

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-536193

(P2013-536193A)

(43) 公表日 平成25年9月19日 (2013.9.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/42 C S P	4 C O 3 3
C O 7 D 277/42 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 6 3
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 6 5
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/04	4 C O 8 4
C O 7 D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 A	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 376 頁) 最終頁に続く		

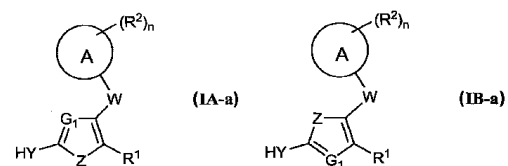
(21) 出願番号	特願2013-524226 (P2013-524226)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成23年8月11日 (2011.8.11)		ミレニアム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年4月5日 (2013.4.5)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/047407		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズタウン ストリート 40
(87) 国際公開番号	W02012/021696	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成24年2月16日 (2012.2.16)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/438, 375	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成23年2月1日 (2011.2.1)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/372, 594		
(32) 優先日	平成22年8月11日 (2010.8.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアル類およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 I A-a、または I B-a の化合物、およびその部分集合を提供し、式中、Z、HY、R¹、R²、G₁、W、n、およびA、ならびにその部分集合は、明細書に記載される通りである。化合物は P I 3 K の阻害薬であり、したがって、増殖性、炎症性または心血管の障害を治療するのに有用である。本発明は、P I 3 K の阻害薬であり、したがって増殖性、炎症性または心血管の障害の治療に有用な化合物を提供する。一実施形態において、本発明の化合物は、式 I A-a または I B-a、またはその薬学的に許容される塩によって表される。

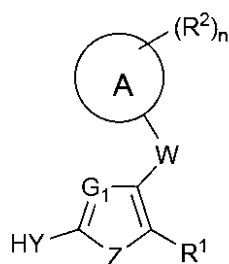


【特許請求の範囲】

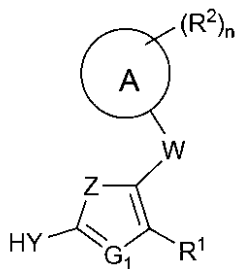
【請求項 1】

式 I A - a または I B - a :

【化 2 1 9】



I A - a



I B - a

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩

[式中、

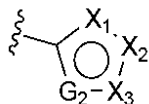
Z は、S または Se であり；

R¹ は、CY、-C(O)N(R³)₂、-C(O)OR³、-C(O)(NH)OH、
-C(=NH)NHOH、-C(O)NR³N(R³)₂、-C(=N-NH₂)NH₂
、-C(=N)N(R³)₂ であり、ここで：

20

CY は

【化 2 2 0】



であり；ここで：

30

G₂ は、-N=、=N- または -N(R^{3'})- であり、ここで：

R³ および R^{3'} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C₁-₆ 脂肪族であり、ここで：

X₁、X₂ および X₃ はそれぞれ、独立して N、NR^{3'}、O、S または CR⁴ であり、
X₁、X₂ または X₃ の 1 つのみが O、S または NR^{3'} であってもよいことを条件とし；

R⁴ の各出現は、独立して水素、-CN、ハロゲン、-Z₃-R⁶ または C₁-₆ 脂肪族
もしくは 3~10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z₃ は、任意で置換された C₁-₃ アルキレン鎖、-O-、-N(R^{4a})-、-S-、
-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{4a}-、-
N(R^{4a})C(O)-、-N(R^{4a})CO₂-、-S(O)₂NR^{4a}-、-N(R^{4a})S(O)₂-、
-OC(O)N(R^{4a})-、-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-
、-N(R^{4a})S(O)₂N(R^{4a})- または -OC(O)- から選択され；

40

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C₁-₄ 脂肪族であり、

R⁶ は、水素であるか、または C₁-₆ 脂肪族、3~10 員脂環式、窒素、酸素もしくは
硫黄から独立して選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する 4~10 員ヘテロシクリル、
6~10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1~5 個の
ヘテロ原子を有する 5~10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であ
り；

または、ここで、R^{3'} または R⁴ の 2 個の隣接する出現は、それらが結合している原子

50

と一緒にあって、5～6員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

環Aは、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_1-C_6 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれているか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された C_1-C_4 脂肪族基であり；

n は0から4であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)$

)₂NR^{7a}—、—O—、—N(R^{7b})—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、
—C(O)—、—C(O)NR^{7a}—または—N(R^{7a})C(O)—から選択され、こ
こで：

R⁷の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁—₆脂肪族、6～10員アリール、
窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10
員ヘテロアリール、—N(R^{7b})₂、—OR^{7a}、—SR^{7a}、ハロ、または—CNか
ら選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁—₆脂肪族、または任意
で置換されたC₃—₆脂環式であり；

R^{7b}の各出現は、独立して水素、任意で置換されたC₁—₆脂肪族、任意で置換された
C₃—₆脂環式、—C(O)R^{7a}、—C(O)OR^{7a}、S(O)R^{7a}、または—S
(O)₂R^{7a}であり；または、

ここで、R⁷、R^{7a}またはR^{7b}のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子
と一緒に、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から
独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素
、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘ
テロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、R^{7a}およびR²またはR^{7b}およびR²のいずれか2個の出現は、そ
れらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択
される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしく
は硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール
から選択される、任意で置換された基を形成し；

G₁は、Nまたは—CR⁸であり、ここで、R⁸は、H、—CN、ハロゲン、—Z₂—R⁹、
C₁—₆脂肪族、または3～10員脂環式であり、ここで：

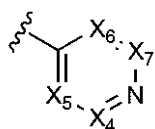
Z₂は、任意で置換されたC₁—₃アルキレン鎖、—O—、—N(R^{8a})—、—S—、
—S(O)—、S(O)₂—、—C(O)—、—CO₂—、—C(O)NR^{8a}—、—N
(R^{8a})C(O)—、—N(R^{8a})CO₂—、—S(O)₂NR^{8a}—、—N(R^{8a}
a)S(O)₂—、—OC(O)N(R^{8a})—、—N(R^{8a})C(O)NR^{8a}—、
—N(R^{8a})S(O)₂N(R^{8a})—または—OC(O)—から選択され；

R^{8a}は、水素、または任意で置換されたC₁—₄脂肪族であり、

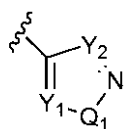
R⁹は、水素であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは
硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、
6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個の
ヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であ
り；

HYは：

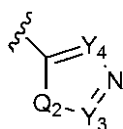
【化221】



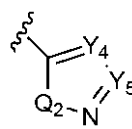
A



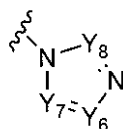
B



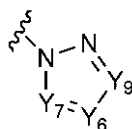
C



D



E または



F；

から選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであり、 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立してS、Oまたは $-NR^5$ であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであり、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

