=5.5, 2.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.5Hz, 1H), 6.53(d, J=2.3Hz, 1H), 6.48(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 2.78(d, J=5.0Hz, 3H), 1.93(s, 3H); MS(ESI)m/z: 258.0(M+H⁺)。

10

【0173】

[実施例A7]

実施例A2に類似の手順を使用し、4-アミノ-3-フルオロフェノール(14g、0.11mmol)と実施例A25(16g、0.10mmol)を混合し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピコリンアミド(8.8g、収率36%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.46(d, J=5.7Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.68(br s, 1H), 7.34(d, J=2.4Hz, 1H), 7.10(dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 7.01(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.84(t, J=9.0Hz, 1H), 6.77(d, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H); MS(ESI)m/z: 248.1(M+H⁺)。

20

【0174】

[実施例A8]

2-アミノ-エタノール(6.0mL)中の実施例A23(2.0g、8.4mmol)の溶液を、150まで3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-2-イルアミノ)-エタノール(1.2g、収率54%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.78(d, J=5.6Hz, 1H), 6.85(dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 6.78(t, J=8.8Hz, 1H), 6.67(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.44(t, J=5.2Hz, 1H), 6.06(dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 5.80(d, J=2.0Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.68(br s, 1H), 3.43(m, 2H), 3.25-3.20(m, 2H); MS(ESI)m/z:(M+H⁺) 264.1。

30

【0175】

[実施例A9]

実施例A23(4.0g、16.8mmol)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸(3.3g、3.4mmol)の溶液を、1,4-ジオキサン(50mL)中で混合し、反応混合物を110で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、3M NaOHで中和し、EtOAc(3×)で抽出した。混合した有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-アミン(4.4g、収率99%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 8.06(d, J=5.2Hz, 1H), 6.95(dd, J=12.4, 2.8Hz, 1H), 6.83(dd, J=8.8, 8.4Hz, 1H), 6.75(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.43(d, J=2.4Hz, 1H), 6.37(dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.14(s, 3H); MS(ESI)m/z: 264.2(M+H⁺)。

40

【0176】

MeOH(15mL)中の2-フルオロ-4-(2-(メトキシ(メチル)アミ

50

ノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (2.0 g、7.6 mmol) および 10% Pd / C (200 mg、0.18 mmol) の混合物を H₂ 雰囲気下 (50 psi) で、室温で 48 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) で濾過し、ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピリジン-2-アミン (1.2 g、収率 68%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.84 (d, J = 3.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 234.2 (M + H⁺)。

【0177】

10

[実施例 A 10]

ジメチルアセトアミド (2.0 mL) 中の実施例 A 24 (0.95 g、7.47 mmol) およびカリウム tert-ブтокシド (0.92 g、8.2 mmol) の溶液を、真空中で脱ガスし、N₂ (4×) で後方充填した後、30 分間攪拌した。3,5-ジクロロピリジンを加え、得られた溶液を 80 ℃ まで一晩加熱した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロアニリン (0.5 g、収率 28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.38 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 239.2 (M + H⁺)。

【0178】

20

[実施例 A 11]

DMF (10 mL) 中の実施例 A 8 (0.263 g、1.0 mmol)、イミダゾール (0.0749 g、1.1 mmol) および TBSCL (0.181 g、1.2 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を H₂O (10 mL) で反応停止し、pH を NaHCO₃ を使用して約 8 に調節した。水溶液を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、混合した有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、淡黄色の油として、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)ピリジン-2-アミン (0.252 g、収率 67%) を得た。MS (ESI) m/z: 378.3 (M + H⁺)。

30

【0179】

[実施例 A 12]

EtOH (60 mL) 中の実施例 A 17 (7.5 g、32.5 mmol) の溶液に、1.0 M の水性 NaOH (10 mL、100 mmol) を加えた。得られた混合液を 85 ℃ で一晩加熱した。エタノールの大部分を真空中で除去し、濃縮物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水性層を 3 M 塩酸を加えることによって pH 1 ~ 2 に酸性化した。酸性溶液を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 真空中で濃縮し、5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピコリン酸 (6.2 g、収率 77%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.39 (br s, 2H); MS (ESI) m/z: 249.1 (M + H⁺)。

40

【0180】

5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピコリン酸 (0.14 g、0.56 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、0 ℃ で 5 分間攪拌した。1 M のボラン (3.4 mL) 溶液を、0 ℃ で 30 分間にわたって、反応混合物に滴下した。氷槽を除去し、室

50

温で7時間搅拌を続けた。反応混合物を氷槽中で冷却し、3M 塩酸(5mL)で処理した。溶液を1時間、50℃で加熱した。溶液をEtOAc(2×)で洗浄し、水性層を氷槽中で冷却し、3M NaOHで中和した。溶液をEtOAc(3×)で抽出し、混合した有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、(5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)メタノール(0.13g、収率98%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J=2.8Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=2.8, 8.4Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.8, 11.2Hz, 1H), 6.40(dd, J=2.8, 7.6Hz, 1H), 6.15(dt, J=3.2, 8.8Hz, 1H), 5.40(t, J=5.6Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.54(d, J=6.0Hz, 2H); MS(ESI)m/z: 235.0(M+H⁺)。

【0181】

[実施例A13]

NaH(100mg、3.3mmol)を、乾燥THF(50mL)中の実施例A12(0.50g、2.1mmol)の溶液に0℃でゆっくりと加えた。30分後、CS₂(0.49g、6.4mmol)を加え、反応混合物を0℃で1時間搅拌した。ヨウ化メチル(2.4g、17mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温まで一晩温めた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。粗生成物、ジチオ炭酸O-(5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)メチルS-メチルカルボノジチオネート(0.69g、2.1mmol)をトルエン(5mL)に溶解し、水素化トリプチルスズ(1mL)およびAlBN(50mg)を加えた。反応混合物を還流下で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-フルオロ-5-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.26g、収率56%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20(d, J=2.8Hz, 1H), 7.30(dd, J=2.8, and 8.4Hz, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 6.38(dd, J=3.2, 7.6Hz, 1H), 6.13(dt, J=3.2, 8.8Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 2.44(s, 3H); MS(ESI)m/z: 219.0(M+H⁺)。

【0182】

[実施例A14]

4mLの無水DMA中の4-アミノ-3-フルオロフェノール(0.20g、1.6mmol)の溶液を、カリウムtert-ブトキシド(0.24g、1.9mmol)で処理した。得られた暗赤色の溶液を、ふた付きバイアル容器内で室温にて1時間搅拌した。4-クロロ-2-メトキシピリジン(0.26g、1.6mmol)を加え、反応混合物を100℃で一晩加熱した。水(50mL)を加え、溶液を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合した有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-フルオロ-4-(2-メトキシピリジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.20g、収率58%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02(d, J=6.0Hz, 1H), 6.95(dd, J=2.8, 12.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 8.8Hz, 1H), 6.73(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.54(dd, J=2.4, 6.0Hz, 1H), 6.10(d, J=2.4Hz, 1H), 5.17(s, 1H), 3.81(s, 3H); MS(ESI)m/z: 235.0(M+H⁺)。

【0183】

[実施例A15]

テフロン(登録商標)で蓋をしたバイアル容器を4-アミノ-3-フルオロフェノール(0.291g、2.29mmol)および無水DMF(2.3mL)で充填した。得られた溶液を真空中で脱ガスし、アルゴン(3×)で後方充填した。バイアル容器を、アルゴン下で、ナトリウムtert-ブトキシド(0.27g、2.41mmol)で処理し

10

20

30

40

50

、直ちに蓋をした。反応混合物を室温で1時間攪拌した。4-クロロピコリノニトリル(0.317g、2.29mmol)とK₂CO₃(0.174g、1.26mmol)を加えた後、バイアル容器を再び脱ガスし、90のオイルバスで一晩加熱した。反応混合物をEtOAc(60mL)で希釈し、塩水(25mL)で洗浄した。水性相をEtOAc(50mL)で逆抽出した。混合した有機層を塩水(25mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、無色油として、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピコリノニトリル(0.162g、収率31%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.56(d, J=5.6Hz, 1H), 7.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.14(dd, J=6.0, 2.8Hz, 1H), 7.03(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 6.88-6.77(m, 2H), 5.25(s, 2H); MS(ESI) m/z: 230.0(M+H⁺)。

【0184】

[実施例A16]

脱ガスしたジメチルアセトアミド(2mL)中の5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェノール(100mg、0.619mmol)の溶液を、カリウムt-ブトキシド(83mg、0.743mmol)および5-クロロ-2-シアノピリジン(86mg、0.619mmol)で処理した。得られた混合液を80で一晩加熱した後、室温まで冷却し、水(10mL)で希釈した。混合液をEtOAc(30mL)で抽出した。有機相を水(3×30mL)および塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、暗色油として、5-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ピコリノニトリルを得、さらなる精製を行わずに使用した。MS(ESI) m/z: 264.0(M+H⁺)。

【0185】

[実施例A17]

ジメチルアセトアミド(60mL)中の3-アミノ-4-フルオロフェノール(5.6g、4.4mmol)の溶液を、真空内で脱ガスし、カリウムtert-ブトキシド(5.3g、4.7mmol)で処理した。得られた溶液を30分間攪拌した。5-プロモピリジン-2-カルボニトリル(6.6g、3.6mmol)を一度に加え、混合物を80で一晩加熱した。溶媒を真空内で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピコリノニトリル(3.5g、収率44%)を得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.47(d, J=3.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.06(t, J=9.2Hz, 1H), 6.52(d, J=7.6Hz, 1H), 6.28(m, 1H), 5.44(br s, 2H); MS(ESI) m/z: 230.0(M+H⁺)。

【0186】

[実施例A18]

DMA(10mL)中に、3-アミノ-4-フルオロフェノール(500mg、3.93mmol)、カリウムt-ブトキシド(441mg、3.93mmol)および4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(632mg、3.93mmol)を加えた。混合物を50まで温め、一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出し、混合した有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、暗色油を得た。油をカラムクロマトグラフィーで精製し、油として、2-フルオロ-5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(841mg、収率85%)を得、さらなる精製を行わずに使用した。MS(ESI) m/z: 252.0(M+H⁺)。

【0187】

[実施例A19]

DCM(10mL)中のピリジン-3-ボロン酸(0.68g、5.5mmol)および2-メチル-5-ニトロフェノール(0.85g、5.5mmol)の溶液を、ピリジ

10

20

30

40

50

ン(1.00mL、12.4mmol)、酢酸銅(1.5g、8.3mmol)および粉末4Åの分子篩(330mg)で処理した。反応混合液を7日間室温で、大気開放で攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、DCM(2×50mL)で抽出した。混合した有機相を、NaHCO₃飽和水溶液(25mL)、水(25mL)、NH₄Cl飽和水溶液(2×25mL)および塩水(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィーを介して精製し、3-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)ピリジン(81mg、収率6%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.48(dd, J=4.6, 1.0Hz, 1H), 8.43(d, J=2.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.70(d, J=2.4Hz, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39-7.30(m, 2H), 2.42(s, 3H); MS(ESI)m/z: 231.0(M+H⁺)。

【0188】

メタノール(4mL)中の3-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)ピリジン(80mg、0.35mmol)および10%Pd/C(50%湿体、165mg、0.08mmol)の溶液を、ぎ酸(89%、1mL、35mmol)で処理し、得られた溶液を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物をCellite(登録商標)で濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、40mLのpH12水溶液で希釈し、酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、4-メチル-3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゼンアミン(58mg、収率83%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.36(m, 2H), 8.32(dd, J=4.6, 1.4Hz, 1H), 7.26-7.18(m, 3H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 6.49(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.29(d, J=2.4Hz, 1H), 2.11(s, 3H); MS(ESI)r/n/z: 201.0(M+H⁺)。

【0189】

[実施例A20]

DMA(8mL)中に、3-アミノ-4-フルオロフェノール(281mg、2.21mmol)、カリウムt-ブトキシド(248mg、2.21mmol)および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(500mg、2.21mmol)を加えた。混合物を75まで一晩温めた後、室温まで冷却し、(75mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2×40mL)で抽出し、混合した有機相を塩水(40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、油として、2-フルオロ-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)ベンゼンアミン(161mg、収率26%)を得、さらなる精製を行わずに使用した。MS(ESI)m/z: 273.0(M+H⁺)。

【0190】

[実施例A21]

DMF(5mL)中に、実施例A12(500mg、2.01mmol)で得た5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピコリン酸、2.0Mメチルアミン溶液/THF(10mL、20.1mmol)およびHOBu(324mg、2.12mmol)を加えた。この溶液に、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンハイドロクロライド(772mg、4.03mmol)を加え、溶液を一晩室温で攪拌した。溶液を追加の同等の塩酸N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンハイドロクロライド(775mg)で処理し、40まで温めた後、室温まで冷却し、一晩攪拌した。溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(30mL)、塩水(30mL)で希釈し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、濃い油として、5-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)-N-メチルピコリンアミド(530mg、収率101%)を得、さらなる精製を行わずに使用した。MS(ESI)m/z: 262.0(M+H⁺)。

【0191】

[実施例A22]

攪拌した無水D M F (2 5 m L) に、 S O C l ₂ (1 2 5 m L) を反応温度が 4 0 ~ 5 0 に保たれるような割合でゆっくりと加えた。ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 5 g、 0 . 2 m o l) を、 3 0 分間にわたって少量ずつ加え、得られた混合物を 1 6 時間還流で加熱し、その間、黄色の固体が沈殿した。室温まで冷却した後、混合物をトルエン (8 0 m L) で希釈し、濃縮した。この過程を 3 回繰り返した。得られた乾燥残渣をトルエンで洗浄し、減圧下で乾燥させ、 4 - クロロ - ピリジン - 2 - 塩化カルボニル (2 7 . 6 g、 収率 7 9 %) を得、精製を行わずに次のステップに使用した。

【0192】

無水T H F (1 0 0 m L) 中の 4 - クロロ - ピリジン - 2 - 塩化カルボニル (2 7 . 6 g、 0 . 1 6 m o l) の溶液に、 0 度 E t O H 中の M e N H ₂ の溶液を滴下した。得られた混合物を 3 度で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、固体を得、 E t O A c 中で懸濁し、濾過した。濾液を塩水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、黄色固体として、 4 - クロロ - N - メチルピコリンアミド (1 6 . 4 g、 収率 6 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 7 8 (b r s , 1 H) , 8 . 5 5 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 8 2 (d , J = 4 . 8 H z , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 1 7 1 . 0 (M + H ⁺) 。

【0193】

[実施例A23]

実施例 A 2 に類似の手順を使用し、 2 、 4 - ジクロロピリジン (8 . 0 g、 5 4 m m o l) と 3 - フルオロ - 4 - アミノフェノール (8 . 0 g、 6 2 . 9 ミリル) を混合し、 4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルアミン (1 1 g、 収率 8 6 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 2 4 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 7 H z , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 7 3 (m , 4 H) , 5 . 2 1 (b r s , 2 H) ; M S (E S I) m / z : 2 3 9 . 2 (M + H ⁺) 。

【0194】

[実施例A24]

クロロギ酸メチル (7 7 . 3 g、 0 . 8 2 m o l) を、 - 1 0 の、水 (5 5 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノール (1 0 0 g、 0 . 6 8 m o l) および水酸化ナトリウム (3 2 . 8 g、 0 . 8 2 m o l) の溶液に滴下した。添加が完了した後、沈殿した固体を濾過により採取し、水で洗浄し、 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル炭酸メチル (1 1 0 g、 収率 7 9 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 6 2 (d d , J = 8 . 1 , 2 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 9 . 0 , 5 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (t d , J = 8 . 1 , 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 2 0 5 . 2 (M + H ⁺) 。

【0195】

濃縮H ₂ S O ₄ (5 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル炭酸メチル (1 1 0 g、 0 . 5 4 m o l) の懸濁液に、濃縮H ₂ S O ₄ (4 0 m L) および発煙H N O ₃ (4 0 . 8 m L 、 0 . 8 9 m o l) を含む混合物をゆっくりと加えた。得られた混合物を 0 度で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、沈殿した固体を濾過で採取し、水で洗浄し、 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル炭酸メチル (1 2 0 g、 収率 9 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 4 5 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 2 5 0 . 1 (M + H ⁺) 。

【0196】

水 (3 0 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル炭酸メチル (1 2 0 g 、 0 . 4 8 m o l) および水酸化ナトリウム (2 2 . 7 g 、 0 . 5 7 m o l)

10

20

30

40

50

) の混合液を 4 時間還流した。不溶性固体を濾過で除去し、濾液を希塩酸で酸化させた。沈殿した固体を濾過で採取し、水で洗浄し 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール (90 g、収率 98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 192.1 (M + H⁺)。

【0197】

2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール (85 g、0.45 mol) と 10% Pd/C (25 g、0.023 mol) を、EtOH 中で混合し、12 時間水素化 (50 psi) した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (40 g、収率 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.87 (s, 1H), 6.70 (d, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.92 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 128.2 (M + H⁺)。

【0198】

[実施例 A 25]

4 - クロロピコリンアミドを MeNH₂ の代わりに NH₃ を使用し、実施例 A 22 に類似の手順を使用して調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.72 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 157.0 (M + H⁺)。

【0199】

[実施例 A 26]

実施例 A 2 に類似の手順を使用し、2 - フルオロ - 4 - アミノフェノール (2.6 g、24 mmol) と 2、4 - ジクロロピリジン (2.88 g、20 mol) を混合し、4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミン (3.2 g、収率 67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 239.1 (M + H⁺)。

【0200】

4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミン (2.0 g、8.4 mmol) とベンジルメチルアミン (20 mL) の混合液を、スチールボム中で 200 度まで一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - N - ベンジル - N - メチルピリジン - 2 - アミン (1.0 g、収率 37%) を得た。MS (ESI) m/z: 324.2 (M + H⁺)。

【0201】

MeOH (10 mL) 中の 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - N - ベンジル - N - メチルピリジン - 2 - アミン (1.0 g、3.1 mmol) の溶液に、10% Pd/C (0.25 g、0.23 mmol) を加えた。反応物を H₂ 雰囲気下 (50 psi) で、75 度で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、逆相分取 HPLC で精製し、4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピリジン - 2 - アミン (560 mg、収率 78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.45 (m, 3H), 6.06 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: (M + H⁺): 234.2。

【0202】

[実施例 A 27]

10

20

30

40

50

実施例 A 2 3 (0 . 5 9 7 g、 2 . 5 mmol)、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 7 2 8 g、 3 . 7 5 mmol)、 Cs₂CO₃ (3 . 1 0 g、 9 . 5 mmol) と Pd (PPh₃)₄ (0 . 2 8 9 g、 0 . 2 5 mmol) を、 DMF YH₂O (2 0 mL) 中で混合した。反応混合物を脱ガスし、 N₂ で覆い、 9 0 °C で一晩加熱した。完了した反応物を H₂O (5 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 5 0 mL) で抽出した。混合した有機物を塩水 (2 0 mL) で洗浄し、 乾燥させ (MgSO₄) 、 真空内で濃縮し、 クロマトグラフィーで精製し、 淡黄色の固体として、 4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロベンゼンアミン (0 . 5 6 g、 8 3 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 Hz, DMSO - d₆) 13 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , J = 5 . 6 Hz) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 2 . 4 Hz) , 7 . 0 3 (dd , J = 1 1 . 6 , 2 . 4 Hz) , 6 . 8 9 (t , J = 8 . 8 Hz) , 6 . 8 4 (m , J = 8 . 4 Hz) , 6 . 6 0 (m , 1 H) , 5 . 2 0 (s , 2 H) ; MS (ESI) m / z : 2 7 1 . 0 (M + H⁺)。