または、ここで、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6員アリアル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

ここで、 R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^{11}-$ であり；

R^{10a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリアル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリアルから選択される、任意で置換された基であり；

T_1 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{11})O-$ によって任意で割込まれており、または、ここで、 T_1 は、任意で、置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を形成し；

R^{10b} の各出現は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ もしくは $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリアル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリアルから選択される、任意で置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリアル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリアルから選択される、任意で置換された基であり、

または、 R^{10a} および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒

10

20

30

40

50

素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{11a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^5 の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

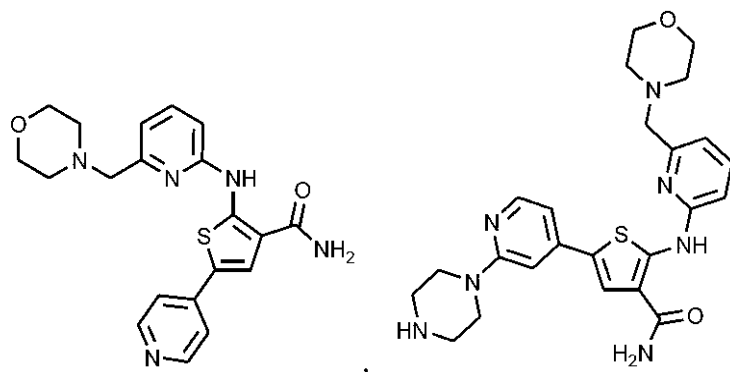
ここで、 R^{5a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} の脂肪族、3～10 員の脂環式の、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか；または、 R^{5b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

ただし：

a) 式 I B-a の化合物については、化合物は：

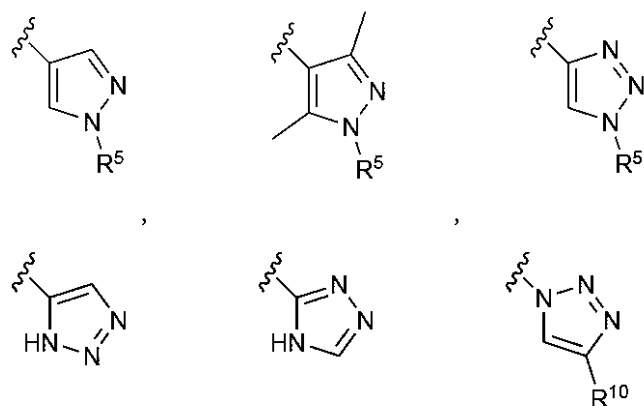
【化 2 2 2】



以外であり；かつ G^1 が CR^8 であり、 R^1 が $CONH_2$ であり、W が NH である場合、

H Y は、

【化 2 2 3】

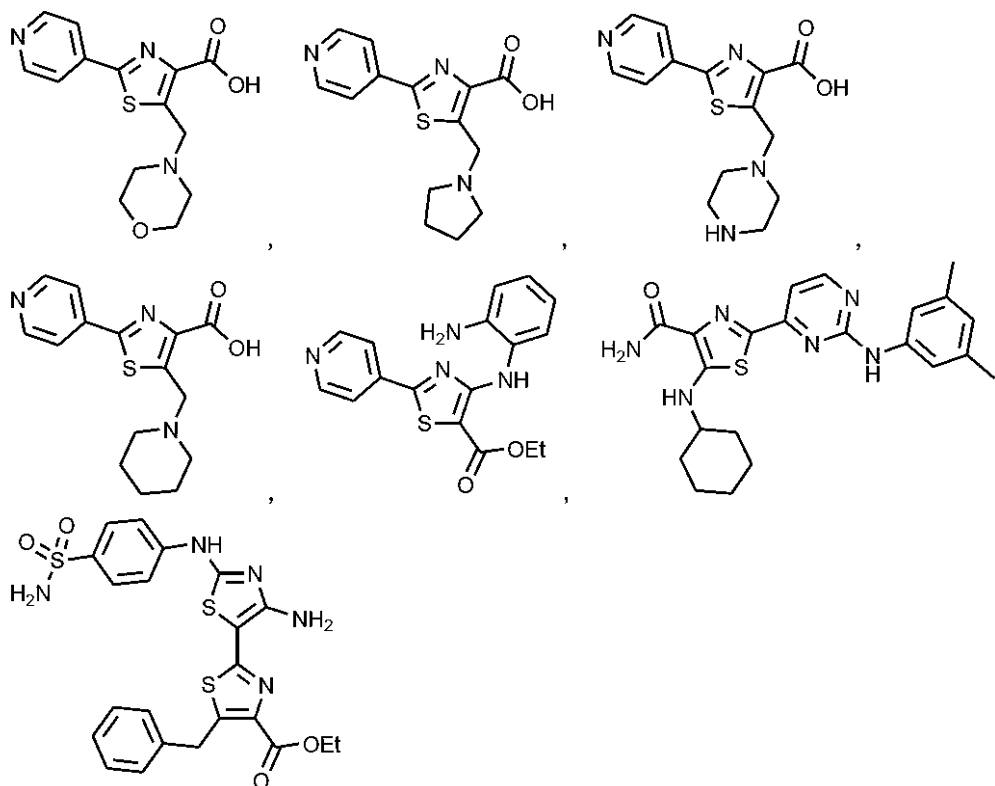


または：

以外であり；かつ

b) 該化合物は：

【化 2 2 4】

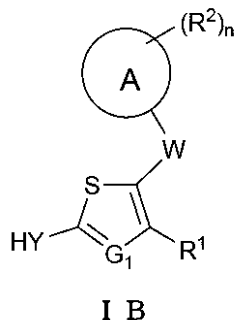
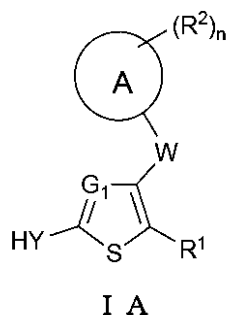


以外であることを条件とする。]

【請求項 2】

式 I A または I B :

【化 2 2 5】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩

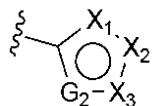
[式中、

R^1 は、 CY 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)(NH)OH$ 、 $-C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)NR^3N(R^3)_2$ 、 $-C(=N-NH_2)NH_2$ 、 $-C(=N)N(R^3)_2$ であり、ここで：

CY は

【化 2 2 6】

20



であり；ここで：

G_2 は、 $-N=$ 、 $=N-$ または $-N(R^{3'})-$ であり、ここで：

R^3 および $R^{3'}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり、ここで：

X_1 、 X_2 および X_3 は、それぞれ独立して、 N 、 $NR^{3'}$ 、 O 、 S または CR^4 であり、 X_1 、 X_2 または X_3 の 1 つのみが O 、 S または $NR^{3'}$ であってもよいことを条件とし；