【0203】

[実施例 A 2 8]

DME (1 8 mL) と水 (6 mL) 中の実施例 A 2 3 (3 g、 1 2 . 6 mmol)、 1 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (5 . 2 g、 2 5 . 2 mmol) と、 Na₂CO₃ (2 . 7 g、 2 5 . 2 mmol) の溶液を、 窒素で 2 0 分間散布した。 Pd (PPh₃)₄ (7 2 9 mg、 0 . 6 3 mmol) を加え、 得られた混合液を 1 0 0 °C まで 1 6 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、 粗生成物を水中に懸濁し、 EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 乾燥させ (Na₂SO₄) 、 真空内で濃縮し、 シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、 2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (2 g、 収率 5 6 %) を得た。¹H NMR (3 0 0 MHz, DMSO - d₆) 8 . 3 1 (d , J = 5 . 7 Hz) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (s , J = 2 . 4 Hz) , 6 . 9 6 (m , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 2 (m , 2 H) , 6 . 5 6 (m , 1 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) ; MS (ESI) m / z : 2 8 5 . 0 (M + H⁺)

【0204】

[実施例 A 2 9]

実施例 A 2 と類似の過程により、 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (0 . 1 2 g、 0 . 5 3 mmol) 、 カリウム tert - ブトキシド (0 . 0 8 0 g、 0 . 7 1 mmol) と tert - ブチル 4 - クロロピコリン酸 (1 5 9 mg、 0 . 5 3 mmol) を混合し、 tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピコリン酸 (1 5 1 mg、 収率 6 7 %) を得た。 MS (ESI) m / z : 3 0 5 . 0 (M + H⁺)。

【0205】

THF (1 5 mL) 中の LiAlH₄ (6 9 9 mg、 1 8 . 4 mmol) の溶液に、 tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピコリン酸 (1 . 4 g、 4 . 6 mmol) を、 N₂ 下で、 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % の NaOH 水溶液 (4 mL) で反応停止し、 得られた懸濁液を濾過し、 濾液を EtOAc (3 × 3 0 mL) で抽出し、 (4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ - 2 - イル) メタノール (7 0 0 mg、 収率 7 0 %) を得た。 MS (ESI) m / z : 2 3 5 . 1 (M + H⁺)。

【0206】

0 °C の、 DMF (1 0 mL) 中の (4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 2 - イル) メタノール (7 5 0 mg、 3 . 2 mmol) および Et₃N (8 2 1 mg、 8 mmol) の溶液を、 塩化 tert - ブチルジメチルシリル (6 2 4 mg、 4 . 1 6 mmol) で処理した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 4 - ((tert -

10

20

30

40

50

- プチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロベンゼンアミン(370mg、収率33%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.32(d, J=5.6Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.67-6.82(m, 4H), 4.76(s, 2H), 3.71(s, 2H), 0.89(s, 9H), 0.07(s, 6H); MS(ESI)m/z: 349.2(M+H⁺)。

【0207】

[実施例A30]

実施例A23(1g、4.2mmol)とエチル(4-メトキシ-ベンジル)アミン(10mL)を混合し、200まで30時間加熱した。反応溶液をHOAc/水(20%、V/V)に注ぎ、EtOAc(3×100mL)で抽出した。混合した有機物を塩水(3×50mL)、NaHCO₃飽和水溶液(2×100mL)で洗浄し、乾燥させ(NaSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、[4-(4-アミノ-3-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-2-イル]-エチル-(4-メトキシベンジル)アミン(1.2g、収率78%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.90(d, J=5.6Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 6.82(d, J=8.0Hz, 2H), 6.74(m, 2H), 6.63(d, J=7.2Hz, 1H), 6.02(d, J=4.0Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.53(s, 2H), 3.67(s, 3H), 3.44(m, 2H), 1.00(t, J=6.8, 3H); MS(ESI)m/z: 368.2(M+H⁺)。

【0208】

トリフルオロ酢酸(10mL)を、CH₂Cl₂(50mL)中の[4-(4-アミノ-3-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-2-イル]-エチル-(4-メトキシベンジル)アミン(1.2g、3.27mmol)の溶液に加え、得られた溶液を40まで一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を塩酸(5mL、12M、60mmol)および水(50mL)で処理した。溶液をEtOAc(4×50mL)で洗浄した。水性層を、pH=8になるまでNaHCO₃で処理した後、EtOAc(3×50mL)で抽出した。混合した抽出物を塩水(3×50mL)で洗浄し、乾燥させ(NaSO₄)、真空中で濃縮し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-エチルピリジン-2-アミン(0.45g、収率67%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.79(d, J=5.7, 1H), 6.85(dd, J=11.7, 2.4Hz, 1H), 6.78(t, J=8.7Hz, 1H), 6.67(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 6.39(m, 1H), 6.05(dd, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 5.72(d, J=2.1Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.15(m, 2H), 1.03(t, J=7.2, 3H); MS(ESI)m/z: 248.2(M+H⁺)。

【0209】

[実施例A31]

NMP(5mL)中の実施例A23(0.30g、1.3mmol)の溶液に、イソブロピルアミン(0.54mL、6.3mmol)を加え、マイクロ波の下で、200で6時間加熱した。水を加え、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン:EtOAc:MeOH/CH₂Cl₂)で精製し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-イソブロピルピリジン-2-アミン(0.16g、収率49%)を得た。MS(ESI)m/z: 262.2(M+H⁺)。

【0210】

[実施例A32]

DMF(150mL)中の3,5-ジニトロ-ベンゾニトリル(5g、25.9mol)、5-クロロ-ピリジン-3-オル(3.35g、25.9mol)およびK₂CO₃(7.2g、52mol)の溶液を100で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮し、

残渣を水に注いだ。水性層を酢酸エチル(3×150mL)で抽出し、混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(5-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-ニトロ-ベンゾニトリル(3.1g、収率44%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.56(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.87(s, 1H)。

【0211】

鉄紛(6.3g、112mmol)を酢酸(100mL)中の3-(5-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-ニトロ-ベンゾニトリル(3.1g、11.2mol)の混合物に加え、反応物を室温で6時間攪拌した。水(200mL)を加え、混合物をNa₂CO₃飽和水溶液でpH7まで中和し、EtOAc(3×150mL)で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルで精製し、3-アミノ-5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリル(1.92g、収率71%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.53(d, J=1.6Hz, 1H), 8.44(d, J=2.4Hz, 1H), 7.80(t, J=2.4Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.72(d, J=1.6Hz, 1H), 6.56(d, J=2.0Hz, 1H), 5.92(s, 2H); MS(ESI)m/z: 246.2[M+H]⁺。

【0212】

[実施例A33] 20
3,5-ジニトロ-ベンゾニトリル(3g、16mmol)、6-メチルピリジン-3-オル(1.7g、16mmol)、およびK₂CO₃(4.3g、31mmol)を、DMFに溶解し、110まで一晩加熱した。反応混合物を水に注ぎ、混合物をEtOAcで抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)-5-ニトロベンゾニトリル(3g、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.50(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.59-7.56(d, J=10Hz, 1H), 7.38-7.36(d, J=8.4Hz, 1H), 1.98(s, 3H); MS(ESI)m/z: 256.3[M+H]⁺。

【0213】

酢酸(200mL)中の、3-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)-5-ニトロベンゾニトリル(3g、0.012mol)および鉄紛の混合物を室温で6時間攪拌した。H₂Oを加え、混合物をNa₂CO₃飽和水溶液でpH7に調節した。水性層をEtOAcで抽出し、混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-5-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリル(2g、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.25(s, 1H), 7.42(d, J=10Hz, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.78(s, 2H), 2.49(s, 3H); MS(ESI)m/z: 226.2[M+H]⁺。

【0214】

[実施例A34] 40
3,5-ジニトロベンゾニトリル(1.50g、7.77mmol)を、DMF(15mL)中のピリジン-3-オル(739mg、7.77mmol)および炭酸カリウム(10.7g、77.7mmol)のスラリに加え、混合物を60まで温め、一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を酢酸エチル(50mL)および水(100mL)で希釈した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム(50mL)および塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー(Si-40カラム、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、3-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキ

10

20

30

40

50

シ) ベンゾニトリル(1.31g、収率69%)として同定された淡黄色固体を得た。MS(E SI)m/z:242.0(M+H⁺)。

【0215】

エタノール(20mL)中の、3-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリル(1.31g、9.42mmol)および無水塩化スズ(I I)(6.13g、27.2mmol)の溶液を、70まで2時間温めた。室温まで冷却した後、反応物を氷/水(100mL)へ注いだ。水性混合物を水酸化ナトリウムと塩基(pH~8)で作製し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、紙で濾過し、大部分の塩を除去した。この溶液を酢酸エチル(2×75mL)で抽出し、混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)真空内で濃縮し、3-アミノ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンゾニトリル(660mg、収率57%)と同定された淡黄色の固体を得た。MS(E SI)m/z:212.0(M+H⁺)。

【0216】

[実施例A35]

実施例3Aに類似の手順を使用し、3-アミノ-4-フルオロフェノール(491mg、3.86mmol)と4-クロロピリジン-2-アミン(500mg、3.86mmol)を混合し、4-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(509mg、収率59%)を得た。MS(E SI)m/z:221.0(M+H⁺)。

【0217】

[実施例A36]

H₂SO₄(100mL)中の1,3-ジフルオロ-2-メチルベンゼン(15g、0.12mol)の溶液を、-10で、HNO₃(65%、11.4g、0.12mol)で滴下処理した。得られた混合物を約30分間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(3×200mL)で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(16g、収率78%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.80(m, 1H)、6.87.1(m, 1H)、2.30(s, 3H)。

【0218】

1,3-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(16g、0.092mol)、ベンジルアルコール(10g、0.092mol)およびK₂CO₃(25.3g、0.18mol)をDMF(250mL)中で混合し、100まで一晩加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×200mL)で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ベンジルオキシ-3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(8g、収率33%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.04(t, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 7.08(d, J=9.2Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 2.13(s, 3H)。

【0219】

1-ベンジルオキシ-3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(8g、0.031mol)と10%Pd-C(1g)を、メタノール(100mL)中で混合し、混合物をH₂雰囲気下(1atm)で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を真空内で濃縮し、4-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェノール(4.2g、収率96%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.61(s, 1H), 6.42(t, J=8.4Hz, 1H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 1.96(s, 3H); MS(E SI)m/z:142.1[M+H]⁺。

【0220】

カリウムtert-ブトキシド(3.5g、0.031mol)を、DMAc中の4-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェノール(4.2g、0.03mol)の溶液に加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物に、DMAc中の2,

10

20

30

40

50

4 - ジクロロピリジン (4.38 g、0.03 mol) の溶液を加え、混合物を100度で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、シリカゲルで濾過し、EtOAcで前方へ洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルベンゼンアミン (3.2 g、収率42%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 1.91 (s, 3H); MS (ESI) m/z 253.1 [M+H]⁺。

【0221】

4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルベンゼンアミン (1.0 g、3.3 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1 g、4.8 mmol)、Na₂CO₃ (0.84 g、6.6 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (0.25 g、0.2 mmol)を、DME (75 mL) および水 (25 mL) 中で混合した。混合物を窒素で15分間散布し、一晩加熱還流した。反応混合物をEtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、混合した有機物を塩水で洗浄し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-フルオロ-3-メチル-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)アニリン (0.74 g、収率75%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 299.2 [M+H]⁺。

【0222】

[実施例A37]

DMF (300 mL) 中の1,2,3-トリフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (30 g、0.17 mol) およびベンジルアルコール (18.4 g、0.17 mol) をK₂C_O₃ (35 g、0.25 mol) で処理し、得られた混合物を室温で8時間攪拌した。水 (300 mL) を加え、混合物をEtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、1-ベンジルオキシ-2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (16 g、収率36%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.06 (m, 1H), 7.49-7.30 (m, 6H), 5.37 (s, 2H)。

【0223】

MeOH (200 mL) 中の1-ベンジルオキシ-2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (14 g、52.8 mmol) およびPd/C (10%、1.4 g) の混合物を、水素雰囲気下 (30 psi) で、2時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、濾液を真空中で濃縮し、4-アミノ-2,3-ジフルオロフェノール (7 g、収率92%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 6.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H)。

【0224】

実施例2Aに類似の手順を使用し、4-アミノ-2,3-ジフルオロフェノール (6 g、41.4 mmol)、カリウムtert-ブトキシド (4.9 g、43.5 mmol) と2,4-ジクロロピリジン (6.1 g、41.4 mmol) を混合し、4-(2-クロロ-ピリジン-4-イルオキシ)-2,3-ジフルオロフェニルアミン (7 g、収率66%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H)

10

20

30

40

50

) .

【0225】

[実施例A38]

DME(12mL)中の実施例A37の溶液(2g、7.8mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.65g、7.8mmol)およびNa₂CO₃(1.65mg、15.6mmol)、ならびにH₂O(4mL)を窒素で20分間散布した。Pd(PPh₃)₄(450mg、0.4mmol)を加え、得られた混合物を窒素下で70まで16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を水中で懸濁し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し2,3-ジフルオロ-4-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]フェニルアミン(1.3g、収率55%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.40(d, J=6.0Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.96(t, J=8.8Hz, 1H), 6.70-6.67(m, 2H), 5.62(s, 2H), 3.92(s, 3H); MS(ESI)m/z: 303.2[M+H]⁺。

【0226】

[実施例A39]

実施例A23(2.0g、8.4mmol)と4-メトキシベンジルアミン(50mL)をスチールボム中で混合し、160で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相分取HPLCで精製し、N-(4-メトキシベンジル)-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(1.0g、収率35%)を得た。

【0227】

CH₂C₂(10mL)中のN-(4-メトキシベンジル)-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(500mg、1.47mmol)の溶液を、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(1.64g、2.99mmol)で処理し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(250mg、収率77%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.73(d, J=6.0Hz, 1H), 6.88(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 6.80(t, J=8.7Hz, 1H), 6.68(m, 1H), 6.06(dd, J=4.5, 1.8Hz, 1H), 5.84(s, 2H), 5.75(d, J=1.5Hz, 1H), 5.08(s, 2H); MS(ESI)m/z: 220. [M+H]⁺。

【0228】

[実施例A40]

ジメチルアセトアミド(50mL)中の4-アミノ-2-メチル-フェノール(4.25g、34.5mmol)の溶液を真空中で脱ガスし、アルゴンで覆った。カリウムtert-ブトキシド(5.0g、44.6mmol)を加え、反応混合物を再び脱ガスし、アルゴン下で、室温で30分間攪拌した。2,4-ジクロロ-ピリジン(4.6g、31.3mmol)を加え、混合物を100まで一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-3-メチルベンゼンアミン(4.5g、収率56%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.21(d, J=5.2Hz, 1H), 6.75-6.80(m, 3H), 6.45-6.50(m, 2H), 5.15(s, 2H), 1.92(s, 3H); MS(ESI)m/z: 235.1(M+H⁺)。

【0229】

10mLのDMF(10mL)および水(3mL)中の4-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-3-メチルベンゼンアミン(595mg、2.54mmol)、

1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル) - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル } - 4 H - ピラゾール (790 mg、 3 . 80 mmol) および Cs₂CO₃ (2 . 53 g、 7 . 77 mmol) の溶液を真空下で脱ガスし、窒素で覆った。 Pd (PPPh₃) 4 (295 mg、 0 . 26 mmol) を加え、反応混合物を 90 まで一晩加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) および塩水 (2 × 10 mL) で洗浄した。水性部分を EtOAc (2 × 15 mL) で抽出し、混合した有機物を塩水 (10 mL) で洗浄し、真空内で濃縮し、シリカゲル上で精製し、淡黄色の泡として、3 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) ベンゼンアミン (627 mg、 収率 88 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8 . 27 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 18 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 0 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 07 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 74 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 49 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 46 - 6 . 40 (m , 2 H) , 5 . 02 (s , 2 H) , 3 . 84 (s , 3 H) , 1 . 94 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 281 . 2 (M + H⁺) 。

【0230】

[実施例 A 4 1]

4 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (1 . 4 g、 8 . 8 mmol) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2 . 0 g、 10 . 3 mmol) 、 Na₂CO₃ (2 . 8 g、 26 . 4) および Pd (PPPh₃) 4 (500 mg、 0 . 43 mmol) を、トルエン / EtOH / H₂O (4 / 4 / 1 、 20 mL) から成る溶媒中で組み合わせた。混合物を、真空を適用して脱ガスし、アルゴンでヘッドスペースを後方充填した。反応混合物を 100 で一晩加熱した。不溶性部分を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2 - (メチルチオ) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン (1 . 2 g、 収率 71 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 . 45 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 24 (s , 1 H) , 7 . 23 (s , 1 H) , 7 . 05 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 51 (s , 3 H) 。

【0231】

ジクロロメタン (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の 2 - (メチルチオ) - 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン (200 mg、 1 mmol) の溶液に、4 - メトキシベンジルクロリド (200 mg、 1 . 28 mmol) を 0 で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、真空内で濃縮し、粗物 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジンを得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8 . 58 (s , 1 H) , 8 . 50 , (d , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 16 (s , 1 H) , 7 . 40 (d , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 27 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 22 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 5 . 30 (s , 2 H) , 3 . 72 (s , 3 H) , 2 . 51 (s , 3 H) ; MS (ESI) m/z : 313 (M + H⁺) 。

【0232】

ジクロロメタン中の 4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (200 mg、 0 . 64 mmol) の溶液に、m - CPBA (220 mg、 1 . 28 mmol) を加えた。反応物を 2 時間室温で攪拌した。水を加え、有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、真空内で濃縮した。残渣を DMF (5 mL) 中の 3 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (165 mg、 1 . 28 mmol) と K₂CO₃ (176 mg、 1 . 28 mmol) と混合し、混合物を 90 で一晩加熱した。濾過および濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5 - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロベンゼンアミン (210 mg、 収率 84 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8 . 50 (s , 1 H) , 8 . 44 , (d , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 10 (50

s, 1 H), 7.42 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.98 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.52 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 5.30 (br s, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 392.2 (M + H⁺)。

【0233】

ジクロロメタン (3 mL) 中の 5 - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロベンゼンアミン (50 mg、0.13 mmol) の溶液に、TFA (0.3 mL) を 0 で加え、反応物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエーテルで洗浄し、飽和アンモニア溶液で処理した。固体を濾過で採取し、真空中で乾燥させ、5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロベンゼンアミン (15 mg、収率 43%)を得た。¹H NMR (300 MHz, MeOD) 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.23 (br s, 2 H), 7.40 (d, J = 5.4, 1 H), 7.02 (dd, J = 10.8, 8.7 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 2.7, 7.2 Hz, 1 H), 6.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z: 272.2 (M + H⁺)。

【0234】

[実施例 A 4 2]