30

R^4 の各出現は、独立して水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^6$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族もしくは 3～10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z_3 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

40

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^6 は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

または、ここで、 $R^{3'}$ または R^4 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個の

50

ヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_1-6 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれているか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、

ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された C_1-4 脂肪族基であり；

n は0から4であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、6～10員アリール、

窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{7b})_2$ 、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ 、ハロ、または $-\text{CN}$ から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ であり；

または、ここで、 R^7 、 R^{7a} 、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、 R^{7a} および R^2 または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は、 N または $-\text{CR}^8$ であり、ここで、 R^8 は、 H 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}_2-\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または 3～10 員脂環式であり、ここで：

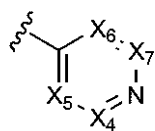
Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{CO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ から選択され；

R^{8a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

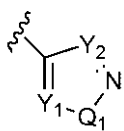
R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HY は：

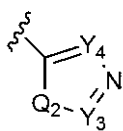
【化 2 2 7】



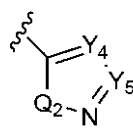
A



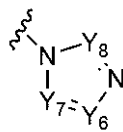
B



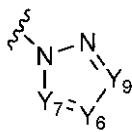
C



, D



E または



F ;

から選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-\text{CR}^{10}$ または N であり、 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを

条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して S 、 O または $-NR^5$ であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、および Y_9 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ または N であり、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

または、ここで、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

ここで、 R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^{11}-$ であり；

R^{10a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{11})-O-$ によって任意で割

込まれているか、または、ここで、 T_1 は、任意で、置換された 3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を形成し；
 R^{10b} の各出現は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ もしくは $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり、

または、 R^{10a} および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

10

20

30

40

50

R^{11} の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{11a} の各出現は、独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^5 の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

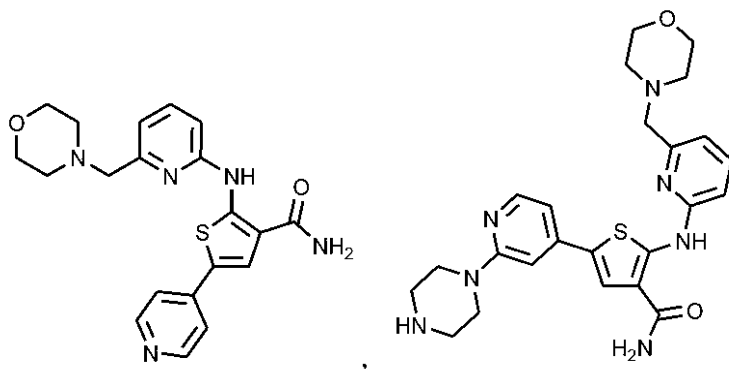
ここで、 R^{5a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} の脂肪族、3～10員の脂環式の、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか；または、 R^{5b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

ただし：

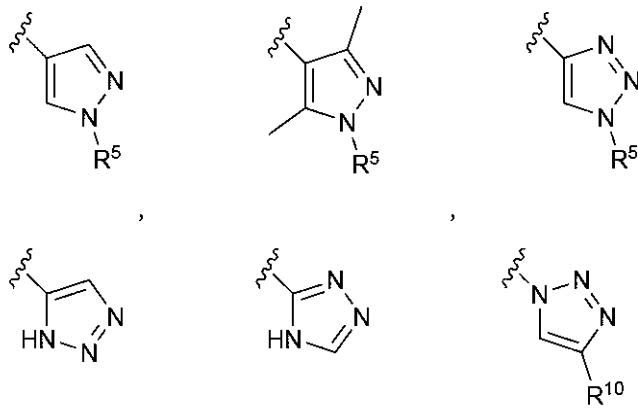
a) 式 I B の化合物については、化合物は：

【化 2 2 8】



以外であり；かつ G^1 が CR^8 であり、 R^1 が $CONH_2$ であって、 W が NH である場合、 HY は、

【化 2 2 9】

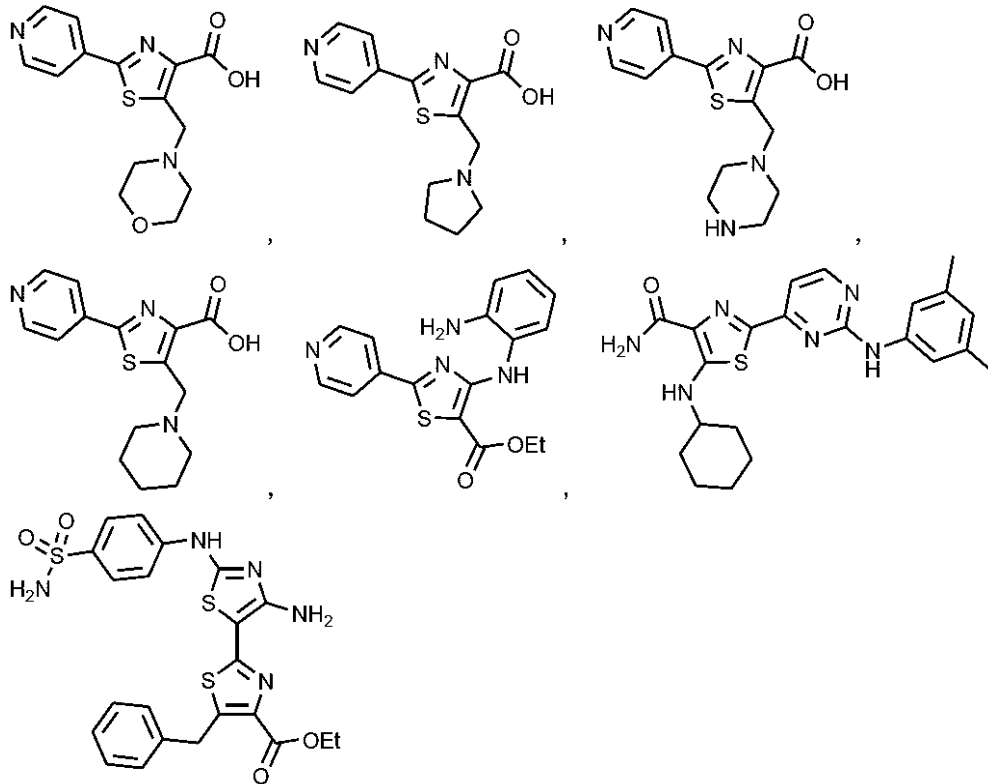


または

以外であり；

b) 該化合物は：

【化 2 3 0】

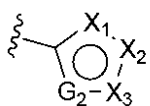


以外であることを条件とする。]

【請求項 3】

R¹ が C Y であり、かつ C Y が

【化 2 3 1】



10

20

30

40

50

である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_2 および X_3 が CH である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

X_1 および X_2 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_3 が CH である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

X_3 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_1 および X_2 が CH である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