実施例 A 3 に類似の手順を使用し、3 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (0.127 g、1.0 mmol) と 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (0.203 g、1.0 mmol) を混合し、黄色固体として、2 - フルオロ - 5 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イルオキシ) ベンゼンアミン (0.098 g、収率 39%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.53 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H); MS (ESI) m/z: 250.0 (M + H⁺)。

【0235】

[実施例 B 1]

THF (10 mL) および H₂O (2.5 mL) 中のベンジル 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (0.991 g、2.52 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に、NaIO₄ (1.62 g、7.56 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた懸濁液を 25 で 30 分間攪拌した後、3 M 塩酸 (1.68 mL、5.04 mmol、2.0 当量) で処理した。混合物を 2.5 時間攪拌した。浮遊物を固体から別の容器に移し、THF で前方へ洗浄した。混合した容器相を塩水 (2 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、泡として、粗製 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルボロン酸 (0.640 g、収率 82%)を得、そのまま次の反応に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.68 - 7.58 (m, 2 H), 7.45 - 7.29 (m, 6 H), 7.17 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.62 - 4.56 (br m, 2 H), 3.65 (br s, 2 H), 2.86 (t, 2 H, J = 5.60 Hz); MS (ESI) m/z: 312.0 (M + H⁺)。

【0236】

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イルボロン酸 (0.640 g、2.06 mmol、1.00 当量) および 4 の MS (0.64 g) の攪拌した懸濁液に、ピリジン (0.168 mL、2.06 mmol、1.00 当量) に続いてエチル 3 - t - プチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0.404 g、2.06 mmol、1.00 当量) および Cu(OAc)₂ (0.374 g、2.06 mmol、1.00 当量) を加えた。

得られた青緑色の混合物を 25 度で攪拌した。40 時間後、混合物を H₂O で希釈し、分子篩から他の容器に移した。層を分離し、有機相を H₂O (2×) で洗浄した。混合した水性相を C_H₂C_l₂ (1×) で抽出した。混合した有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で精製し、ベンジル 6 - (3 - t - プチル - 5 - (エトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (0.46 g、収率 48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.67 (br m, 2H), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.66 (br s, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.29 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ESI) m/z: 462.3 (M + H⁺)。

【0237】

1 : 1 : 1 の THF / EtOH / H₂O (3 mL) 中のベンジル 6 - (3 - t - プチル - 5 - (エトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (0.160 g, 0.347 mmol) の攪拌した溶液に、22 度で LiOH - H₂O (0.0727 g, 1.73 mmol) を加えた。3 時間後、完成した反応物を 1 M 塩酸で酸化させ (pH 2 - 3)、EtOAc (3×) で抽出した。混合した有機相を塩水で洗浄し (2×)、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、油として、1 - (2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - t - プチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.16 g、収率 106%) を得、さらなる精製を行わずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.41 - 7.31 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (br m, 2H), 3.66 (br s, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.29 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 434.2 (M + H⁺)。

【0238】

[実施例 B 2]

エチル 3 - t - プチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチルスルfonyl) キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (第 WO 2006/071940 A2 号、0.380 g, 0.806 mmol を参照)、MeNH₂ - HC1 (0.109 g, 1.61 mmol) および Et₃N (0.449 mL, 3.22 mmol) を DMF (8 mL) 中で混合し、室温で一晩攪拌した。さらなる MeNH₂ - HC1 (0.109 g, 1.61 mmol) および Et₃N (0.449 mL, 3.22 mmol) を加え、反応物を室温でさらに 4 時間攪拌し、3 時間 60 度で攪拌した。完成した反応物を塩水で希釈し、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、エチル 3 - tert - プチル - 1 - (2 - (メチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (240 mg、収率 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 353.2 (M + H⁺)。

【0239】

LiOH - H₂O (0.143 g, 3.40 mmol) を、水 / THF / EtOH (1 : 1 : 1, 9 mL) の混合物中のエチル 3 - tert - プチル - 1 - (2 - (メチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0.240 g, 0.68 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌し、3 M 塩酸

10

20

30

40

50

で希釈し、EtOAc および THF で抽出した。混合した有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空下で濃縮し、3-tert-ブチル-1-(2-(メチルアミノ)キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.22 g、収率 100%)を得た。 1H -NMR ($DMSO-d_6$) 7.90 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.2, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.79 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 3H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 325.2 ($M + H^+$)。

【0240】

[実施例 B 3]

CH_2Cl_2 (100 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (42.8 g, 0.15 mol) の溶液を、0 の CH_2Cl_2 (500 mL) 中の 6-ヒドロキシキノリン (20.00 g, 0.138 mol) およびピリジン (23 g, 0.277 mol) の溶液に滴下した。冷却槽を除去し、得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 × 300 mL) で洗浄し、有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、真空下で濃縮し、油として、粗キノリン-6-イルトリフルオロメタンスルフォネート (40 g、収率 > 100%)を得た。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 9.00 (d, 1H, $J = 2.8\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.21 (d, 1H, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 277.9 ($M + H^+$)。

【0241】

脱ガストルエン (1 L) 中のキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルフォネート (40 g, 0.14 mol)、ベンゾフェノンヒドラゾン (35.6 g, 0.18 mol)、炭酸セシウム (74 g, 0.23 mol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (2.5 g, 4.5 mmol) の懸濁液に、酢酸パラジウム (0.013 g, 0.058 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で、90まで加熱した。16時間後、混合物を真空内で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー-(EtOAc/petエーテル) で精製し、1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノリン-6-イル)ヒドラジン (32 g、収率 68.6%)を得た。 1H -NMR (300 MHz, $OMSO-d_6$) 9.22 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 3.9\text{ Hz}$, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 2H), 7.33-7.39 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 324 ($M + H^+$)。

【0242】

エタノール (500 mL) 中の 1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノリン-6-イル)ヒドラジン (32 g, 99 mmol) および 4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (26 g, 0.15 mol) の溶液を、濃塩酸 (80 mL, 12 N, 0.96 mol) で処理し、混合物を一晩加熱還流した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を Et₂O で洗浄し、ジフェニルケトンを除去した。粗生成物を EtOAc に溶解し、 Na_2CO_3 飽和水溶液で中和 (pH 8) した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-tert-ブチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (23 g、収率 87%)を得た。 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8.86 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.42 (br s, 2H), 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 267.2 ($M + H^+$)。

【0243】

100 mL の CH_2Cl_2 中の 5-tert-ブチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (8.00 g, 30 mmol) の冷溶液 (-10

10

20

30

40

50

)に、ピリジン(8.0 mL、99 mmol)およびD MAP(100 mg)に続き、30 mLのCH₂Cl₂中のトリクロロエチルクロロフォルメート(8.9 mL、42 mmol)の溶液を20分間にわたって加えた。1時間攪拌した後、水(100 mL)を加え、攪拌をさらに10分間継続し、有機層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、アセトニトリルから結晶した溶媒を除去した後、暗褐色の残渣を得、白色固体として、2,2,2-トリクロロエチル3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(8.23 g、収率62%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.15(br s, 1H) 8.93(m, 1H), 8.41(d, J = 8 Hz, 1H), 8.11(m, 2H), 7.90(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 4.85(s, 2H), 1.32(s, 9H); MS(ESI)m/z: 442(M+H⁺)。

【0244】

[実施例B4]

キノリン-6-イルボロン酸(0.34 g、2.0 mmol)をMS(活性化4)を伴うCH₂Cl₂(30 mL)およびピリジン(1 mL)中に溶解し、室温で6時間攪拌した。エチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.39 g、2.0 mmol)および酢酸銅(II)(0.36 g、2.0 mmol)を加え、反応物を室温で3時間、大気開放で攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、エチル3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.21 g、収率33%)を得た。MS(ESI)m/z: 324.0(M+H⁺)。

【0245】

水酸化リチウム(6.2 mg、2.6 mmol)をジオキサン-H₂O-EtOH(1:1:1、6 mL)中のエチル3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.21 g、0.65 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をH₂O(2 mL)中に溶解した。3 M 塩酸を加え、沈殿物を濾過で採取し、水で洗浄した。固体を真空中で乾燥させ、白色固体として、3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.18 g、収率94%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96(dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.47(dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.09(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.82(dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 1.33(s, 9H); MS(ESI)m/z: 296.0(M+H⁺)。

【0246】

[実施例B5]

[3-(5-アミノ-3-tert-ブチル-ピラゾール-1-イル)ナフタレン-1-イル]酢酸エチルエステルハイドロクロライド(第WO 2006/071940号、1.60 g、4.55 mmolを参照)をメタノール(7 M、13 mL、91 mmol)中のアンモニアで処理し、反応混合物を密閉管で6時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィーにかけ、2-(3-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ナフタレン-1-イル)アセトアミド(610 mg、収率41%)を得た。MS(ESI)m/z: 323.3(M+H⁺)。

【0247】

飽和重炭酸ナトリウム(20 mL)、酢酸エチル(20 mL)および2-(3-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ナフタレン-1-イル)アセトアミド(300 mg、0.931 mmol)の混合物に、Troc-C1(296 mg、1.40 mmol)を加えた。混合物を激しく一晩攪拌した。混合物を酢酸

10

20

30

30

40

40

50

エチル(30mL)で希釈し、有機相を分離し、5%のクエン酸(30mL)および塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、固体を得、それを酢酸エチルで粉碎し、濾過し、2,2,2-トリクロロエチル1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ナフタレン-2-イル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(241mg、収率52%)を得た。MS(ESI)m/z:499.0(M+H⁺)。

【0248】

[実施例B6]

室温の、EtOAc(7mL)中のtert-ブチル5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(第WO 2006/071940A2号、0.250g、0.70mmolを参照)およびTroc-C1(0.10mL、0.74mmol)の搅拌した懸濁液に、NaHCO₃飽和水溶液(2.9mL、2.1mmol)を加えた。3時間後、完了した反応物をヘキサン(35mL)で希釈し、濾過した。固体をヘキサンでよくすすぎ、乾燥させ、tert-ブチル-5-(3-tert-ブチル-5-((2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.36g、収率97%)を得た。MS(ESI)m/z:532.0(M+H⁺)。

【0249】

[実施例B7]

EtOAc(2mL)中のt-ブチル6-(5-アミノ-3-t-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(第WO 2006/071940A2号、0.075g、0.20mmolを参照)およびTroc-C1(0.028mL、0.21mmol)の搅拌した溶液に、NaHCO₃飽和水溶液(0.82mL、0.61mmol)を加えた。得られた二相溶液を室温で一晩搅拌した。層を分離し、水性相をEtOAc(2×)で抽出した。混合した有機相を塩水で洗浄し(1×)、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、粗物t-ブチル6-(3-t-ブチル-5-((2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.110g、収率100%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.93(br s, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.27(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.52(br s, 2H), 3.57-3.53(m, 2H), 2.82-2.79(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.27(s, 9H); MS(ESI)m/z:545.0(M+H⁺)。

【0250】

[実施例B8]

EtOAc(6mL)中のtert-ブチル5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(第WO 2006/071940A2号、0.64g、1.80mmol)の溶液を1Maq NaOH(2.7mL)で処理した。0°の搅拌した二相の反応混合物に、イソプロペニルクロロフォルメート(0.26mL)を1分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で4時間搅拌した。反応物をEtOAc(20mL)で希釈した。有機層をH₂O(2×10mL)、塩水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、淡黄色の泡として、tert-ブチル5-(3-tert-ブチル-5-((プロブ-1-エン-2-イルオキシ)カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.69g、収率87%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.77(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.17(d, J=9Hz, 1H), 7.97(d, J=2Hz, 1H), 7.74(dd, J=9, 2Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 4.7(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.67(s, 9H), 1.30(s, 9H); MS(ESI)m/z:440.2(M+H⁺)。

【0251】

[実施例B9]

実施例B3に類似の手順を使用し、6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジンイル)キノリン(4.0g、12.3mmol)と4-メチル-3-オキソ-ペンタンニトリル(1.5g、13.5mmol)を混合し、3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得た(1.1g、収率36%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.93(dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 8.21-8.18(m, 2H), 8.05-8.02(m, 2H), 7.44(dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 3.85(br s, 2H), 2.97(m, 1H), 1.31(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 253.2(M+H⁺)。

【0252】

実施例B3に類似の手順を使用し、3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(0.378g、1.5mmol)を、2,2,2-トリクロロエチル3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.391g、収率61%)に変換した。MS(ESI)m/z: 427.0(M+H⁺)。

【0253】

[実施例B10]

実施例B3に類似の手順を使用し、6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジンイル)キノリン(4.0g、12.3mmol)と3-オキソ-ペンタンニトリル(1.3g、1.1当量)を混合し、5-エチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(2.5g、収率85%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.87(dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 8.39(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.06-8.03(m, 2H), 7.54(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 5.46(br s, 2H), 5.40(s, 1H), 2.49(q, J=7.5Hz, 2H), 1.16(t, J=7.5Hz, 3H); MS(ESI)m/z: 239.2(M+H⁺)。

【0254】

実施例B3に類似の手順を使用し、5-エチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(0.378g、1.5mmol)を、白色の泡として、2,2,2-トリクロロエチル3-エチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.287g、収率41%)に変換した。MS(ESI)m/z: 413.0(M+H⁺)。

【0255】

[実施例B11]

実施例B3に類似の手順を使用し、6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジンイル)キノリン(5.0g、15.5mmol)と4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-ブチロニトリル(2.3g、16.8mmol)を混合し、2-キノリン-6-イル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(2.3g、収率53%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.95(dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 8.47(d, J=7.2Hz, 1H), 8.22(d, J=2.4Hz, 1H), 8.14(d, J=9.3Hz, 1H), 7.97(dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=7.2, 4.2Hz, 1H), 5.96(br s, 2H), 5.85(s, 1H); MS(ESI)m/z: 279.2(M+H⁺)。

【0256】

実施例B3と類似の手順を使用し、2-キノリン-6-イル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(0.47g、1.7mmol)を、2,2,2-トリクロロエチル1-(キノリン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1

20

30

40

50

H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0.333 g、収率43%) に変換した。MS (ESI) m/z : 453.0 (M + H⁺)。

【0257】

[実施例B12]

実施例B3に類似の手順を使用し、6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジンイル)キノリン(5.0 g、15.5 mmol)と3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル(3.0 g、1.1当量)を混合し、3-シクロペンチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(2.3 g、収率53%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (m, 1H), 8.38 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 4.2, 8.1 Hz, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.38 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 1.53 - 1.70 (m, 6H); MS (ESI) m/z : 279.3 (M + H⁺)。

【0258】

実施例B3と類似の手順を使用し、3-シクロペンチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(0.418 g、1.5 mmol)を、2, 2, 2-トリクロロエチル3-シクロペンチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.394 g、収率58%)に変換した。MS (ESI) m/z : 453.0 (M + H⁺)。

【0259】

[実施例B13]

実施例B3に類似の手順を使用し、6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジンイル)キノリン(4.0 g、12.3 mmol)と3-シクロブチル-3-オキソ-プロピオニトリル(1.7 g、1.1当量)を混合し、5-シクロブチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(1.3 g、収率40%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 265.1 (M + H⁺)。

【0260】

実施例B3に類似の手順を使用し、5-シクロブチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(0.396 g、1.5 mmol)を、2, 2, 2-トリクロロエチル3-シクロブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.412 g、収率63%)に変換した。MS (ESI) m/z : 439.0 (M + H⁺)。

【0261】

[実施例B14]

エチル5-クロロ-2-ヨード安息香酸(0.621 g、2.00 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.116 rag、0.1 mmol)、キノリン-6-イルボロン酸(0.381 g、2.2 mmol)、K₂CO₃(0.553 g、4.0 mmol)、ジメトキシエタン(20 mL)、および水(5 mL)の脱ガスした混合物を還流下で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をNH₄Cl飽和水溶液(15 mL)で希釈し、EtOAc(3 × 30 mL)で抽出した。混合した有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、無色油として、エチル5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)安息香酸エステル(0.244 g、収率39%)を得た。MS (ESI) m/z : 312.0 (M + H⁺)。

【0262】

室温の、1:1:1 THF/EtOH/H₂O(21 mL)中のエチル5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)安息香酸エステル(0.244 g、0.78 mmol) 50

) の攪拌した溶液に、LiOH-H₂O (0.164 g、3.91 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をH₂O (10 mL) で希釈した。水溶液を3M塩酸でpH約4に酸性化させ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。混合した有機層を塩水で洗浄し (20 mL) 乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、固体として、5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)安息香酸 (0.201 g、収率91%)を得た。MS (ESI) m/z: 284.0 (M+H⁺)。

【0263】

室温における、1,4-ジオキサン (10 mL) 中の5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)安息香酸 (0.201 g、0.708 mmol) およびTEA (0.148 mL、1.06 mmol) の攪拌した溶液に、DPPA (0.191 mL、0.244 mmol) を加えた。30分間室温で攪拌した後、2,2,2-トリクロロエタノール (0.680 mL、7.08 mmol) を加え、反応物を100℃で加熱しながら2時間攪拌した。完成した反応物を塩水で希釈し (10 mL)、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。混合した有機物を5%のクエン酸 (10 mL)、NaHCO₃飽和水溶液 (10 mL) および塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、白色固体として、2,2,2-トリクロロエチル5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)フェニルカルバメート (0.25 g、収率82%)を得た。MS (ESI) m/z: 431.0 (M+H⁺)。

【0264】

[実施例B15]

20

2,2,2-トリクロロエチル4-クロロ-2-(キノリン-6-イル)フェニルカルバメートを、実施例B14に類似の手順を使用し、エチル4-クロロ-2-ヨード安息香酸から調製した。MS (ESI) m/z: 431.0 (M+H⁺)。

【0265】

[実施例B16]

MeOH (400 mL) 中の5-ニトロ-1H-インダゾール (5.0 g、0.31 mol) と10%Pd/C (5.0 g) の混合物を、H₂ (30 psi) 雰囲気下で、一晩加熱した。混合物を濾過した後、濾液を濃縮し、黄色固体として、1H-インダゾール-5-イルアミン (4.0 g、収率97%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.50 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 134.2 (M+H⁺)。

30

【0266】

濃塩酸 (20 mL、240 mmol) 中の1H-インダゾール-5-イルアミン (8.0 g、60.1 mmol) の溶液に、NaNO₂ (4.2 g、60.1 mmol) の水溶液 (50 mL) を0℃で加え、得られた混合物を1時間攪拌した。その後、濃塩酸 (30 mL) 中のSnCl₂-2H₂O (27 g、120 mmol) の溶液を0℃で加えた。反応物を室温でさらに2時間攪拌した。エタノール (50 mL) 中の4-メチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (8.0 g、1.1当量) の溶液を加え、得られた混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-(1H-インダゾール-5-イル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (8.5 g、収率59%、2ステップ)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.15 (d, J = 5.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 242.3 (M+H⁺)。

40

【0267】

ジオキサン (80 mL) / 10%NaOH (30 mL) 中の2-(1H-インダゾール-5-イル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (8.0 g、33 mmol) の攪拌した溶液を(Boc)₂O (8.6 g、39.4 mmol) で処理

50

理した。得られた混合物を3時間攪拌した後、DCM(3×100mL)で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として、5-(5-アミノ-3-イソプロピル-ピラゾール-1-イル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.8g、47%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(s, 1H), 8.10(d, J=9.3Hz, 1H), 8.00(br s, 1H), 7.82(d, J=9.3Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 5.29(br s, 2H), 2.76(m, 1H), 1.64(s, 9H), 1.16(d, J=7.2Hz, 6H). MS(ESI)m/z: 442.2(M+H⁺).

【0268】

EtOAc(15mL)中のtert-ブチル5-(5-アミノ-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(1.50g)の溶液を1Maq NaOH水溶液(6.8mL)で処理した。攪拌した二相の反応混合物に、0°で、クロロ口ぎ酸イソプロペニル(0.64mL)を1分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(2×30mL)、塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、白色の泡として、tert-ブチル5-(3-イソプロピル-5-(プロブ-1-エン-2-イルオキシ)カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(1.90g、収率99%)を得た。MS(ESI)m/z: 425.8(M+H⁺)。

【0269】

[実施例B17]

実施例B16に類似の手順を使用し、1H-インダゾール-5-イルアミン(5.0g、37.5mmol)と3-オキソ-ペンタンニトリル(4.0g、1.1当量)を混合し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-エチル-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン(5.2g、収率61%、2ステップ)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.57(d, J=6.6Hz, 1H), 7.50(d, J=6.6Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 5.13(br s, 2H), 2.47(q, J=6.9Hz, 2H), 1.14(t, J=6.9Hz, 3H); MS(ESI)m/z: 228.3(M+H⁺)。

【0270】

実施例B16に類似の手順を使用し、5-エチル-2-(1H-インダゾール-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン(5.0g、22mmol)を、白色固体として、5-(5-アミノ-3-エチル-ピラゾール-1-イル)-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.0g、収率42%)に変換した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.42(s, 1H)、8.09(d, J=6.6Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.81(d, J=6.6Hz, 1H)、5.35(s, 1H)、5.29(br s, 2H)、2.44tert-ブチル5-(5-アミノ-3-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.50g)を、実施例16に類似の手順を使用し、tert-ブチル5-(3-エチル-5-(プロブ-1-1-エン-2-イルオキシ)カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.55g、収率88%)に変換した。MS(ESI)m/z: 412.3(M+H⁺)。

【0271】

[実施例B18]

EtOH(500mL)中のN-ベンズヒドリリデン-N'-キノリン-6-イル-ヒドラジン(32g、0.099mol)の溶液を、濃塩酸(80mL、0.96mmol)で処理した。10分間攪拌した後、5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-ヘキサン酸

10

20

30

40

50

エチルエステル(26g、0.15mol)を加え、混合物を80まで一晩加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を得、これをEt₂Oで洗浄し、エチル5-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートハイドロクロライド(40g、0.11mol、収率112%)を得た。MS(ESI)m/z: 324.1(M+H⁺)。

【0272】

THF(300mL)中のエチル5-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートハイドロクロライド(32g、0.089mol)の懸濁をLiOH水溶液(2N、100mL、0.20mmol)で処理し、得られた混合物を40まで3時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、残った水性層をEtOAcで洗浄した。水性相をpH3まで酸化させ、得られた沈殿物を濾過で採取し、冷エーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、5-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(21g、収率71%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(m, 1H), 8.50(d, J=8.7Hz, 1H), 8.20(d, J=2.4Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 1.17(s, 9H); MS(ESI)m/z: 296.3(M+H⁺)。

【0273】

H₂O(8mL)中の亜硝酸ナトリウム(502mg、7.27mmol)の溶液を濃塩酸(10mL)中によく攪拌した0の2-メチルキノリン-6-アミン(1.00g、6.32mmol)の混合物に滴下した。得られた混合物を0で1時間攪拌した。濃塩酸(8mL)中の無水塩化スズ(II)(6.13g、27.2mmol)を加え、攪拌を0で1時間継続した後、室温で2時間攪拌した。エタノール(60mL)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1.03g、8.22mmol)を加え、混合物を一晩加熱還流した。完了した反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。混合物を氷/水槽で冷却し、固体水酸化ナトリウムで塩基(pH約8)を作製した。溶液をCelliteで濾過し、濾過ケーキを水(50mL)および酢酸エチル(100mL)で洗浄した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、泡を得た。泡をエーテル(50mL)中で攪拌し、数時間そのままにした。得られた固体を濾過で採取し、真空中で乾燥3-tert-ブチル-1-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(428mg、収率24%)を得た。MS(ESI)m/z: 281.2(M+H⁺)。

【0274】

CH₂Cl₂(15mL)中の3-tert-ブチル-1-(2-メトキシキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(420mg、1.50mmol)の溶液をピリジン(592mg、7.49mmol)およびTROC-C1(333mg、1.57mmol)で処理した。混合物を室温で16時間攪拌した後、5%クエン酸(2×20mL)、NaHCO₃飽和水溶液(20mL)および塩水(20mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)濃縮し、16%のビス-Troc付加物で汚染された2,2,2-トリクロロエチル3-tert-ブチル-1-(2-メトキシキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(収率73%)の混合物を得た。混合物をさらなる精製を行わずに使用した。MS(ESI)m/z: 456.5(M+H⁺)。

【0275】

[実施例B20]

実施例B4に類似の手順を使用し、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルボロン酸(0.200g、1.23mmol)とエチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.267g、1.36mmol)を混合し、無色油として50

、エチル3 - t e r t - ブチル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 0 3 5 5 g 、収率 9 %) を得た。 M S (E S I) m / z : 3 1 3 . 2 (M + H ⁺)。

【 0 2 7 6 】

実施例 B 4 に類似の手順を使用し、エチル3 - t e r t - ブチル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 0 7 1 g 、 0 . 2 3 m m o l) を、白色固体として、3 - t e r t - ブチル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 0 6 4 3 g 、 収率 9 9 %) に変換した。 M S (E S I) m / z : 2 8 5 . 0 (M + H ⁺)。

10

【 0 2 7 7 】

[実施例 B 2 1]

実施例 B 4 に類似の手順を使用し、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルボロン酸 (0 . 5 0 0 g 、 3 . 0 9 m m o l) とエチル3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 6 1 9 g 、 3 . 4 0 m m o l) を混合し、無色油として、エチル3 - イソプロピル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 0 9 8 g 、 収率 1 1 %) を得た。 M S (E S I) m / z : 2 9 9 . 3 (M + H ⁺)。

【 0 2 7 8 】

実施例 B 4 に類似の手順を使用し、エチル3 - イソプロピル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 0 9 8 g 、 0 . 3 3 m m o l) を、白色固体として 3 - イソプロピル - 1 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 0 8 7 g 、 収率 9 8 %) に変換した。 M S (E S I) m / z : 2 7 1 . 0 (M + H ⁺)。

20

【 0 2 7 9 】

[実施例 B 2 2]

濃塩酸 (5 m l) 中の 6 - アミノベンゾチアゾール (0 . 5 0 0 g 、 3 . 3 3 m m o l) の攪拌した懸濁液に、0 ~ 5 度で、H₂O (5 m l) 中の NaNO₂ (0 . 2 7 6 g 、 3 . 9 9 m m o l) の溶液を加えた。混合物を 0 ~ 5 度で 7 5 分間、透明な黄色い溶液を得るまで攪拌した。その後、この溶液に、濃塩酸 (5 m L) 中の SnCl₂ - 2 H₂O (2 . 7 6 g 、 1 3 . 3 m m o l) の溶液を加えた。添加を完了した後、懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0 . 4 4 4 g 、 3 . 9 9 m m o l) および EtOH (5 0 m l) を加え、反応物を 7 5 度で加熱しながら攪拌した。1 8 時間後、完了した反応物を室温まで冷却し、水性残渣となるまで濃縮した。これを氷水中で完全に冷却し、6 M NaOH の添加により、強塩基性 (pH 1 2 - 1 3) とした。まだ冷たいうちに、混合物を EtOAc (2 ×) で抽出した。混合した有機物を H₂O (2 ×) 、 塩水 (1 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、 濾過し、蒸発させ、油として、粗物 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (0 . 8 g 、 収率 9 3 %) を得、そのまま次の反応に使用した。¹H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 9 . 3 6 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) ; 8 . 1 0 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 7 4 (dd , J = 2 . 4 and 8 . 8 Hz , 1 H) , 5 . 3 6 (s , 1 H) , 5 . 3 3 (brs , 2 H) , 2 . 7 6 (septet , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 2 5 9 . 0 (M + H ⁺)。

30

【 0 2 8 0 】

CH₂Cl₂ (3 0 m l) 中の 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (0 . 8 0 g 、 3 . 1 m m o l) および ピリジン (0 . 5 1 m l 、 6 . 2 m m o l) の攪拌溶液に、室温で、Troc - Cl (0 . 5 1 m l 、 3 . 7 m m o l) を加えた。2 時間後、完了した反応物を 1 0 % CuSO₄ (2 ×) 、 H₂O (1 ×) 、 塩水 (1 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、 蒸発させ

40

50

、フラッシュカラムクロマトグラフィー(E t O A c / ヘキサン)で精製し、油として、 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 3 - イソブロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0 . 3 1 g 、 収率 2 3 %)を得た。 M S (E S I) m / z : 4 3 3 . 0 (M + H ⁺) , 4 3 5 . 0 (M + 2 + H ⁺) 。

【 0 2 8 1 】

[実施例 B 2 3]

E t O H (5 0 m l) 中の 1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (第 WO 2 0 0 5 / 0 9 2 8 9 9 号に記載されるように調製した ; 1 . 1 4 g 、 6 . 4 3 m m o l) を、 1 0 % P d / C (5 0 重量 % H ₂ O 、 1 . 3 7 g 、 0 . 6 4 3 m m o l) の存在下、 H ₂ (1 a t m) 下で、 室温で攪拌した。 1 8 時間後、 完了した反応物を C e l i t e で濾過し、 E t O H で前方へすすいだ。混合した濾過物を濃縮し、濃いオレンジ色の油として、 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - アミン (1 . 0 2 g 、 収率 1 0 8 %)を得、次の反応にそのまま使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (d d , J = 2 . 0 および 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 3 (b r s , 2 H) , 3 . 6 9 (s , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 1 4 8 . 0 (M + H ⁺) 。

【 0 2 8 2 】

実施例 B 2 2 に類似の手順を使用し、 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - アミン (0 . 5 0 g 、 3 . 4 m m o l) と、 N a N O ₂ (0 . 2 8 g 、 4 . 1 m m o l) と、 S n C l ₂ - 2 H ₂ O (2 . 8 g 、 1 4 m m o l) と 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0 . 4 5 g 、 4 . 1 m m o l) を混合し、 泡として、 粗物 3 - イソプロピル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (0 . 6 3 g 、 収率 7 3 %)を得、そのまま次の反応に使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (d d , J = 0 . 4 0 および 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (d d , J = 0 . 4 0 および 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (d d , J = 2 . 0 および 8 . 4 H z , 1 H) , 5 . 3 2 (s , 1 H) , 5 . 0 8 (b r s , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 2 . 7 5 (s e p t e t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 2 5 0 . 0 (M + H ⁺) 。

【 0 2 8 3 】

実施例 B 2 2 に類似の手順を使用し、 3 - イソプロピル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (0 . 6 3 g 、 2 . 5 m m o l) を、 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル 3 - イソプロピル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0 . 5 g 、 収率 4 7 %) に変換し、 油として分離した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , O M S O - d ₆) : 9 . 8 6 (b r s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 6 7 (b r s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , J = 2 . 0 および 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 3 (s , 1 H) , 4 . 8 1 (s , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 2 . 9 0 (s e p t e t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 2 2 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 4 3 0 . 0 (M + H ⁺) , 4 3 2 . 0 (M + H ⁺) 。

【 0 2 8 4 】

[実施例 B 2 4]

2 0 における 1 , 4 - ジオキサン (7 . 5 m l) 中の、 実施例 B 1 より得た 1 - (2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 3 2 0 g 、 0 . 7 3 8 m m o l 、 1 . 0 当量) および T E A (0 . 1 1 8 m l 、 0 . 8 4 9 m m o l 、 1 . 1 5 当量) の攪拌した溶液に、 D P P A (0 . 1 8 3 m l 、 0 . 8 4 9 m m o l 、 1 . 1 5 当量) を加えた。 3 0 分後、 2 , 2 , 2 - トリクロロエタノール (1 . 0 m l 、 1 0 5 0

. 4 mmol、14当量)を加え、反応物を100℃で加熱しながら攪拌した。4時間後、完了した反応物を塩水で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。混合した有機物を5%クエン酸(1×)、NaHCO₃飽和水溶液(1×)および塩水(1×)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、油として、ベンジル6-(3-tert-ブチル-5-((2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル)アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.260g、収率61%)を得た。MS(ESI)m/z: 579.0(M+H⁺)、581.0(M+2+H⁺)。

【0285】

[実施例B25]

10

実施例B26の手順を使用し、実施例B9で得た3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1.00g、4.0mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、7.9mL、7.9mmol)とクロロギ酸イソプロペニル(0.48mL、4.4mmol)を混合し、プロブ-1-エン-2-イル3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.85g、収率65%)を得た。MS(ESI)m/z: 337.2(M+H⁺)。

【0286】

[実施例B26]

20

THF(20mL)中の、実施例B3で得られた5-tert-ブチル-2-キノリン-6-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(1.00g、3.8mmol)の溶液を-78℃まで冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1.0M、7.5mL、7.5mmol)で処理した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌した。クロロギ酸イソプロペニル(0.45mL、0.41mmol)を加え、攪拌を-78℃で30分間継続した。反応混合物を塩酸水溶液(2N、4mL、8mmol)で、-78℃で反応停止し、室温まで温め、水(200mL)とEtOAc(200L)との間で分割した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、プロブ-1-エン-2-イル3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.5g、収率38%)を得た。MS(ESI)m/z: 351.2(M+H⁺)。

30

【0287】

[実施例B27]

4-フルオロ-3-ニロトフェニルボロン酸(0.9g、4.9mmol)を、CH₂Cl₂(10mL)およびMS(活性化4A)を有するピリジン(1mL)に溶解し、6時間乾燥させた。4-フルオロ-3-ニロトフェニルボロン酸、tert-ブチル3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.0g、4.9mmol)、酢酸銅(II)(0.88g、4.9mmol)および分子篩(4A活性化、粉末)の混合物を室温で7時間、大気開放で攪拌した。反応混合物をCelliteのパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.74g、収率44%)を得た。MS(ESI)m/z: 350.3(M+H⁺)。

40

【0288】

THF/水(12mL)中のtert-ブチル1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.74g、2.1mmol)の溶液に、LiOH(300mg、13mmol)およびH₂O₂(30重量%、0.96mL)を加えた。反応混合物を一晩60℃で加熱した。Na₂S₂O₃溶液を、過酸化物試験紙(ヨウ素でんぶん紙)が陰性になるまで加えた。pHが4~5になるまで酢酸を加えた。溶液をEtOAcで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc

50

/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.27g、収率37%)を得た。MS(ESI)m/z:348.3(M+H⁺)。

【0289】

酢酸エチル/メタノール(1:1、10mL)中のtert-ブチル1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.27g、0.78mmol)の溶液に、炭素上のパラジウム(30mg)を加え、混合物をパール装置下で一晩水素化(50psi)した。溶液を濾過し、メタノールで洗浄した。混合した濾液を濃縮し、tert-ブチル1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを得た。粗製tert-ブチル1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをCH₂Cl₂(2mL)中の25%TFAで処理し、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を得た。キシレン(3mL)中の1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の溶液に、トリエチルオルトギ酸エステル(0.16mL、0.96mmol)および触媒量のPPTSを加えた。反応混合物を140度4時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を塩化メチレンで1時間攪拌処理した。得られた固体を濾過し、塩化メチレンで洗浄し、1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.1g、収率45%:3ステップ)を得た。MS(ESI)m/z:272.0(M+H⁺)。

【0290】

[実施例B28]

トルエン(8mL)中に、1-(ジフェニルメチレン)ヒドラジン(1.00g, 5.10mmol), 酢酸パラジウム(10.4mg, 0.0464mmol)および2-(ジフェニルホスフィノ)-1-(2-(ジフェニルホスフィノ)ナフタレン-1-イル)ナフタレン(44mg, 0.0696mmol)を加え、反応物を100度、アルゴン下で、5分間攪拌した後、室温まで冷却した。この濃い紫色の溶液に、6-ブロモキノキサリン(970mg, 4.64mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(624mg, 6.50mmol)およびトルエン(2mL)を加えた。反応物をアルゴン下に置き、100度5時間温め、室温まで冷却し、一晩攪拌した。反応物をエーテル(50mL)および水(30mL)で希釈し、Celiteパッドで濾過した。パッドをエーテル(20mL)および水(20mL)で洗浄した。混合した有機層を塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、明るい黄色の泡として、クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノキサリン-6-イル)ヒドラジン(305mg、収率20%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.35-7.41(m, 5H), 7.51-7.53(m, 2H), 7.58-7.65(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.89(s, 2H), 8.61(s, 1H), 8.74(s, 1H), 9.60(s, 1H); MS(ESI)m/z:325.0(M+H⁺)。

【0291】

エタノール(10mL)中に、1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノキサリン-6-イル)ヒドラジン(300mg, 0.925mmol)、ピバロイルアセトニトリル(156mg, 1.25mmol)およびp-トルエンスルホン酸水和物(704mg, 3.70mmol)を加えた。反応物を還流させ、一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)および飽和重炭酸ナトリウム(50mL)で希釈した。有機相を分離し、1N NaOH(30mL)および塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー(Si-25カラム、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、黄褐色の泡を得、3-tert-ブチル-1-(キノキサリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(57mg、収率23%)と同定された。

。 M S (E S I) m / z : 2 6 8 . 2 (M + H ⁺) .