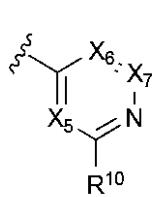
【請求項 7】

X_1 が N であり、 X_2 が CH であり、 X_3 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ G_2 が $=N-$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

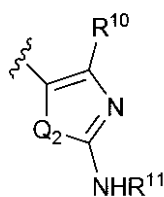
【請求項 8】

HY が

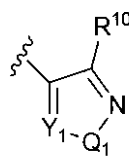
【化 2 3 2】



H

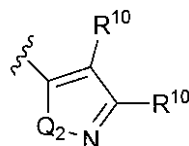


J



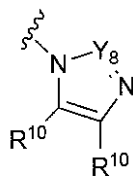
K ,

20



L

または



M ;

30

から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物

[式中、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ または N であり、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して S、O または $-NR^5$ であり；

Y_1 および Y_7 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ または N であり；

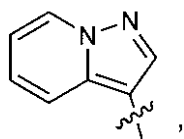
または、ここで、 X_6 および X_7 、または Y_1 および Q_1 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成する。]

40

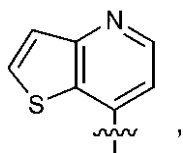
【請求項 9】

HY が以下から選択される、請求項 8 に記載の化合物

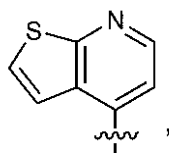
【化 2 3 3】



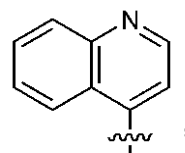
i



ii

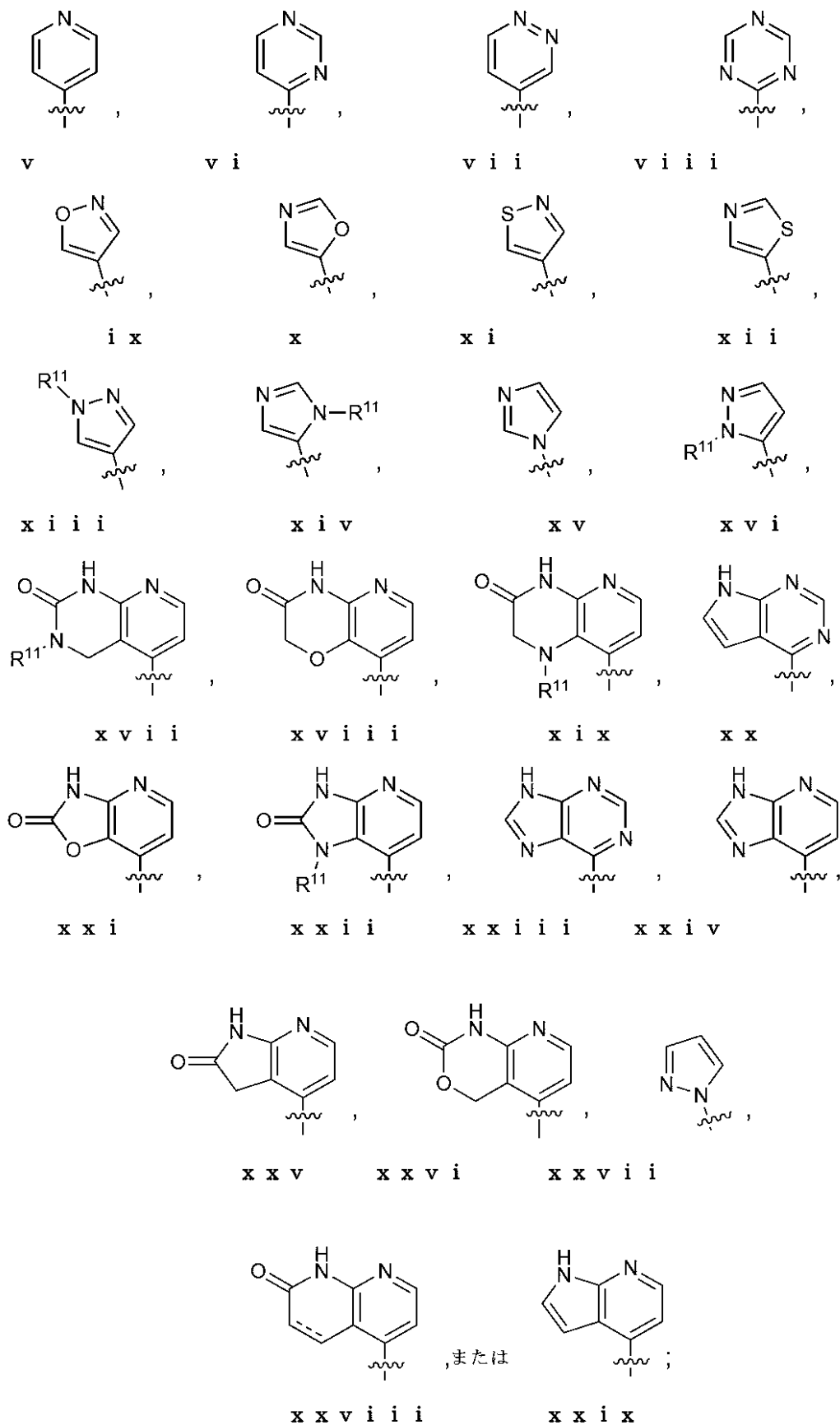


iii



iv

【化 2 3 4】



[式中、各HY基は、R¹⁰の1個または複数の出現で任意でさらに置換されており、かつxxviiiの

れた C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現が、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、 R^{7b} の 2 個の出現が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された 3～6 員ヘテロ環式環を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

W が $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OR^{7a})-$ 、 $-NR^{7b}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ であり、 R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現が、独立して水素、または脂肪族の任意で置換された C_{1-6} である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