【 0 2 9 2 】

[実施例 B 2 9]

E t O A c / H O (8 0 0 m L 、 4 : 1) 中のフェネチルアミン (6 0 . 5 g 、 0 . 5 mol) および N a ₂ C O ₃ (6 3 . 6 g 、 0 . 6 mol) の溶液に、エチルクロロフォルメート (6 5 . 1 g 、 0 . 6 mol) を 0 度で 1 時間滴下した。混合物を室温まで温め、さらに 1 時間攪拌した。有機相を分離し、水性層を E t O A c で抽出した。混合した有機相を H ₂ O および塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、エチルフェンエチルカルバメート (9 0 . 2 g) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 2 - 7 . 1 8 (m , 5 H) , 4 . 7 3 (b r s , 1 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 8 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 9 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 1 . 2 6 - 1 . 2 1 (t , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。 10

【 0 2 9 3 】

ポリリン酸 (3 0 0 m L) 中のエチルフェンエチルカルバメート (7 7 . 2 g 、 4 0 mmol) の懸濁液を、 1 4 0 ~ 1 6 0 度まで加熱し、 2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷 H ₂ O に慎重に注ぎ、 1 時間攪拌した。水性溶液を E t O A c (3 × 3 0 0 m L) で抽出した。混合した有機相を H ₂ O 、 5 % K ₂ C O ₃ 、塩水の順次で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (2 4 g) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 9 1 (b r s , 1 H) , 7 . 8 3 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 3 7 - 3 . 3 2 (m , 2 H) , 2 . 8 7 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) 。 20

【 0 2 9 4 】

氷塩槽で冷却した濃縮 H N O ₃ および濃縮 H ₂ S O ₄ (2 0 0 m L 、 1 : 1) に、 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1 5 g 、 0 . 1 0 2 mol) を、 1 5 分間にわたって滴下した。 2 時間攪拌した後、得られた混合物を氷水に注ぎ、 3 0 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、 H ₂ O で洗浄し、大気中で乾燥させ、 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1 3 g) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 5 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 3 . 0 4 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) 。 30

【 0 2 9 5 】

M e O H 中の 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1 1 . 6 g 、 6 0 mmol) および 1 0 % P d / C (1 . 2 g) の懸濁液を H ₂ (4 0 p s i) 下で、一晩室温で攪拌した。混合物を C e l i t e (登録商標) で濾過し、 M e O H で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させ、 8 . 2 g の 7 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オンを得、さらなる精製を行わずに使用した。 40

【 0 2 9 6 】

氷水槽中の、濃塩酸 (1 0 0 m L) 中の 7 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (8 . 1 g 、 5 0 mmol) の懸濁液に、 H ₂ O 中の N a N O ₂ (3 . 4 5 g 、 5 0 minol) の溶液を、反応混合物が 5 を超えない速さで、滴下した。濃塩酸 (1 5 0 m L) 中の S n C l ₂ - 2 H ₂ O (2 2 . 5 g 、 0 . 1 mol) の溶液を 3 0 分後に滴下した。得られた混合物を 0 度さらに 2 時間攪拌した。沈殿物を吸引で採取し、エーテルで洗浄し、 7 - ヒドラジノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (8 . 3 g) を得、さらなる精製を行わずに次の反応に使用した。

【 0 2 9 7 】

E t O H (1 0 0 m L) および濃塩酸 (1 0 m L) 中の 7 - ヒドラジノ - 3 , 4 50

-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(8.0g、37.6mmol)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(5.64g、45mmol)の混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去した後、残渣をエーテルで洗浄し、黄色固体として、7-(5-アミノ-3-t-ブチル-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンハイドロクロライド(11.5g、収率96%)を得、さらなる精製を行わずに使用した。

【0298】

CH_2Cl_2 (25mL)中の7-(5-アミノ-3-t-ブチル-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンハイドロクロライド(0.5g、1.76mmol)の溶液に、ピリジン(0.22mL)およびトリクロロエチルクロロフォルメート(0.27mL)を0℃で加え、混合物を室温で一晩攪拌した。 LCMS は反応が完了していないこと示した。ピリジン(0.25mL)および TROC-Cl (0.25mL)を加えた後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、有機層を3M塩酸および塩水で希釈し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、ヘキサンを加えた。固体を濾過し、2,2,2-トリクロロエチル3-tert-ブチル-1-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.46g、収率57%)を得た。 $\text{MS}(\text{ESI}) m/z: 458.0 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

【0299】

[実施例B30]

THF (400mL)中の実施例B29より得た7-(5-アミノ-3-t-ブチル-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンハイドロクロライドの溶液(20g、0.070mol)に、 LAH (15g、0.395mol)を少量ずつ0~5℃で加えた。得られた混合物を一晩加熱還流した後、10% NaOH 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、 Boc_2O (23g、0.106mol)を加え、溶液を一晩攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮し、粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーで精製し、7-(5-アミノ-3-t-ブチル-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸t-ブチルエステル(12g、収率、75%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) 7.32(s, 1H), 7.29(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.32(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.51(s, 2H), 3.52(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.75(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.40(s, 9H), 1.17(s, 9H); $\text{MS}(\text{ESI}) m/z: 371 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

【0300】

EtOAc (15mL)中のtert-ブチル7-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.50g、1.35mmol)および Trroc-Cl (0.19mL、1.38mmol)の攪拌した溶液に、 NaHCO_3 飽和水溶液(2.75mL、2.02mmol)を加えた。得られた二相の混合物を室温で5時間攪拌した。層を分離し、有機物を NaHCO_3 飽和水溶液(1×)および塩水(1×)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、tert-ブチル7-(3-tert-ブチル-5-((2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.69g、収率94%)を得た。 $\text{MS}(\text{ESI}) m/z: 545.0 (\text{M} + \text{H}^+)$ 。

【実施例1】

【0301】

DMSO (70mL)中の実施例B3(7.0g、15.8mmol)、実施例A2(4.14g、15.8mmol)および DIEA (4.5g、34.9mmol)の溶液を、オイルバス中、70℃で8時間加熱した。反応混合物を水(500mL)に注ぎ、一晩攪拌し、固体を濾過で分離した。トルエンおよびアセトンからの粗生成物の連続的な結

10

20

30

40

50

晶化により、白色結晶性固体として、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (4.06 g、収率46%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.90 (m, 2H), 8.79 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.2 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.80 (d, J = 5 Hz), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 554 (M+H⁺)。遊離塩基を0.1 M 塩酸で処理し、黄色の綿毛状固体として、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素ビス塩酸塩 (2.40 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 9.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.03 (dd, dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 7.04 (br d, J = 7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 9H)。

【実施例2】

20

【0302】

実施例B1 (142 mg、0.33 mmol) およびEt₃N (0.15 mL、0.72 mmol) をジオキサン (3 mL) 中で混合した。DPPA (0.13 mL、0.59 mmol) を加え、反応混合物を室温で90分間攪拌した。実施例A2 (94 mg、0.36 mmol) を加え、得られた混合物を95まで4時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ベンジル6 - (3 - tert - プチル - 5 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (95 mg、収率42%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.00 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.79 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 10H), 7.17 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) r/n/z: 692.2 (M+H⁺)。

【0303】

30

メタノール (3 mL) 中のベンジル6 - (3 - tert - プチル - 5 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (93 mg、0.13 mmol) およびぎ酸 (88%、0.60 mL、14 mmol) で処理した。得られた反応混合物を90分間攪拌し、Celliteで濾過し、メタノールで前方へ洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲル上で精製し、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (42 mg、収率56%) を得た。生成物を塩酸水溶液 (0.1 M、0.75 mL) で処理し、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素ビス塩酸塩 (2.40 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 9.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.03 (dd, dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 7.04 (br d, J = 7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) r/n/z: 692.2 (M+H⁺)。

40

メタノール (3 mL) 中のベンジル6 - (3 - tert - プチル - 5 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (93 mg、0.13 mmol) およびぎ酸 (88%、0.60 mL、14 mmol) で処理した。得られた反応混合物を90分間攪拌し、Celliteで濾過し、メタノールで前方へ洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲル上で精製し、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (42 mg、収率56%) を得た。生成物を塩酸水溶液 (0.1 M、0.75 mL) で処理し、1 - (3 - tert - プチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素ビス塩酸塩 (2.40 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 9.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.03 (dd, dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3, 12 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3, 6 Hz, 1H), 7.04 (br d, J = 7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) r/n/z: 692.2 (M+H⁺)。

50

フェニル)尿素塩酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.38 (br s, 2H), 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.40 (H₂Oにより不明瞭な2H), 3.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 558.3 (M + H⁺)。

【実施例3】

【0304】

一般方法Aを使用して、実施例B4 (80 mg、0.27 mmol)、実施例A1 (0.18 g、0.68 mmol)、トリエチルアミン (30 mg、0.30 mmol)、およびDPPA (82 mg、0.30 mmol)を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素を得、これを3 M塩酸/EtOAcで処理し、その塩酸塩 (125 mg、収率78%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.79 (br m, 1H), 9.16 (br m, 1H), 9.05 (br m, 1H), 8.93 (br m, 1H), 8.79 (br m, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (br m, 1H), 8.33 (br m, 1H), 8.22 (br m, 1H), 7.91 (br m, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, および14.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (br m, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.79 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 554.2 (M + H⁺)。

【実施例4】

【0305】

THF (1.0 ml)中の実施例B8 (0.132 g、0.30 mmol)の溶液に、実施例A2 (0.083 g、0.315 mmol)および1-メチルピロリジン (2.6 mg、0.03 mmol)を加えた。混合物を55℃で一晩加熱した。溶媒を除去し、残渣をMeOH (4.5 ml)に溶解し、これに3 M塩酸/EtOAc (1.3 ml、3.8 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、55℃で3時間加熱した。反応混合物を乾燥度まで濃縮し、NaHCO₃飽和水溶液 (7 ml)に溶解し、EtOAc (3 × 20 ml)で抽出した。混合した有機層をNaHCO₃飽和水溶液 (7 ml)、H₂O (7 ml)および塩水 (7 ml)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、白色固体として、1-(3-tert-ブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (80 mg、収率49%)を得た。これを塩酸(ジオキサン中4.0 M、1.0当量)と反応させ、対応する塩酸塩に変換した。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.17 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 543.2 (M + H⁺)。

【実施例5】

【0306】

一般方法Aを使用して、実施例B4 (80 mg、0.27 mmol)と実施例A6 (9

10

20

30

40

50

9 mg、0.38 mmol)を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-メチル-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(149 mg、収率99%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.08(s, 1H), 8.97(dd, J=4.1, 1.2 Hz, 1H), 8.77(q, J=4.6 Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51-8.48(m, 2H), 8.20-8.16(m, 2H), 7.97(d, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.46(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.27(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 7.06(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 2.78(d, J=4.6 Hz, 3H), 2.04(s, 3H), 1.33(s, 9H); MS(ESI)m/z: 550.2(M+H⁺)。

【実施例6】

【0307】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B3(0.19 g、0.43 mmol)と実施例A7(0.11 g、0.43 mmol)を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素塩酸塩(0.160 g、収率64%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.55(s, 1H), 9.27-9.24(m, 2H), 9.10(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.56-8.54(m, 2H), 8.46(d, J=9.2 Hz, 1H), 8.32(dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(t, J=9.2 Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.52(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32(dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.24(dd, J=6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.05(dq, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 1.33(s, 9H); MS(ESI)m/z: 540.3(M+H⁺)。

【実施例7】

【0308】

実施例B3(0.12 g、0.27 mmol)、実施例A9(63 mg、0.27 mmol)とDIEA(77 mg、0.60 mmol)をDMSO(1 mL)中で混合し、50~55度で一晩加熱した。水を加え(50 mL)、混合物をEtOAc(3×100 mL)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素を得た。固体を0.100 M 塩酸(2当量)で処理し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩(52 mg、収率32%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.23(br s, 1H), 9.17(br s, 1H), 9.06(br m, 1H), 8.66(br m, 1H), 8.53(br s, 1H), 8.0-8.3(m, 4H), 7.92(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.35(dd, J=2.8, および11.6 Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 6.62(d, J=6.4 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.18(br s, 1H), 2.88(d, J=4.8 Hz, 2H), 1.32(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z: 526.2(M+H⁺)。

【実施例8】

【0309】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B6(0.178 g、0.335 mmol)、実施例A10(0.0840 g、0.352 mmol)、およびDIEA(0.0701

m 1、0.402 mmol)を混合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、再びフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/CH₂C₁₂)で精製し、固体として、t-ブチル5-(3-t-ブチル-5-(3-(5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(0.0486g、収率23%)を得た。¹H NMR(400MHz, acetone-d₆) 8.52(brd, 1H, J=2.8Hz), 8.46(s, 1H), 8.37(d, 1H, J=2.0Hz), 8.35-8.32(m, 2H), 8.24(dt, 1H, J=0.8および8.8Hz), 8.818(dd, 1H, J=2.8および6.8Hz), 7.22(dd, 1H, J=8.8および10.8Hz), 6.81ddd, 1H, J=3.2, 4.0および8.8Hz), 1.73(s, 9H), 1.34(s, 9H); MS(ESI)m/z: 620.2(M+H⁺)。

【0310】

ジオキサン(5.0ml)中の、前述のステップから得られた物質(0.0486g、0.078mmol)および4Mの塩酸を室温で混合した。少量のMeOHを加え、均一溶液を得た。混合物を40℃で一晩加熱した。完了した反応物を真空中で濃縮し、MeCN/H₂O中に溶解し、冷凍し、凍結乾燥し、ビス塩酸塩として、1-(3-t-ブチル-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(0.0475g、収率103%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.14(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.43-8.42(m, 1H), 8.34-8.33(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.00-7.97(m, 1H), 7.88-7.87(m, 1H), 7.70-7.67(m, 1H), 7.60-7.59(m, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 6.81-6.77(m, 1H), 6.38(s, 1H), 1.27(s, 9H); MS(ESI)m/z: 520.2(M+H⁺)。

【実施例9】

【0311】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B7(0.300g、0.550mmol)、実施例A10(0.138g、0.577mmol)、およびDIEA(0.115ml、0.659mmol)を混合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、膜として、tert-ブチル6-(3-tert-ブチル-5-(3-(5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.090g、収率26%)を得た。¹H NMR(400MHz, acetone-d₆) 8.50(brs, 1H), 8.36(s, 1H), 8.35-8.32(m, 2H), 8.19-8.16(m, 1H), 7.47-7.46(m, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 6.83-6.79(m, 1H), 6.46(s, 1H), 4.63(brs, 2H), 3.68-3.65(m, 2H), 2.89-2.86(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.32(s, 9H); MS(ESI)m/z: 635.2(M+H⁺)。

【0312】

ジオキサン(5.00ml)中の、前述のステップで得た物質(0.090g、0.14mmol、1.00当量)および4Mの塩酸を22℃で混合した。少量のMeOHを加え、混合物を均一にした。2.5時間後、完了した反応物を真空中で濃縮し、MeCN/H₂Oに溶解し、冷凍および凍結乾燥し、ビス塩酸塩として、1-(3-tert-ブチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(5-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(76mg、収率89%)を得た。¹H NMR(400MHz, DM)

10

20

30

40

50

S O - d₆) 9.51 (br s, 2 H), 9.26 (br s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.42 - 8.41 (m, 1 H), 8.33 - 8.32 (m, 1 H), 7.95 - 7.92 (m, 1 H), 7.60 - 7.59 (m, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 4 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.32 - 4.30 (m, 2 H), 3.39 - 3.35 (m, 2 H), 3.10 - 3.06 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 535.2 (M + H⁺)。

【実施例 10】

【0313】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 9 (0.150 g、0.351 mmol) と実施例 A 2 (0.101 g、0.386 mmol) を混合し、1-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素塩酸塩 (0.126 g、収率 62%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.36 (s, 1 H), 9.18 - 9.15 (m, 2 H), 8.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.85 - 8.80 (m, 1 H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 540.3 (M + H⁺)。

【実施例 11】

【0314】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 10 (0.15 g、0.363 mmol) と実施例 A 2 (0.100 g、0.38 mmol) を混合し、1-(3-エチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (0.120 g、収率 58%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.42 (s, 1 H), 9.21 - 9.18 (m, 2 H), 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.87 - 8.82 (m, 1 H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.14 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.05 (dt, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 526.2 (M + H⁺)。

【実施例 12】

【0315】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 3 (0.195 g、0.441 mmol)、実施例 A 10 (0.111 g、0.464 mmol) と D I E A (0.0923 ml、0.530 mmol) を混合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で精製した後、逆相クロマトグラフィー (MeCN (w / 0.1% TFA) / H₂O (w / 0.1% TFA)) で精製し、所望の生成物の TFA 塩の水性溶液を得た。水性残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液 (pH 8) で処理し、EtOAc (3 ×) で抽出した。混合した有機物を塩水 (1 ×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させ、遊離塩基として、生成物 (0.0258 g、収率 11%)を得た。遊離塩基を認証された 0.1 N 塩酸 (0.97 ml、2.0 当量) で処理し、ビス塩酸塩として、1-(3-t-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(5-クロ

10

20

30

40

50

ロピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 (0.0262 g、収率10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.33 (s, 1 H), 9.22 - 9.21 (m, 1 H), 9.14 - 9.13 (m, 1 H), 8.83 - 8.81 (m, 1 H), 8.42 - 8.41 (m, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 8.33 - 8.29 (m, 2 H), 8.15 - 8.12 (m, 1 H), 7.94 - 7.91 (m, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.59 - 7.57 (m, 1 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 1.30 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 531.0 (M+H⁺)。

【実施例13】

【0316】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B3 (100 mg、0.226 mmol)、DIEA (73 mg、0.566 mmol)と実施例A18 (63 mg、0.25 mmol)を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (61 mg、収率50%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.30 (s, 9 H), 2.50 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 2 H), 8.20 - 8.23 (m, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 9.19 - 9.20 (m, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H); MS (ESI) m/z: 544.2 (M+H⁺)。

【実施例14】

【0317】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B3 (0.10 g、0.23 mmol)、実施例A12 (53 mg、0.23 mmol)およびDIEA (64 mg、0.50 mmol)を混合し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素TFA塩を得た。残渣を3 M 塩酸に溶解し、イソプロピルアルコール(3×)と共に蒸発させた。EtOAcを残渣に加え、固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、真空下で乾燥させ、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (40 mg、収率34%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.15 (br m, 1 H), 9.05 (br m, 1 H), 8.63 (br m, 1 H), 8.32 (br m, 1 H), 8.23 (br m, 2 H), 8.03 (m, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.73 (br m, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.28 (dd, J = 9.2, 12.4 Hz, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H⁺)。

【実施例15】

【0318】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B9 (0.120 g、0.281 mmol)と実施例A7 (0.0763 g、0.309 mmol)を混合し、1-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素塩酸塩 (0.101 g、収率65%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.23 (s, 1 H), 9.11 - 9.08 (m, 2 H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.18 - 8.11 (m, 3 H), 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd,

$J = 11.6, 2.4\text{ Hz}, 1\text{ H}$), $7.20(\text{dd}, J = 6.0, 2.4\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $7.05(\text{dd}, J = 9.6, 2.8\text{ Hz}, 1\text{ H})$, $6.45(\text{s}, 1\text{ H})$; MS (E SI) m/z: 526.2 ($M + H^+$)).

【实施例 16】

[0 3 1 9]

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 3 (85 mg, 0.19 mmol)、実施例 A 13 (42 mg, 0.19 mmol) および DIEA (55 mg, 0.42 mmol) を DMSO (1 mL) 中で混合し、50~55 ℃ で一晩加熱した。水を加え (50 mL) 、混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素を得た。生成物を 0.10 M 塩酸水溶液で処理し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (56 mg、収率 52 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br s, 1 H), 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.11 (dd, J = 1.6, および 4.8 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 2.4, および 9.2 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 3.2, および 6.8 Hz, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 9.2, 10.8 Hz, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H); MS (ESI) m/z: 511.2 (M + H⁺)。

【实施例 17】

[0 3 2 0]

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 9 (2 1 3 mg、0 . 5 0 mmol)、実施例 A 6 (1 4 5 mg、0 . 5 6 mmol)、および D I E A (0 . 0 9 mL、0 . 5 1 7 mmol) を D M F (2 mL) で混合し、1 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (1 9 4 mg、収率 7 3 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 MHz, D M S O - d₆) : 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 9 7 (d d , J = 4 . 2 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 7 6 (q , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 1 - 8 . 4 8 (m , 2 H) , 8 . 1 9 - 8 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 6 3 (d d , J = 8 . 3 , 4 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 3 3 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 2 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 7 8 (d , J = 4 . 9 Hz , 3 H) , 2 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 7 Hz , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 5 3 6 . 2 (M + H⁺) 。

【实施例 18】

[0 3 2 1]

m C P B A (約70%の1.07g、4.34mmol)を、CH₂Cl₂(15mL)中の実施例A18(545mg、2.17mmol)の溶液に加え、溶液を室温で攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム(3×20mL)および塩水(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、0.65gの黄褐色の泡を得、これはスルホキシドとスルホンとの混合物であることが分かり、これをそのまま使用した。2.0Nメチレンアミン/THF(22mL)に、粗スルホキシド/スルホン混合物(0.61g、2.2mmol)を加え、40℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(25mL)で希釈し、5%クエン酸(25mL)、飽和重炭酸ナトリウム(25mL)50

L) および塩水(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、逆相クロマトグラフィーで精製し、4-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)-N-メチルピリミジン-2-アミントリフルオロ酢酸塩(301mg、収率60%)を得た。MS(ESI)m/z: 235.0(M+H⁺)。

【0322】

DMSO(2mL)に、実施例B3(159mg、0.359mmol)、DIEA(139mg、1.08mmol)および4-(3-アミノ-4-フルオロフェノキシ)-N-メチルピリミジン-2-アミントリフルオロ酢酸塩(150mg、0.431mmol)を加えた。混合物を50まで一晩加熱した後、酢酸エチル(25mL)で希釈し、5%クエン酸(50mL)、飽和重炭酸ナトリウム(50mL)および塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(93mg、収率49%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.31(s, 9H), 2.54-2.86(brd, 3H), 6.46(s, 1H), 6.57-6.61(brm, 1H), 6.91-6.93(brm, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.94-8.05(m, 2H), 8.23-8.33(m, 2H), 8.40(d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.98(d, 1H), 9.19-9.21(m, 1H), 9.43-9.47(brm, 1H), 9.68-9.73(brm, 1H); MS(ESI)m/z: 527.2(M+H⁺)。

【実施例19】

【0323】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B9(85mg、0.20mmol)、実施例A9(46mg、0.20mmol)とDIEA(57mg、0.44mmol)をDMSO(1mL)中で混合し、1-(2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素を得た。組成物を0.100M 塩酸水溶液で処理し、1-(2-フルオロ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素塩酸塩(52mg、収率48%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.17(s, 1H), 9.14(brs, 1H), 8.98(dd, J=1.2, および4.0Hz, 1H), 8.50(d, J=8.4Hz, 1H), 8.42(brs, 1H), 8.20(d, J=2.8Hz, 1H), 8.17(d, J=9.2Hz, 1H), 7.97(dd, J=2.4, および9.2Hz, 1H), 7.91(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(dd, J=4.0, および8.4Hz, 1H), 7.34(dd, J=2.4, および11.6Hz, 1H), 7.07(dd, J=1.2, および8.8Hz, 1H), 6.60(d, J=6.4Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.17(brs, 1H), 2.95(m, 1H), 2.87(d, J=4.4Hz, 3H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 512.3(M+H⁺)。

【実施例20】

【0324】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B10(0.13g、0.314mmol)、実施例A7(0.086g、0.346mmol)およびDIEA(0.12mL、0.69mmol)をDMSO(1.5mL)に溶解し、混合物を55まで一晩加熱し、1-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-エチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(0.088g、収率55%)を得た。これを塩酸(4.0M塩酸/ジオキサン、1.0当量)と反応させ、対応する塩酸塩に変換した。¹H-NMR(DMSO-d₆) 9.37(s, 1H), 9.18-9.15(m, 2H), 8.90(d, J=8.0Hz, 1H)

, 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 12, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 512.3 (M + H⁺)。

【実施例21】

【0325】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B3(198mg、373mmol)、DIEA(121mg、0.933mmol)および実施例A21(117mg、0.448mmol)を混合し、塩酸塩として、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素(140mg、収率67%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.30 (s, 9H), 2.81 (d, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.81 - 6.83 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.91 - 8.02 (m, 3H), 8.19 - 8.21 (m, 1H), 8.34 - 8.43 (m, 3H), 8.65 - 8.66 (m, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.17 - 9.19 (m, 1H), 9.28 (brs, 1H), 9.44 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 554.2 (M + H⁺)。 10

【実施例22】

【0326】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B14(0.125g、0.291mmol)および実施例A7(0.079g、0.320mmol)を混合し、1-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(5-クロロ-2-(キノリン-6-イル)フェニル)尿素塩酸塩(0.070g、収率43%)を得た。¹H-NMR(OMSO-d₆) 9.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.52 (m, 2H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 528.0 (M + H⁺)。 20

【実施例23】

【0327】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B9(35mg、0.02mmol)、実施例A14(47mg、0.20mmol)およびDIEAをDMSO中で混合し、60で一晩加熱し、1-(2-フルオロ-4-(2-メトキシピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素塩酸塩(54mg、収率49%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.35 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 1.6, および8.4 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 556.3 (M + H⁺)。 40

【実施例24】

【0328】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 19 (150 mg、0.329 mmol) および実施例 A 2 (94 mg、0.362 mmol) を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-メトキシキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (113 mg、収率 60%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.33 (s, 9H), 2.79 (d, 3H), 3.00 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.50-8.57 (m, 3H), 8.85-8.87 (m, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 568.2 (M+H⁺)。

【実施例 25】

【0329】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 9 (120 mg、0.28 mmol)、実施例 A 20 (80 mg、0.29 mmol)、および D I E A (110 mg、0.84 mmol) を混合し、1-(2-フルオロ-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素塩酸塩 (62 mg、収率 40%)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.25 (d, 6H), 2.93 (pen, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.15-9.16 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 551.2 (M+H⁺)。

【実施例 26】

【0330】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 9 (0.200 g、0.468 mmol) と実施例 A 15 (0.113 g、0.491 mmol) を混合し、1-(4-(2-シアノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.238 g、100%)を得た。MS (ESI) m/z: 508.3 (M+H⁺)

1-(4-(2-シアノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.108 g、0.221 mmol) および N-アセチルシスティン (0.072 g、0.441 mmol) を MeOH (0.3 mL) に溶解した。酢酸アンモニウム (0.041 g、0.0529 mmol) を加え、反応混合物を N₂ 下 60 度で一晩加熱した。完了した反応物を H₂O (10 mL) で希釈し、K₂CO₃ で塩基性化し、EtOAc (2 × 30 mL) および THF (20 mL) で抽出した。混合した有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、白色固体として、1-(4-(2-カルバミミドイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.019 g、収率 17%)を得た。これを塩酸 (4.0 M 塩酸 / ジオキサン、1.0 当量) との反応により、対応する塩酸塩に変換した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.57 (s, 2H), 9.36-9.34 (m, 2H), 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.05 (50

(d d , J = 8 . 8 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 2 . 9 7 - 2 . 9 3 (m , 1 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 5 2 5 . 3 (M + H⁺)。

【実施例 27】

【0331】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 7 (1 5 9 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l) 、 D I E A (4 5 m g 、 0 . 3 5 m m o l) と実施例 A 3 4 (7 4 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を混合し、 t e r t - ブチル 6 - (3 - t e r t - ブチル - 5 - (3 - シアノ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (8 3 m g 、 収率 4 7 %) を得た。 M S (E S I) m / z : 6 0 8 . 3 (M + H⁺)。

【0332】

C H₂ C l₂ (8 m L) に、 t e r t - ブチル 6 - (3 - t e r t - ブチル - 5 - (3 - (3 - シアノ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) ウレイド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (8 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を加えた。塩酸 (g) を、溶液が飽和するまで反応混合物にバブリングした後、溶液を室温で 4 時間攪拌した。真空中で濃縮し、固体を得、エーテル (1 0 m L) で粉碎した。固体を濾過で採取し、エーテル (2 m L) で洗浄し、乾燥させ、 1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - シアノ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素塩酸塩 (6 9 m g 、 収率 9 3 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 . 2 6 (s , 9 H) , 3 . 0 6 - 3 . 0 9 (m , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 4 . 2 8 - 4 . 3 0 (m , 2 H) , 6 . 3 3 (s , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 7 (m , 4 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 7 7 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 8 . 5 2 - 8 . 5 4 (m , 1 H) , 8 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 9 3 (s , 1 H) , 9 . 4 2 - 9 . 4 3 (m , 2 H) , 1 0 . 1 6 (s , 1 H) ; M S (E S I) m / z : 5 2 7 . 2 (M + H⁺)。

【実施例 28】

【0333】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 A 3 5 (9 5 m g 、 0 . 4 2 8 m m o l) 、 D I E A (1 5 8 m g 、 1 . 2 2 m m o l) と実施例 B 3 (1 8 0 m g 、 0 . 4 0 7 m m o l) を混合し、 1 - (5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素塩酸塩 (1 0 2 m g 、 収率 4 8 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 . 3 1 (s , 9 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 6 . 6 5 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 1 - 6 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 9 1 - 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 9 7 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 8 . 2 0 - 8 . 2 3 (m , 1 H) , 8 . 3 1 - 8 . 3 3 (m , 1 H) , 8 . 3 6 - 8 . 3 9 (m , 1 H) , 8 . 4 5 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 8 . 9 2 - 8 . 9 4 (m , 1 H) , 9 . 1 8 (m , 1 H) , 9 . 4 5 (m , 1 H) , 9 . 6 6 (s , 1 H) , N H 2 欠損 ; M S (E S I) m / z : 5 1 3 . 3 (M + H⁺)。

【実施例 29】

【0334】

実施例 1 に類似の手順を使用し、 D I E A (0 . 1 7 9 m L 、 0 . 1 . 0 3 m m o l) の存在下で、実施例 B 9 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 4 6 8 m m o l) と実施例 A 1 5 (0 . 1 1 3 g 、 0 . 4 9 1 m m o l) を混合し、無色油として、 1 - (4 - (2 - シアノピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0 . 2 3 8 g 、 1 0 0 %) を得た。これを塩酸 (ジオキサン中 4 . 0 M 、 1 . 0 当量) との反応により、対応する塩酸塩

10

20

30

40

50

に変換した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (s, 1H), 9.09-9.08 (m, 2H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 508.3 (M+H⁺)。

【実施例30】

10

【0335】

実施例1に類似の手順を使用し、70で、DIEA (0.176 g, 1.36 mmol) の存在下で、実施例B3 (0.2 g, 0.453 mmol) と実施例A29 (0.158 g, 0.453 mmol) を、DMSO (4 mL) 中で混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イルオキシ)-2フルオロフェニル)尿素 (0.12 g、収率43%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.02 (bra, 1H), 8.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 8, 4.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (brd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 12, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 641.3 (M+H⁺)。

20

【0336】

THF (2 mL) 中の1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イルオキシ)-2フルオロフェニル)尿素 (0.12 g, 0.19 mmol) の溶液を、室温で、1時間、TBAF (1.0 mL, THF 中の1.0 M 溶液) で処理した。水 (10 mL) を加えて、分離した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、白色固体として、脱シリル化された生成物1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (0.090 g、収率91%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 (brs, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 2H), 8.50 (brd, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.18 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9, 4.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 12, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.40 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H⁺)。遊離塩基を塩酸塩に変換した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

30

9.31 (brs, 1H), 9.23 (m, 1H), 9.07 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (brd, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8, 4.5 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H⁺)。

40

【実施例31】

50

【0337】

実施例4に類似の手順を使用し、N-メチルピロリジン(触媒量)の存在下で、実施例B25(0.30g、0.89mmol)と実施例A31(0.26g、0.98mmol)を混合し、1-(2-フルオロ-4-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(0.26g、収率54%)を得た。生成物をメタンスルホン酸で処理し、1-(2-フルオロ-4-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素メシラート塩(260mg、収率88%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.03(m, 1H), 9.01(s, 1H), 8.96(dd, J=1.6, および4.0Hz, 1H), 8.49(brd, J=8.4Hz, 1H), 8.33(brm, 1H), 8.17(rn, 2H), 7.95(dd, J=2.8, および9.2Hz, 1H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 7.63(d, J=4.4, および8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=2.8, および11.6Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 6.61(dd, J=2.4, および7.2Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.09(brs, 1H), 3.81(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.25(d, J=6.8Hz, 6H), 1.13(d, J=6.0Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 540.3(M+H⁺)。

【実施例32】

20

【0338】

一般方法Aを使用して、実施例B20(0.0643g、0.226mmol)と実施例A7(0.168g、0.678mmol)を混合し、白色固体として、1-(3-tert-ブチル-1-(H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(0.071g、59%)を得た。塩酸(ジオキサン中4.0M、1.0当量)との反応によって、対応する塩酸塩に変換された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.48(s, 1H), 9.33(d, J=0.8Hz, 1H), 9.13(d, J=1.6Hz, 1H), 8.53(d, J=5.2Hz, 1H), 8.41(d, J=2.4Hz, 1H), 8.26(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17-8.09(m, 4H), 7.72(s, 1H), 7.39(d, J=2.4Hz, 1H), 7.32(dd, J=12.0, 2.8Hz, 1H), 7.20(dd, J=5.6, 2.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 1.32(s, 9H); MS(ESI)m/z: 529.3(M+H⁺)。

30

【実施例33】

【0339】

実施例1に類似の手順を使用し、DIEA(90μL、0.51mmol)の存在下で、実施例B9(100mg、0.23mmol)と実施例A12(55mg、0.23mmol)を混合し、1-(2-フルオロ-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(30mg、収率25%)を得た。生成物をメタンスルホン酸で処理し、1-(2-フルオロ-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素メシラート塩(23mg、収率65%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.11(brs, 1H), 9.10(m, 1H), 9.06(m, 1H), 8.65(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 8.21(d, J=9.2Hz, 1H), 8.03(dd, J=2.4, および9.2Hz, 1H), 7.91(dd, J=2.8, および6.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=4.8, および8.4Hz, 1H)

40

50

H) , 7.58 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 513.3 (M + H⁺)。

【実施例34】

【0340】

実施例B19のステップ2に類似の手順を使用し、実施例A2 (1.00 g, 3.83 mmol)と2,2,2-トリクロロエチルカルボノクロダート (1.30 g, 6.12 mmol)を混合し、2,2,2-トリクロロエチル2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバメートを得た。MS (ESI) m/z: 436.0, 438.0 (M + H)。 10

【0341】

DMSO (1.5 mL)中の実施例B28 (57 mg, 0.213 mmol)、2,2,2-トリクロロエチル2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバメート (102 mg, 0.235 mmol)とDIEA (110 mg, 0.853 mmol)の溶液を設置し、60まで一晩温めた。その後、さらに2,2,2-トリクロロエチル2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバメート (約200 mg)で処理し、60まで一晩温めた。反応物を酢酸エチル (25 mL)および5%のクエン酸 (20 mL)で希釈した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム (20 mL)および塩水 (20 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (Si-25カラム、MeOH / EtOAc)で精製し、純粋でない生成物を得た。逆相クロマトグラフィー (C18-25カラム、CH₃CN / H₂O)を介して再精製し、1N 水酸化ナトリウム (3 mL)で処理し、酢酸エチル (2 × 20 mL)で抽出した残渣を得た。混合した有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、4N 塩酸 / ジオキサン (0.1 mL)で処理し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノキサリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩 (14 mg、収率12%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (s, 9H), 2.77 (d, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.97-9.03 (m, 3H), 9.13 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 555.2 (M + H⁺)。 20 30

【実施例35】

【0342】

実施例1に類似の手順を使用し、DIEA (0.124 mL, 0.710 mmol)の存在下で、実施例B9 (0.145 g, 0.339 mmol)と実施例A27 (0.087 g, 0.323 mmol)を混合し、白色の泡として、1-(4-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.112 g、63%)を得た。MsOH (1.0当量)との反応によって、対応するメシラート塩に変換された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.10-9.03 (m, 3H), 8.63-8.52 (m, 4H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 549.3 (MH + H⁺)。 40

【実施例36】

【0343】

実施例B22(0.310g、0.715mmol)、実施例A2(0.187g、0.715mmol)、およびDIEA(0.274ml、1.57mmol)をDMSO(3ml)中で混合し、70℃で攪拌した。18時間後、完了した反応物を室温まで冷却し、塩水で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。混合した有機物を塩水(2×)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、遊離塩基(84.1mg、収率22%)を得た。したがって、得られた遊離塩基を認証された0.1N 塩酸(3.1ml、2.0当量)で処理し、ビス塩酸塩として、1-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(45mg)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(s, 1H), 9.00(s, 2H), 8.81(q, J=4.8Hz, 1H), 8.52(d, J=5.6Hz, 1H), 8.39(d, J=1.6Hz, 1H), 8.24(d, J=8.80Hz, 1H), 8.19(t, J=9.2Hz, 1H), 7.70(dd, J=2.4 および 8.8Hz, 1H), 7.42(d, J=2.4Hz), 7.31(dd, J=3.2 および 12.0Hz, 1H), 7.18(dd, J=2.8 および 6.0Hz, 1H), 7.06(dd, J=1.2, 2.8 および 8.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 2.92(septet, J=7.2Hz, 1H), 2.79(d, J=4.8Hz, 3H), 1.26(d, J=7.2Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 546.3(M+H⁺)。

【実施例37】

20

【0344】

実施例B23(0.200g、0.464mmol)、実施例A2(0.121g、0.464mmol)、およびi-Pr₂NET(0.178ml、1.02mmol)をDMSO(2ml)中で混合し、70℃で加熱しながら攪拌した。18時間後、完了した反応物を室温まで冷却し、塩水で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。混合した有機物を塩水(2×)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサンからEtOAcからTHF)で精製し、純粋ではない生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー(MeCN(w/0.1%TFA)/H₂O(w/0.1%TFA))で再び精製し、凍結乾燥した後、TFA塩として、所望の生成物(110mg、収率36%)を得た。得られたTFA塩は、したがって、THFに溶解し、2時間、MP炭酸樹脂(110mg)で軌道攪拌した。浮遊物を別の容器に移し、ビーズは、THF(2×)で洗浄した。混合した上澄み液を濃縮し、MeCN-YH₂Oで希釈した後、認証された0.1N 塩酸(3.3ml、2.0当量)で処理し、ビス塩酸塩として、1-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(31mg)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.46(brs, 1H), 9.11(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.76(brq, J=4.8Hz, 1H), 8.50(d, J=5.6Hz, 1H), 8.11(t, J=9.2Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 7.37(d, J=2.8Hz, 1H), 7.28(dd, J=2.4 および 11.2Hz, 1H), 7.16(dd, J=2.4 および 5.6Hz, 1H), 7.02(dd, J=1.2, 2.8 および 8.8Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 4.08(s, 3H), 2.92(septet, J=6.8Hz, 1H), 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 543.2(M+H⁺)。

【実施例38】

30

【0345】

40

一般方法Aを使用して、実施例B21(0.0.054g、0.20mmol)と実施例A2(0.16g、0.60mmol)を混合し、白色固体として、1-(1-(H

50

-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(0.045g、収率43%)を得た。MsOH(1.0当量)との反応によって、対応するメシラート塩に変換された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.19(m, 1H), 8.49(d, J=6.0Hz, 1H), 8.33(d, J=2.0Hz, 1H), 8.24(dd, J=9.6, 3.0Hz, 1H), 7.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=10.0Hz, 1H), 8.01(t, J=8.8Hz, 1H), 7.53(d, J=3.5Hz, 1H), 7.12(dd, J=6.0, 3.0Hz, 1H), 7.06(dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 6.96(m, 1H), 6.45(s, 1H), 3.01(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.70(s, 3H), 1.33(d, J=6.4Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 529.3(M+H⁺)。