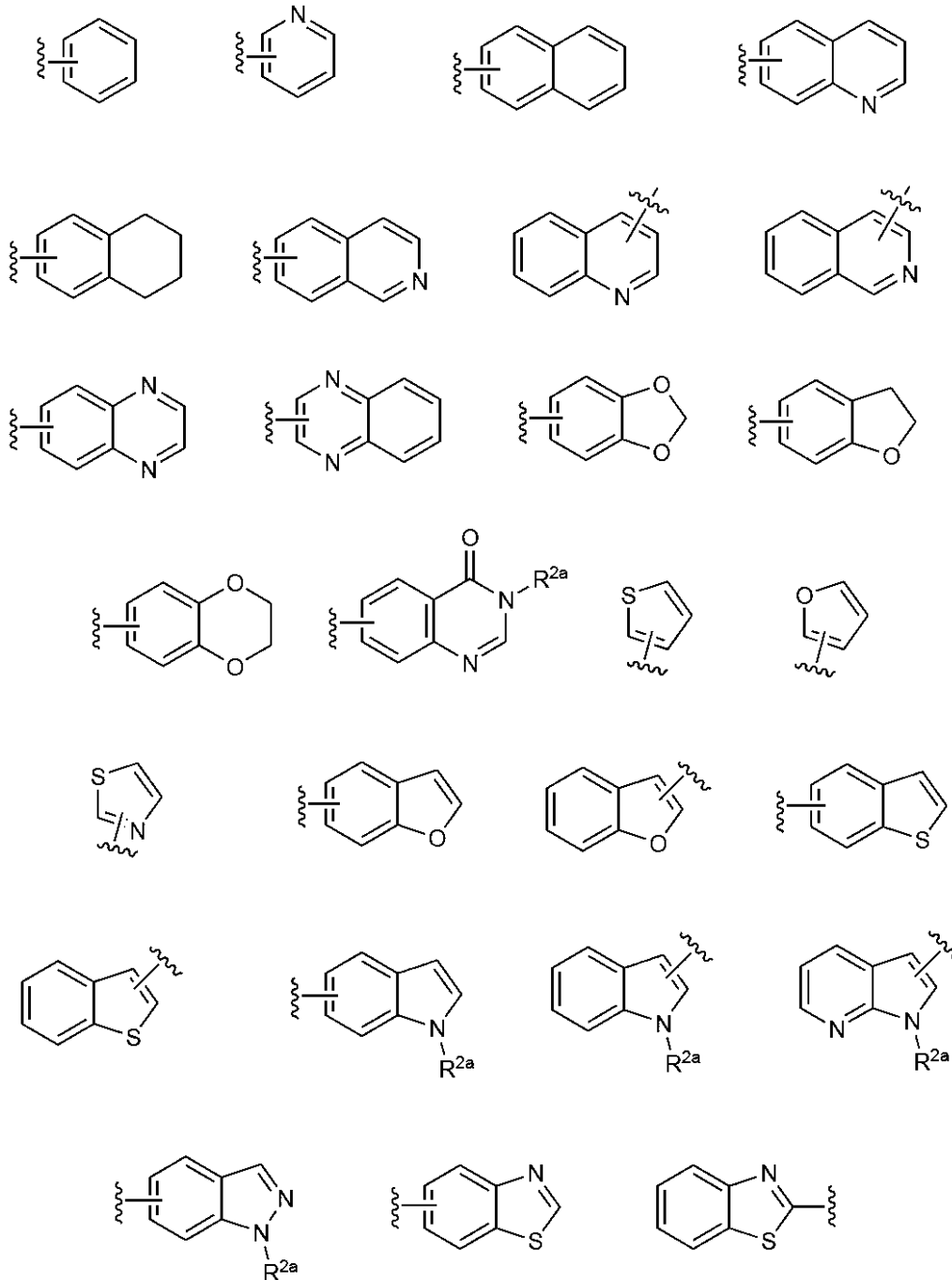
10

環 A が、6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり；かつ、n が 0 から 3 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

環 A が以下から選択される基である、請求項 16 に記載の化合物。

【化 2 3 8】



10

20

30

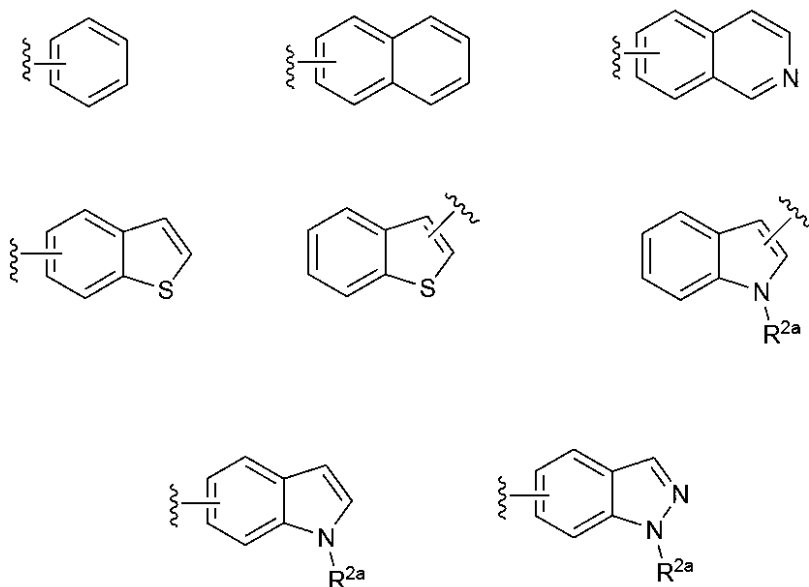
[式中、環 A は、R² の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、ここで、R^{2a} は、水素であるか、または C₁ - 6 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、ヘテロシクリル窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。]

40

【請求項 18】

環 A が以下から選択される基である、請求項 16 に記載の化合物。

【化 2 3 9】



10

20

〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、ヘテロシクリル窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。〕

【請求項 19】

環 A がナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 16 に記載の化合物。

30

【請求項 20】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 21】

環 A がナフチル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 19 に記載の化合物。

40

【請求項 22】

環 A がナフチル基であり、かつ n が 0 である、請求項 19 に記載の化合物。

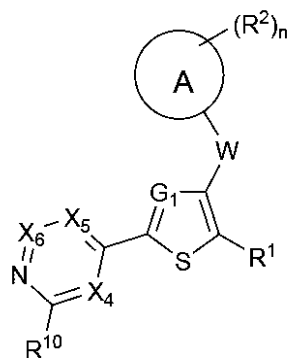
【請求項 23】

環 A がフェニル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

下記式 I I を有する化合物。

【化 2 4 0】



I I

10

〔式中：

X_4 、 X_5 および X_6 はそれぞれ、独立して $-CR^{10}$ または N であり、 X_4 、 X_5 および X_6 のうちの 2 個より多い出現が N となることはないことを条件とし；

または、 R^{10} 、 X_4 、 X_5 および X_6 から選択される 2 つの隣接する基は、一緒になって、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。〕

20

【請求項 2 5】

X_4 、 X_5 または X_6 のうちの 1 つが N である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

X_4 、 X_5 または X_6 がすべて CR^{10} である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

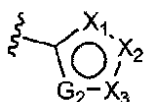
R^{10} の各出現が、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{11})COR^{10a}$ から独立して選択されるか、または、 R^{10} の 2 個の出現が、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合五または六員脂環式、4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリールまたは 5～10 員ヘテロアリール環から選択される、任意で置換された基を形成し、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール環が、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する、請求項 2 4 に記載の化合物。

30

【請求項 2 8】

R^1 が CY であり、CY が

【化 2 4 1】



40

である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

X_1 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_2 および X_3 が CH である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

X_1 および X_2 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_3 が CH である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

50

X_3 が N であり、 G_2 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ X_1 および X_2 が CH である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 32】

X_1 が N であり、 X_2 が CH であり、 X_3 が $-N(R^{3'})-$ であり、かつ G_2 が $=N-$ である、請求項 28 に記載の化合物。

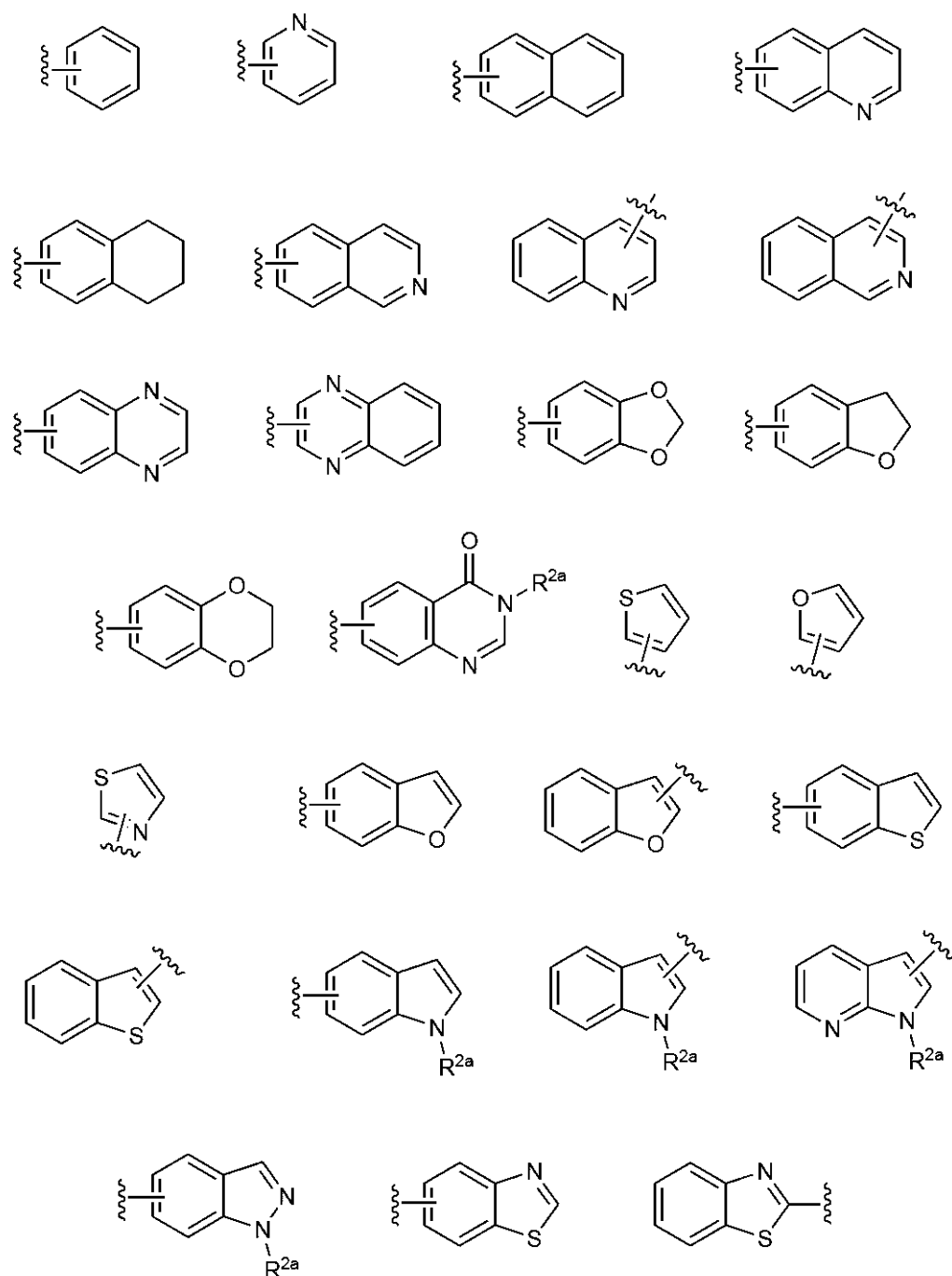
【請求項 33】

環 A が、任意で置換された 6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり；かつ n が 0 から 3 である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 34】

環 A が以下から選択される基である、請求項 33 に記載の化合物。

【化 242】



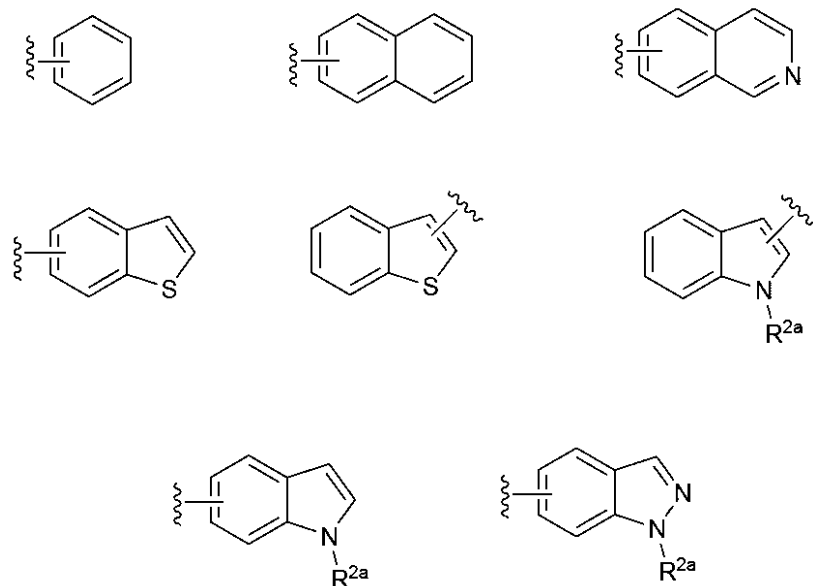
[式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、 R^{2a}

は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。
]

【請求項35】

環Aが以下から選択される基である、請求項33に記載の化合物。

【化243】



10

20

[式中、環Aは、 R^2 のn個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。
]

30

【請求項36】

環Aがナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつnが0から3である、請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

環Aが、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ の1～3個の独立の出現で任意で置換されたフェニル基であり；かつnが0から3である、請求項33に記載の化合物。

40

【請求項38】

環Aがナフチル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつnが1から2である、請求項36に記載の化合物。

【請求項39】

環Aがナフチル基であり、かつnが0である、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

50

環 A がフェニル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

W が $-C(R^7)_2-$ であり、 R^7 の一方の出現が水素であり、かつ R^7 の他方の出現が、水素、任意で置換された C_{1-4} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択され；

かつ、 R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

R^{7b} の各出現が、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；

または、 R^7 、 R^{7a} または R^{7b} のいずれか 2 個の出現が、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環；