【実施例39】

【0346】

一般方法Aを使用して、実施例B21(0.030g、0.11mmol)と実施例A7(0.082g、0.33mmol)を混合し、白色固体として、1-(1-(H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-カルバモイルピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(0.0245g、収率43%)を得た。塩酸(ジオキサン中4.0M、1.0当量)との反応によって、対応する塩酸塩に変換された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.26(d, J=0.8Hz, 1H), 8.69(d, J=6.4Hz, 1H), 8.38(d, J=1.6Hz, 1H), 8.26(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 8.20-8.11(m, 3H), 7.96(s, 1H), 7.48(d, J=5.6Hz, 1H), 7.23(dd, J=11.6, 2.8Hz, 1H), 7.10(d, J=9.2Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.03(m, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 515.2(M+H⁺)。

【実施例40】

【0347】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例A39(63mg、0.29mmol)と実施例B9(122mg、0.29mmol)を混合し、2,2,2-トリクロロエタノールで汚染された1-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(56mg、収率28%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.99-8.96(m, 2H), 8.93(d, J=1.5Hz, 1H), 8.49(m, 1H), 8.19-8.16(m, 2H), 8.10(t, J=9.2Hz, 1H), 7.95(dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.80(d, J=5.8Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.3, 4.0Hz, 1H), 7.15(dd, J=11.8, 2.8Hz, 1H), 6.95(m, 1H), 6.44(s, 1H), 6.13(dd, J=5.9, 2.2Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 5.82(d, J=2.0Hz, 1H), 2.94(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 498.2(M+H⁺)。

【0348】

CH₂Cl₂(1mL)中の上述の1-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(44mg、0.061mmol理論)とピリジン(0.30mL、3.7mmol)の溶液を無水酢酸(0.040mL、0.39mmol)で処理した。反応物を60時間攪拌した後、EtOAcと2M Na₂CO₃水溶液との間で分割した。有機層を水および塩水で洗浄した。水性相をEtOAcで逆抽出した。混合した有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、逆相クロマトグラ

10

20

30

40

50

フィーで精製し、1-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(25mg、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.53(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.96-8.94(m, 2H), 8.49(m, 1H), 8.18-8.11(m, 4H), 7.95(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.21(dd, J=11.8, 2.7Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 6.65(dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 2.93(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 540.3(M+H⁺)。

10

【実施例41】

【0349】

実施例4に類似の手順を使用し、N-メチルピロリジン(触媒量)の存在下で、実施例B25(100mg、0.30mmol)と実施例A30(74mg、0.30mmol)を混合し、1-(4-(2-(エチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(70mg、収率45%)を得た。生成物をメタンスルホン酸で処理し、1-(4-(2-(エチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素メシラート塩(71mg、収率87%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.02(m, 1H), 9.01(s, 1H), 8.97(dd, J=1.6, および4.0Hz, 1H), 8.49(brd, J=8.4Hz, 1H), 8.37(brs, 1H), 8.17(m, 2H), 7.95(dd, J=2.4, および8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=7.2Hz, 1H), 7.63(d, J=4.4, および8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=2.8, および11.6Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 6.61(dd, J=2.0, および7.2Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.13(brs, 1H), 3.23(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.25(d, J=6.8Hz, 6H), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI)m/z: 526.2(M+H⁺)。

20

30

【実施例42】

【0350】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B9(295mg、0.69mmol)と実施例A40(214mg、0.763mmol)をDMF(3mL)中で混合し、1-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-メチル-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(278mg、収率72%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.00(s, 1H), 8.94(dd, J=4.2, 1.6Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.45(dd, J=8.6, 1.0Hz, 1H), 8.29(d, J=6.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.15-8.13(m, 2H), 7.94(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.60(dd, J=8.5, 4.1Hz, 1H), 7.40(d, J=2.3Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.11(d, J=2.2Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8Hz, 1H), 6.45(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 3.83(s, 3H), 2.92(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.25(d, J=6.9Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 559.2(M+H⁺)。

40

【実施例43】

【0351】

実施例1に類似の手順を使用し、DIEA(0.61mL、3.48mmol)の存在

50

下で、実施例B3(0.711g、1.66mmol)と実施例A28(0.450g、1.58mmol)を混合し、白色固体として、1-(2-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(0.431g、収率48%)を得た。MsOH(1.0当量)との反応によって、対応するメシラート塩に変換された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.08-9.04(m, 3H), 8.66(d, J=8.8Hz, 1H), 8.57-8.54(m, 2H), 8.26-8.16(m, 4H), 8.05(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.75(q, J=4.4Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.37(dd, J=11.6, 2.0Hz, 1H), 7.12-7.08(m, 2H), 6.41(s, 1H), 3.90(s, 3H), 2.92(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.24(d, J=7.2Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 563.3(M+H⁺)。

【実施例44】

【0352】

実施例4に類似の手順を使用し、N-メチルピロリジン(触媒量)の存在下で、実施例B26(100mg、0.29mmol)と実施例A31(75mg、0.29mmol)を混合し、1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(59mg、収率32%)を得た。生成物をメタンスルホン酸で処理し1-(3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素メシラート塩(63mg、収率93%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.03(m, 1H), 9.00(s, 1H), 8.98(m, 1H), 8.54(brd, J=8.4Hz, 1H), 8.35(brm, 1H), 8.17(m, 2H), 7.97(dd, J=2.4, および9.2Hz, 1H), 7.86(d, J=7.2Hz, 1H), 7.66(d, J=4.4, および8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=2.8, および11.6Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 6.61(dd, J=2.4, および6.8Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.08(brs, 1H), 3.81(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.29(s, 9H), 1.13(d, J=6.0Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 554.2(M+H⁺)。

【実施例45】

【0353】

実施例1に類似の手順を使用し、DIEA(0.056mL、0.32mmol)の存在下で、実施例B10(0.060g、0.15mmol)と実施例A28(0.041g、0.15mmol)を混合し、白色の泡として、1-(3-エチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(47.6mg、収率60%)を得た。MsOH(1.0当量)との反応によって、対応するメシラート塩に変換された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.03-8.95(m, 3H), 8.55-8.48(m, 3H), 8.19-8.13(m, 3H), 7.95(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.32(dd, J=12.0, 2.8Hz, 1H), 7.07-7.01(m, 2H), 6.36(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.56(q, J=7.2Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 1.18(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ESI)m/z: 549.3(M+H⁺)。

【実施例46】

【0354】

一般方法Aを使用して、DPPA(67μL、0.31mmol)およびEt₃N(450

4 μ L、0.31 mmol) の存在下で、実施例B27(77 mg、0.28 mmol)と実施例A2(150 mg、0.57 mmol)を混合し、1-(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(105 mg、収率70%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.96(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.77(q, J=4.8 Hz, 1H), 8.49(d, J=6.0 Hz, 1H) 8.16(t, J=9.2 Hz, 1H), 7.94(dd, J=3.2 および 5.2 Hz, 1H), 7.57(dd, J=2.および 8.8 Hz, 1H), 7.38(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.28(dd, J=2.4 および 11.6 Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.8 および 5.6 Hz, 1H), 7.03(m, 1H), 6.37(s, 1H), 2.76(d, J=4.8 Hz, 3H), 1.23(d, J=6.8 Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 530.2(M+H⁺)。

【実施例47】

【0355】

0における濃塩酸(15 mL)中の5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(1.00 g、7.38 mmol)の懸濁液に、15分間にわたって、水(15 mL)中のNaNO₂(0.64 g、9.28 mmol)溶液をゆっくりと加えた。得られた混合物を0で90分間攪拌した。SnCl₂.2H₂O(3.37 g、14.9 mmol)、濃塩酸(5 mL)、および水(5 mL)から成る溶液を、20分間にわたって滴下した。混合物を0で2時間攪拌し、EtOAc(4×25 mL)で抽出した。水性部分を氷槽で冷却し、最終pHが5になるまで、70 mLの3 M NaOH(70 mL)で慎重に処理した。水性物をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。すべての有機物を混合し、真空内で濃縮し、茶色の油(2.58 g)を得、イソプロパノール(15 mL)中のピバロイルアセトニトリル(1.00 g、8.0 mmol)で混合した。得られた溶液を、28時間加熱還流した。反応混合物を真空内で濃縮し、EtOAc(30 mL)で希釈し、水(20 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)、水(20 mL)、塩水(20 mL)の順次で洗浄した。水性物をEtOAc(2×20 mL)でさらに抽出した。混合した有機物を乾燥させ(MgSO₄)、真空内で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーで精製し、5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(1.24 g、収率65%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.05(m, 1H), 7.97(m, 1H), 7.61(t, J=9.0 Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 5.42(s, 2H); MS(ESI)m/z: 259.3(M+H⁺)。

【0356】

DMAc(1 mL)中の5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(86 mg、0.33 mmol)とオキシム(37 mg、0.50 mmol)の溶液をカリウムtert-ブトキシド(56 mg、0.50 mmol)で処理した。反応混合物を室温で45分間攪拌した。混合物をEtOAc(30 mL)で希釈し、水(10 mL)および塩水(2×10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空内で濃縮し、シリカゲルを介してクロマトグラフィーで精製し、プロパン-2-オン-O-2-シアノ-4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニルオキシム(47 mg、収率45%)を得た。¹H NMR(400 MHz, Acetone-d₆) 7.93-7.89(m, 2H), 7.63(dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.87(s, 2H), 2.17(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.26(s, 9H); MS(ESI)m/z: 312.3(M+H⁺)。

【0357】

酢酸エチル(5 mL)中のプロパン-2-オン-O-2-シアノ-4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニルオキシム(47 m

10

20

30

40

50

g、0.15 mmol)を、2M Na₂CO₃水溶液(0.67mL)およびクロロギ酸イソプロペニル(0.050mL、0.46mmol)で処理した。反応物を室温で攪拌した。2時間後、さらにクロロギ酸イソプロペニル(0.1mL、0.92mmol)を加えた。1時間後、さらにクロロギ酸イソプロペニル(0.1mL、0.92mmol)および2M Na₂CO₃水溶液(0.5mL、1mmol)を加えた。さらに1時間後、反応物をEtOAc(10mL)で希釈し、水(10mL)および塩水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、プロパン-2-オン-O-2-シアノ-4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニルオキシムのイソプロペニルカルバメート(62mg、収率58%)を得、さらに精製せずに、使用した。MS(ESI)m/z: 396.2(M+H⁺)。

10

【0358】

前述のステップからのイソプロペニルカルバメート(60mg、0.15mmol)と、実施例A2(40mg、0.15mmol)と、N-メチルピロリジン(1mg、0.015mmol)をTHF(1mL)中で混合し、55まで一晩加熱した。反応物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、濃い泡として、対応する尿素(97mg、収率>100%)を得た。MS(ESI)m/z: 599.2(M+H⁺)。

【0359】

上述の尿素をエタノールに溶解し、3M 塩酸水溶液(0.5mL)で処理した。24時間後、さらに0.5mLの3M 塩酸水溶液を加え、攪拌を3日間継続した。反応混合物を2M Na₂CO₃水溶液とEtOAcに分割した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液、水、および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーおよびからの再結晶で精製し、1-(1-(3-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(33mg、2ステップ以上で収率39%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.93(d, J=2.2Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 7.77(q, J=4.8Hz, 1H), 8.50(d, J=5.4Hz, 1H), 8.20(t, J=9.3Hz, 1H), 7.99(d, J=1.2Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.37(d, J=2.4Hz, 1H), 7.29(dd, J=11.9, 2.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 7.03(m, 1H), 6.55(s, 2H), 6.41(s, 1H), 2.77(d, J=4.7Hz, 3H), 1.27(s, 9H); MS(ESI)m/z: 559.2(M+H⁺)。

20

【実施例48】

【0360】

実施例1に類似の手順を使用し、実施例B9(0.175g、0.41mmol)と実施例A42(0.097g、0.389mmol)を混合し、淡黄色の油として、1-(2-フルオロ-5-(6-ニトロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(0.129g、収率63%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.94(dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H), 8.48(d, J=8.4Hz, 1H), 8.31(d, J=8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=2.8Hz, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 8.00(m, 1H), 7.91(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.58(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.46(s, 1H), 2.98(m, 1H), 1.30(d, J=7.2Hz, 6H); MS(ESI)m/z: 528.3(M+H⁺)。

40

【0361】

1-(2-フルオロ-5-(6-ニトロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル

50

) 尿素 (0.129 g、0.245 mmol) を MeOH (2.0 mL) に溶解し、それに、NH₄Cl (0.131 g、2.45 mmol) および亜鉛粉末 (0.160 g、2.45 mmol) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を Celite で濾過し、メタノール (30 mL) および EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を真空で濃縮し、EtOAc (30 mL) と水 (20 mL)との間で分割した。分離した有機相を塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、白色の泡として、1-(5-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.0495 g、収率41%)を得た。MS (ESI) m/z: 498.2 (M+H⁺)。

10

【0362】

1-(5-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.0495 g、0.099 mmol) を DCM (1.0 mL) に溶解し、それに、ピリジン (0.49 mL、6.0 mmol) および無水酢酸 (0.066 mL、0.65 mmol) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。完了した反応物を 2 M NaHCO₃ (12 mL) で反応停止させ、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層を H₂O (15 mL) および塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、黄色の泡として、1-(5-(6-アセトアミドピリジン-3-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素 (0.0234 g、収率44%)を得た。MS(OH) (1.0 当量)との反応によって、対応するメシラート塩に変換された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.07-9.04 (m, 2 H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.11-8.07 (m, 2 H), 8.02 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 4.48 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 540.0 (M+H⁺)。

20

【実施例49】

【0363】

実施例1に類似の手順を使用し、DIEA (90 μL、0.52 mmol) の存在下で、実施例B24 (150 mg、0.26 mmol) と実施例A28 (74 mg、0.26 mmol) を混合し、ベンジル6-(3-tert-ブチル-5-(3-(2-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (100 mg、収率56%)を得た。

【0364】

メタノール/EtOAc (1:1、10 mL) 中のベンジル6-(3-tert-ブチル-5-(3-(2-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (100 mg、0.14 mmol) の溶液に、10% Pd/Cを加えた。溶液を室温で H₂ (1 atm) 下で一晩攪拌した。溶液を濾過し、真空中で濃縮し、1-(3-tert-ブチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (73 mg、収率90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (br s, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.15 (dt, J = 40

50

= 2 . 4 , および 8 . 8 , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 1 - 7 . 3 (m , 3 H) , 7 . 9 9 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (m , 1 H) , 6 . 3 6 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 9 5 (m , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 7 9 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) ; MS (E S I) m / z : 5 8 1 . 3 (M + H ⁺)。

【実施例 50】

【0365】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 2 9 (0 . 2 0 g 、 0 . 4 3 mmol) と実施例 A 2 7 (1 1 8 mg 、 0 . 4 3 mmol) を混合し、1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (1 2 3 mg 、 収率 4 7 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 8 . 8 8 (brs , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 5 7 (dd , J = 2 . 4 , および 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 4 2 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 3 1 (brs , 1 H) , 7 . 1 8 (dd , J = 2 . 4 , および 1 2 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (m , 1 H) , 6 . 3 3 (s , 1 H) , 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 2 2 (s , 9 H) ; MS (E S I) m / z : 5 8 1 . 3 (M + H ⁺)。

【実施例 51】

【0366】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 B 3 0 (0 . 2 0 g 、 0 . 3 7 rnmo1) と実施例 A 2 7 (1 0 0 mg 、 0 . 3 7 mmol) を混合し、tert - ブチル 7 - (5 - (3 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (1 3 0 mg 、 収率 5 3 %) を得、4 . 0 M 塩酸 / ジオキサン (2 mL) で処理して、室温で 4 時間攪拌した。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させ、1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素塩酸塩 (1 2 0 mg 、 収率 9 6 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 9 . 5 1 (brs , 2 H) , 9 . 2 7 (brs , 1 H) , 9 . 2 1 (brs , 1 H) , 8 . 6 9 (brs , 2 H) , 8 . 5 4 (d , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 2 2 (t , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 3 - 7 . 5 (m , 4 H) , 7 . 1 3 (m 1 H) , 7 . 1 0 (dd , J = 2 . 4 , および 6 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 4 . 3 8 (m , 2 H) , 3 . 3 8 (m , 2 H) , 3 . 0 5 (m , 2 H) , 1 . 2 8 (s , 9 H) ; MS (E S I) m / z : 5 6 7 . 3 (M + H)。

【実施例 52】

【0367】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 A 3 6 (1 1 0 mg 、 0 . 3 6 3 mmol) と実施例 B 1 0 (1 5 0 mg 、 0 . 3 6 3 mmol) を混合し、クロマトグラフィー (Si - 2 5 カラム、メタノール / 酢酸エチル) で精製し、白色の泡として、1 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (6 6 mg 、 収率 3 2 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 MHz , dimethylsulfoxide - d₆) 1 . 2 7 (t , 3 H) , 2 . 6 5 (q , 2 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (t , 1 H) , 7 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7

. 9 . 7 - 8 . 0 2 (m , 3 H) , 8 . 2 0 - 8 . 2 2 (m , 2 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 4 0 - 8 . 4 2 (m , 1 H) , 8 . 5 0 - 8 . 5 3 (m , 1 H) , 9 . 0 0 - 9 . 0 1 (m , 1 H) , 9 . 1 1 (s , 1 H) , 9 . 1 9 (s , 1 H) ; MS (E S I) m / z : 5 6 7 . 0 (M + H⁺) 。

【実施例 5 3】

【0 3 6 8】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 A 3 8 (1 0 8 m g 、 0 . 3 6 3 m m o l) と実施例 B 1 0 (1 5 0 m g 、 0 . 3 6 3 m m o l) を混合し、クロマトグラフィー (Si - 2 5 カラム、メタノール / 酢酸エチル) で精製し、白色の泡として、1 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (7 8 m g 、 収率 3 8 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , d i m e t h y l s u l f o x i d e - d ₆) 1 . 2 9 (t , 3 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) , 2 . 6 7 (q , 2 H) , 3 . 9 1 (s , 3 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H) , 6 . 5 9 - 6 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 0 0 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 9 9 - 8 . 1 0 (m , 3 H) , 8 . 2 2 - 8 . 2 4 (m , 2 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (d , 1 H) , 8 . 5 3 - 8 . 5 5 (m , 1 H) , 9 . 0 0 - 9 . 0 3 (m , 2 H) , 9 . 1 0 (s , 1 H) ; MS (E S I) m / z : 5 6 3 . 3 (M + H⁺) 。

【実施例 5 4】

【0 3 6 9】

実施例 1 に類似の手順を使用し、D I E A (6 8 μ L) の存在下で、実施例 B 3 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 3 m m o l) と実施例 A 3 2 (5 6 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を混合し、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (5 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - シアノフェニル) 尿素 (3 9 m g 、 収率 3 2 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 9 8 (d d , J = 2 . 0 および 4 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 9 (m , 1 H) , 8 . 4 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 9 7 (d d , J = 2 . 8 および 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (t , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , J = 4 . 0 および 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 5 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (m , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 1 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 3 4 (s , 9 H) ; MS (E S I) m / z : 5 3 8 . 0 (M + H⁺) 。