6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する、請求項 2 4 に記載の化合物。

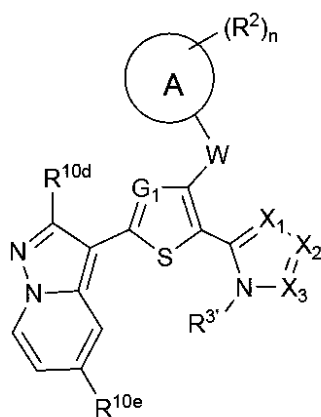
【請求項 4 2】

W が $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OR^{7a})-$ 、 $-NR^{7b}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ であり、 R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；かつ、 R^{7b} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

式 I I I を有する化合物：

【化 2 4 4】



I I I

[式中、 R^{10d} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^{10e} は R^{10} である。]

【請求項 4 4】

R^{10e} が、 $-T_1-R^{10b}$ または水素である、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R^{10e} が、水素、 $-CH_2N(R^{11})_2$ 、または $-CH_2N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})_2$ であり、 R^{11} が、 $-C(O)R^{11a}$ 、 C_{1-6} 脂肪族、3～1

0員脂環式、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である、請求項43に記載の化合物。

【請求項46】

R^{11} が任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基である場合、 C_{1-6} 脂肪族基は、 $-(CH_2)_x R^{11b}$ または $-(CH_2)_x N(R^{11b})_2$ 、 $-(CH_2)_x N(R^{11b})C(O)R^{11b}$ 、または $-(CH_2)_x N(R^{11b})C(O)OR^{11b}$ としてさらに定義され、 R^{11b} が、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；かつxが1から3である、請求項45に記載の化合物。

10

【請求項47】

X_1 がNであり、かつ X_2 および X_3 がCHである、請求項43に記載の化合物。

【請求項48】

X_1 および X_2 がNであり、かつ X_3 がCHである、請求項43に記載の化合物。

【請求項49】

X_3 がNであり、かつ X_1 および X_2 がCHである、請求項43に記載の化合物。

【請求項50】

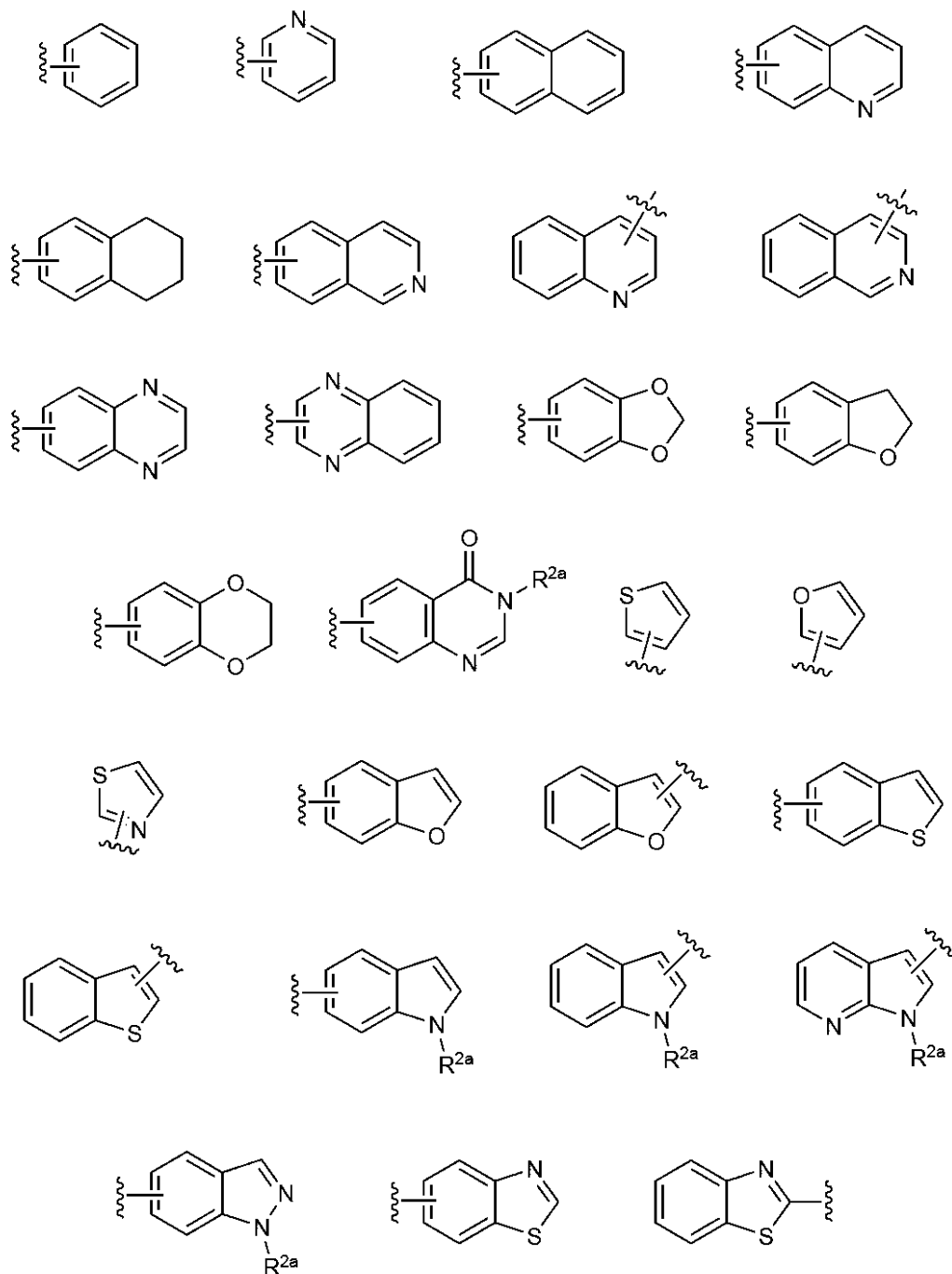
20

環Aが、任意で置換された6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；かつ、nが0から3である、請求項43に記載の化合物。