【実施例 5 5】

【0 3 7 0】

実施例 1 に類似の手順を使用し、D I E A (6 8 μ L) の存在下で、実施例 B 3 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 3 m m o l) と実施例 A 3 3 (5 1 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を混合し、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - シアノ - 5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (3 1 m g 、 収率 2 7 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 9 8 (d d , J = 2 . 0 および 4 . 4 H z , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (m , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 9 6 (d d , J = 2 . 8 および 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 2 . 8 および 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (m , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 1 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) ; MS (E S I) m / z : 5 1 8 . 0 (M + H⁺) 。

【実施例 5 6】

【0 3 7 1】

実施例 1 に類似の手順を使用し、実施例 A 4 1 (1 5 m g 、 0 . 0 5 5 m r n o l) と実施例 B 9 (2 4 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を混合し、1 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロビル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (9 m g 、 収率 2 9 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 3 6 (s , 1 H) , 9 . 0 9 (s , 1 H) , 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 9 5 (m , 1 H) , 8 . 5 0 - 8 . 4 5 (m , 2 H) , 8 . 1 7 - 8 . 1 2 (m , 2 H) , 8 . 0 1 (d d , J = 6 . 8 , 2 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , J = 8 . 2 , 4 . 1 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 1 1 . 0 , 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 4 0 (s , 1 H) , 2 . 8 9 (m , 1 H) , 1 . 2 2 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) ; M S (E S I) m / z : 5 5 0 . 2 (M + H ⁺) 。
10

【 0 3 7 2 】

以下の実施例は、スキーム 1 ~ 1 7 に記載される方法、一般方法 A 、 上述の実施例、および参照することにより組み込まれる 2 0 0 5 年 1 2 月 2 3 日出願の第 W O 2 0 0 6 / 0 7 1 9 4 0 号に記載の方法によって調製された。1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (2 - (メチルアミノ) キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ナフタレン - 2 - イル) - 3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 5 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (5 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - (キノリン - 6 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - シクロブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (3 - t e r t - ブチル - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - 50

テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (3 - エチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (メチルアミノ)ピリミジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - (キノリン - 6 - イル)フェニル)尿素、1 - (1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素、1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル)尿素、1 - (5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルアミノ)ピリミジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - メチル - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルアミノ)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノキサリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノキサリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (4 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノキサリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素、1 - (1 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素、1 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (4 - (2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) 尿素、1 - (4 - (2 - (シクロペンチルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、および1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - メチル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素。

【0373】

以下の実施例は、スキーム 1 ~ 17 に記載される方法、一般方法 A、上述の実施例、および参考することにより組み込まれる 2005 年 12 月 23 日出願の第 WO 2006 / 071940 号に記載の方法によって調製された。1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル) 尿素、1 - (5 - (4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - イソプロピル - 3 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - イソプロピル - 4 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - イソプロピル - 4 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - イソプロピル - 4 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - イソプロピル - 5 - (キノリン - 6 - イル) チアゾール - 4 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 2 - (キノリン - 6 - イル) フラン - 3 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - イソプロピル - 5 - (キノリン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - イソプロピル - 5 - (キノリン - 6 - イル) チオフェン - 3 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - イソプロピル - 2 - (キノリン - 6 - イル) - 1H - ピロリル - 3 - イル) 尿素、1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1H -

10

20

30

40

50

イル)ウレイド)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド、1-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、1-(2-フルオロ-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、1-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、1-(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)尿素、1-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素、1-(2-フルオロ-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-3-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素。
10
20

【0374】

セクション 3

[Ab1キナーゼ(配列番号1)アッセイ]

Ab1キナーゼ(配列番号1)の活性を、ピルビン酸キナーゼ/乳酸脱水素酵素系とのカップリングを通じて、キナーゼ反応からADPの生成に従うことによって決定した(例えば、Schindler, et al. Science (2000) 289, 1938-1942)。本アッセイにおいて、NADHの酸化(したがって、A_{340nm}で低下)を、分光学的に継続的に観察した。反応混合物(100μl)は、Ab1キナーゼ(1nM。deCode Genetics社製のAb1)、ペプチド基質(EAIYAAPFAKKK(配列番号3)、0.2mM)、MgCl₂(10mM)、ピルビン酸キナーゼ(4単位)、乳酸脱水素酵素(0.7単位)、ホスホエノールピルビン酸(1mM)、および0.2%オクチルグルコシドおよび3.5%DMSO、pH7.5を含む、90mMのトリス緩衝液中のNADH(0.28mM)を含んだ。試験化合物は、ATP(500μM)を加えて、反応を開始する前に、30で2時間、Ab1(配列番号1)および他の反応試薬で培養した。340nmで、吸収は、Polarstar Optimaプレートリーダー(BMG)上で、30で2時間、継続的に観察された。反応率は、1.0時間から2.0時間の期間を使用して、算出された。阻害率を、対照(すなわち、試験化合物なし)の反応率との比較によって得た。IC₅₀値は、GraphPad Prismソフトウェアパッケージにおいて実施される、ソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で測定される一連の阻害率から算出された。
30
40

【0375】

[pAb1キナーゼアッセイ]

pAb1キナーゼ(配列番号1)の活性を、ピルビン酸キナーゼ/乳酸脱水素酵素系とのカップリングを通じて、キナーゼ反応からADPの生成を追跡することによって決定した(例えば、Schindler, et al. Science (2000) 289, 1938-1942)。本アッセイにおいて、NADHの酸化(したがって、A_{340nm}で低下)を、分光学的に継続的に観察した。反応混合物(100μl)は、pAb1キナーゼ(2nM。deCode Genetics社製のpAb1)、ペプチド基質(EAIYAAPFAKKK(配列番号3)、0.2mM)、MgCl₂(10mM)、ピルビン酸キナーゼ(4単位)、乳酸脱水素酵素(0.7単位)、ホスホエノールピルビン酸(1
50

mM)、および0.2%オクチルグルコシドおよび3.5%DMSO、pH7.5を含む、90mMのトリス緩衝液中のNADH(0.28mM)を含んだ。試験化合物は、ATP(500μM)を加えて、反応を開始する前に、30で2時間、pAb1(配列番号1)および他の反応試薬で培養した。340nmで、吸収は、Polarstar Optimaプレートリーダー(BMG)上で、30で2時間、継続的に観察された。反応率は、1.0時間から2.0時間の期間を使用して、算出された。阻害率を、対照(すなわち、試験化合物なし)の反応率との比較によって得た。IC₅₀値は、GraphPad Prismソフトウェアパッケージにおいて実施されるように、ソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で測定される一連の阻害率(%)から算出された。pAb1を、Ab1アッセイにおいて使用された酵素のリン酸化型として得た(上記参照)。

10

【0376】

[Ab1(T315I)(配列番号2)キナーゼアッセイ]

Ab1(T315I)(配列番号2)キナーゼの活性を、ピルビン酸キナーゼ/乳酸脱水素酵素系とのカップリングを通じて、キナーゼ反応からのADPの生成を追跡することによって決定した(例えば、Schindler, et al. Science(2000)289, 1938-1942)。本アッセイにおいて、NADHの酸化(したがって、A_{340nm}で低下)を、分光学的に継続的に観察した。反応混合物(100μl)は、Ab1(T315I)キナーゼ(配列番号2)(6nM)、deCode Genetics社製のAb1(T315I)、ペプチド基質(EAIYAAPFAKKK(配列番号3)、0.2mM)、MgCl₂(10mM)、ピルビン酸キナーゼ(4単位)、乳酸脱水素酵素(0.7単位)、ホスホエノールピルビン酸(1mM)、および0.2%オクチルグルコシドおよび3.5%DMSO、pH7.5を含む、90mMのトリス緩衝液中のNADH(0.28mM)を含んだ。試験化合物は、ATP(500μM)を加えて、反応を開始する前に、30で2時間、Ab1(T315I)および他の反応試薬で培養した。340nmで、吸収は、Polarstar Optimaプレートリーダー(BMG)上で、30で2時間、継続的に観察された。反応率(%)は、1.0時間から2.0時間の期間を使用して、算出された。阻害率を、対照(すなわち、試験化合物なし)の反応率(%)との比較によって得た。IC₅₀値は、GraphPad Prismソフトウェアパッケージにおいて実施される、ソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で測定される一連の阻害率(%)から算出された。

20

【0377】

Ab1キナーゼ(配列番号1)

```
MSYYHHHHHHHDYDIPPTENLYFQGAMDPSPPNYDKWEMERTDITMKHLGGGQYGEVYEGVW
KKYSLTVAVKTLKEDTMVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVCCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECN
RQEVAVVLLYMATQISSAMEYLEKKNFIRDLAARNCLVGENHLVKVADFGSLSRMTGDTYTAHAGAKF
PIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMRPEGCPEKVYEL
MRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQESSISDEVEKELGKRGT
```

30

【0378】

Ab1(T315I)キナーゼ(配列番号2)

40

```
MSYYHHHHHHHDYDIPPTENLYFQGAMDPSPPNYDKWEMERTDITMKHLGGGQYGEVYEGVW
KKYSLTVAVKTLKEDTMVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVCCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECN
RQEVAVVLLYMATQISSAMEYLEKKNFIRDLAARNCLVGENHLVKVADFGSLSRMTGDTYTAHAGAKF
PIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMRPEGCPEKVYEL
MRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQESSISDEVEKELGKRGT
```

【0379】

細胞培養

BaF3細胞(親または野生型bcr-Ab1またはbcr-Ab1点突然変異体T315I、E255K、Y253F、M351Tで形質転換)を、Professor Richard Van Etten(New England Medical Center, Boston, MA)から得た。簡潔に述べると、37、5%CO₂、

50

95%の湿度で、細胞を、10%の特徴付けられたウシ胎仔血清(HyClone, Logan, UT)を補ったRPMI1640で培養した。細胞は、80%の飽和に到達するまで拡張させ、その時点で、二次培養またはアッセイ用に採取された。

【0380】

細胞増殖アッセイ

試験化合物の連続希釈を、96ウェル黒壁透明底プレート中に分注させた(Corning, Corning, NY)。それぞれの細胞株に関しては、3,000の細胞を、完全な成長培地において、ウェルごとに加えた。プレートは、72時間、37、5%CO₂、95%の湿度で、培養された。培養の最終時点で、Cell Titer Blue(Promega, Madison, WI)をそれぞれのウェルに加え、37、5%CO₂、95%の湿度で、さらに4.5時間の培養を行った。プレートは、その後、544nMの励起および612nMの発光を使用して、BMG FluoStar Optima(BMG, Durham, NC)上で読み込まれた。データは、IC₅₀を算出するために、Prismソフトウェア(Graphpad, San Diego, CA)を使用して分析された。

【0381】

生物学的データ要約 式Iaの化合物の生物学的IC₅₀値

概して、本明細書に開示された化合物1～56は、Ab1キナーゼおよびT315IAb1キナーゼに対して0.1～2uM濃度で、50%を超える阻害活性を示した。

【0382】

生物学的データ要約 式Ia.の化合物の全細胞IC₅₀値

概して、本明細書に開示された化合物1～56は、T315I、E255K、Y253F、およびM351Tを含む、wt bcr-Ab1および/またはbcr-Ab1点突然変異体を宿しているBaF/3細胞に対して、1～10uM濃度で、増殖の50%を超える阻害を示した。

【0383】

セクション 4

重要な構造比較対生物活性

第WO 2006/071940A2号は、C-Ab1キナーゼ、B-Rafキナーゼ、c-MET、VEGFキナーゼ、およびHERファミリーを含み、中心フェニル環は、非置換である、キナーゼの阻害剤を説明する。これらの阻害剤の実施例を以下に示すが、ここでは、中心フェニル環は、非置換である(R16およびR18=H)。以下で論じられる、化合物A、B、およびCは、第WO 2006/071940A2号から得られる。

【0384】

典型的な主要構造

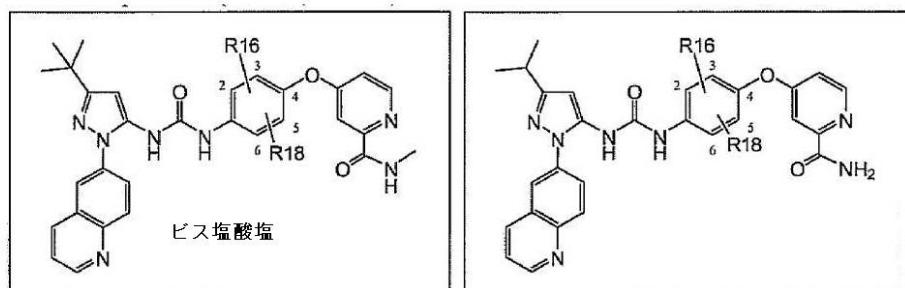
実施例1(R16=2-F、R18=H)、

実施例15(R16=2-F、R18=H)

実施例5(R16=3-Me、R18=H)

化合物B(R16=H、R18=H)

化合物A(R16=H、R18=H)



10

20

30

40

50

【0385】

H以外のR16置換基を含む阻害剤は、生体外でキナーゼ阻害によって測定される、優れた効力を有し、また、生体内でも測定される、癌細胞における全細胞抗増殖力を有することも予想外に明らかとなった。表1における説明のために述べると、R16置換基として2-F部分を含む本発明の実施例1は、R16=Hを含む非置換化合物Aよりもリン酸化型Ab1キナーゼ(p-Ab1)に対して、5.5倍強力である。実施例1は、T315I突然変異Ab1キナーゼ(慢性骨髓性白血病に罹患し、治療が、Gleevec(登録商標)を含む現在利用可能な療法に耐性を示す患者に認められる発癌Ab1キナーゼの臨床分離株)に対して、化合物Aよりも6.3倍強力であり、(M.E.Gorr et al, Science(2001)293:876; S.Branford et al, Blood(2002)99:3472; N.von Bubnoff et al, Lancet(2002)359:487) and dasatinib(N.P.Shah et al, Science(2004)305:399)。R16置換基として3-メチル部分を含む、実施例5は、p-Ab1キナーゼに対して、非置換(R16=H)化合物Aよりも4倍強力である。R16置換基として2-F部分を含む、実施例15は、非置換(R16=H)化合物Bよりも非リン酸化型Ab1キナーゼ(u-Ab1)に対して、8倍強力である(第WO 2006/071940 A2号参照)。実施例15は、p-Ab1キナーゼに対して、化合物Bよりも14倍以上強力であり、T315I突然変異Ab1キナーゼに対して、化合物Bよりも18倍強力である。

【0386】

10

20

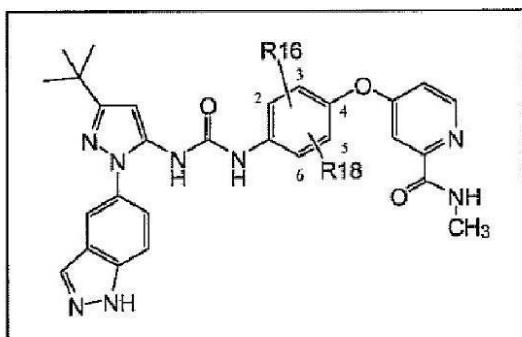
30

表1

	R16	u-Ab1 IC ₅₀	p-Ab1 IC ₅₀	T315I Ab1 IC ₅₀
実施例1	2-F	0.8nM	4nM	6nM
実施例5	5-Me	0.7nM	6nM	250nM
化合物A	H	1nM	22	38
実施例15	2-F	1nM	35nM	56nM
化合物B	H	8nM	>500nM	1,000nM
実施例4	2-F	0.7nM	20nM	12nM
化合物C	H	1.6nM	350nM	160nM

実施例4(R16=2-F、R18=H)
および化合物C(R16、R18=H)の構造

40



50

【0387】

本傾向はまた、上述の化合物に関する他の類似体においても証明される。表1に示されるように、R16置換基として2-F部分を含む、インダゾリル含有の化合物である実施例4は、u-Ab1キナーゼに対して、非置換(R16=H)化合物Cよりも2.2倍強力であり、p-Ab1キナーゼに対して、化合物Cよりも1.8倍強力であり、T315I突然変異Ab1キナーゼに対して、化合物Cよりも1.3倍強力である。

【0388】

これらのキナーゼに対するこの予想外の効力の増加はまた、Ab1キナーゼ(融合タンパク質bcr-Ab1キナーゼ)の発癌型を含む、細胞の増殖を阻止するために、これらのAb1キナーゼ阻害剤の有効性を測定する、全細胞アッセイにおいても明らかとなつた(C.L.Sawyers, New England Journal of Medicine(1999)340:1330; S.Faderl et al, New England Journal of Medicine(1999)341:164; J.B.Konopka et al, Proceeding of the National Academy of Sciences USA(1985)82:1810)。表2は、非置換類似体の化合物AおよびBに対して、実施例1、5、および15の置換R16含有化合物の増加した効力を例示する。R16置換類似体は、発癌性bcr-ab1キナーゼを発現するBaF3細胞において、非置換類似体よりも2.6~4.5倍強力であり、bcr-ab1キナーゼのT315I突然変異の発癌型を発現する、BaF3細胞において、1.5~3.5倍強力であり、bcr-ab1キナーゼのY253F突然変異の発癌型を発現する、BaF3細胞において、3.5~7.2倍強力であり、bcr-ab1キナーゼのE255K突然変異の発癌型を発現する、BaF3細胞において、4.4~6倍強力であり、bcr-ab1キナーゼのM351T突然変異の発癌型を発現する、BaF3細胞において、3.2~4.2倍強力である。bcr-ab1キナーゼのうちのこれらの5つの型は、発癌型であり、ヒト慢性骨髓性白血病の原因である。さらに、bcr-ab1キナーゼのうちの4つの変異型は、現在利用可能なbcr-ab1阻害剤Gleevec(登録商標)に耐性を示す。

【0389】

【表2】

	R16	BaF3 wt bcr abl IC ₅₀	BaF3 T315I bcr-abl IC ₅₀	BaF3 Y253F bcr-abl IC ₅₀	BaF3 E255K bcr-abl IC ₅₀	BaF3 M351T bcr-abl IC ₅₀
実施例1	2-F	6nM	8nM	26nM	83nM	11nM
実施例5	5-Me	8nM	25nM	15nM	62nM	10nM
化合物A	H	16nM	12nM	108nM	368nM	35nM
実施例15	2-F	11nM	25nM	86nM	238nM	13nM
化合物B	H	49nM	87nM	297nM	1,109nM	54nM

30

40

【配列表】

[0005042314000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 108Q
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
C 1 2 Q 1/48 (2006.01)	C 1 2 N 9/99 ZNA
	C 1 2 Q 1/48 Z

(72)発明者 カウフマン,マイケル,ディー.

アメリカ合衆国 カンザス州 66047,ローレンス,ミュルフィールド ドライブ 4708

(72)発明者 フライン,ダニエル,エル.

アメリカ合衆国 カンザス州 66047,ローレンス,ブラックジャック オーク ドライブ
4165

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第06/071940(WO,A1)

特表2004-521072(JP,A)

国際公開第05/026129(WO,A1)

国際公開第05/002673(WO,A1)

国際公開第05/040139(WO,A1)

国際公開第04/060305(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14

A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/4709
A61K 31/4725
A61K 31/498
A61K 31/506
A61P 1/04
A61P 3/10
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 19/06
A61P 19/08
A61P 25/00
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 35/04
A61P 37/00
A61P 37/06
A61P 43/00
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 471/04
C12N 9/99
C12Q 1/48
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)