【請求項51】

環Aが以下から選択される基である、請求項50に記載の化合物。

【化 2 4 5】



10

20

30

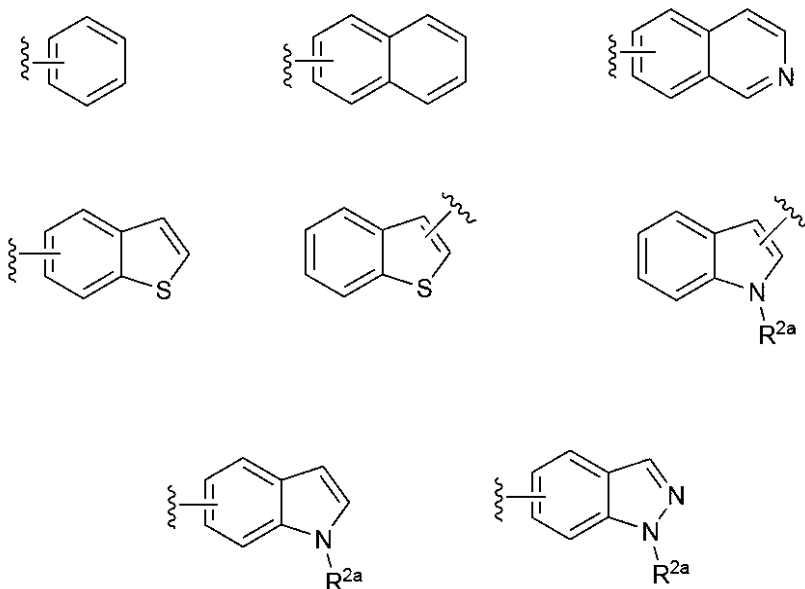
40

〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、ヘテロシクリル窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。〕

【請求項 52】

環 A が以下から選択される基である、請求項 50 に記載の化合物。

【化 2 4 6】



10

〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、かつ、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。〕

20

【請求項 5 3】

環 A がナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 5 0 に記載の化合物。

30

【請求項 5 4】

環 A が、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ の 1～3 個の独立の出現で任意で置換されたフェニル基であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

環 A がフェニル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 5 4 に記載の化合物。

40

【請求項 5 6】

環 A がナフチル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

環 A がナフチル基であり、かつ n が 0 である、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

W が $-C(R^7)_2-$ であり、 R^7 の一方の出現が水素であり、かつ R^7 の他方の出現が、水素、任意で置換された C_{1-4} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^7$ 、ハロ、または $-CN$ から選択され；

かつ、 R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり

50

；
 R^{7b} の各出現が、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；
 または、 R^7 、 R^{7a} または R^{7b} のいずれか 2 個の出現が、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環；

6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する、請求項 43 に記載の化合物。

10

【請求項 59】

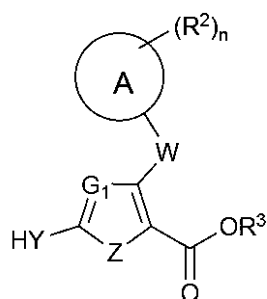
W が $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OR^{7a})-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、または $-N(R^{7a})C(O)-$ であり、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；かつ、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

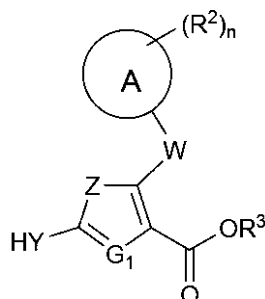
20

式 I A-i-a または I B-i-a：

【化 247】



I A-i-a



I B-i-a

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中：

Z は S または Se であり；

R^3 は、水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される基であり；

40

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、または：

2 個の隣接する R^2 基は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員の飽和、部分的に不飽和、またはアリール環を形成し；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、-

50

$\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12b})_2$ であり；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか、または R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素、 $-\text{N}(\text{R}^{7b})_2$ であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12e})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})-\text{O}-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-\text{O}-$ によって任意で割込まれるか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族基であり；

W は、共有結合、 $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{C}(\text{R}^7)_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{NR}^{7a}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{7b})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}-$ または $-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(\text{O})-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または、 C_{1-6} 脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、から $-\text{N}(\text{R}^{7b})_2$ 、 $-\text{OR}^{7c}$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ もしくは F から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ であり；または、

R^{7c} の各出現は、独立して任意で、置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換され

10

20

30

40

50

た 3～7 員脂環式であり；または、
ここで、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} または R^{7c} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；または、

ここで、 R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は N または $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または 3～10 員脂環式であり、ここで：

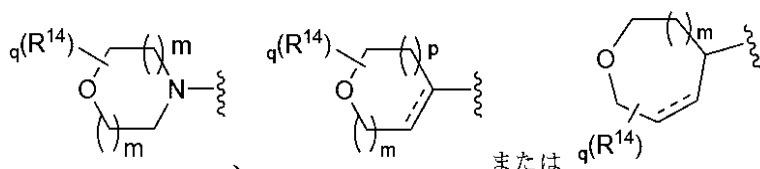
Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8a})-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{8a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HY は、

【化 2 4 8】



であり；

【化 2 4 9】

は、単結合または二重結合を表し；

ここで、 R^{14} の各出現は、独立して、 $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで：

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許す場合、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して水素、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから任意で、置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})-O-$ によって任意で割込まれるか、または、ここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

n は0～6であり；

q は0～4であり；

m は1または2であり；かつ、

p は0、1または2である。

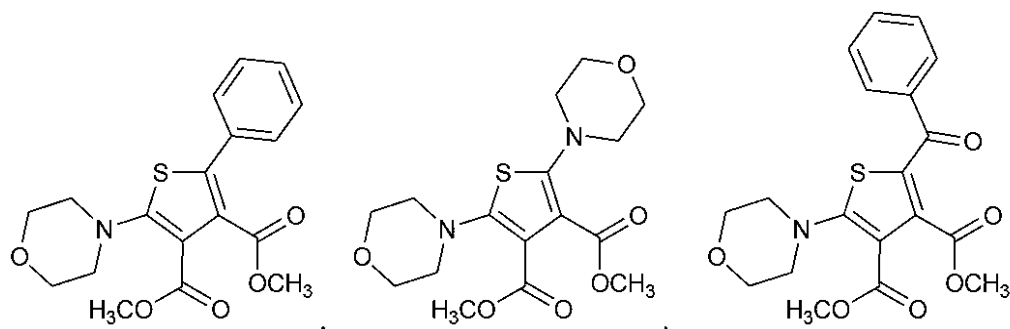
ただし、 Z が S である化合物に対しては：

a) G_1 が $C-CN$ であり、 HY が非置換モルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ であり、かつ、 W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニルまたは3-(アセチルアミノ)フェニル以外であり；

b) G_1 が N であり、 HY が非置換のモルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ であり、かつ W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニルまたは2-クロロフェニル以外であり；かつ

c) 化合物は

【化250】



10

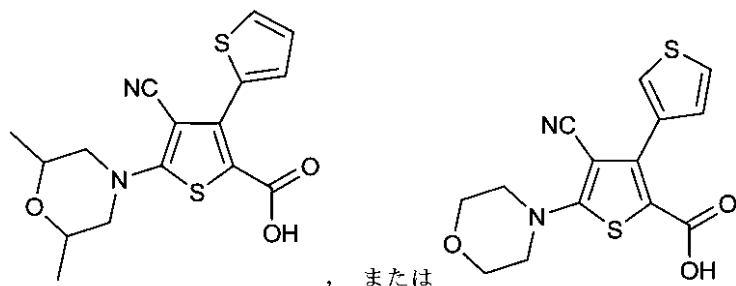
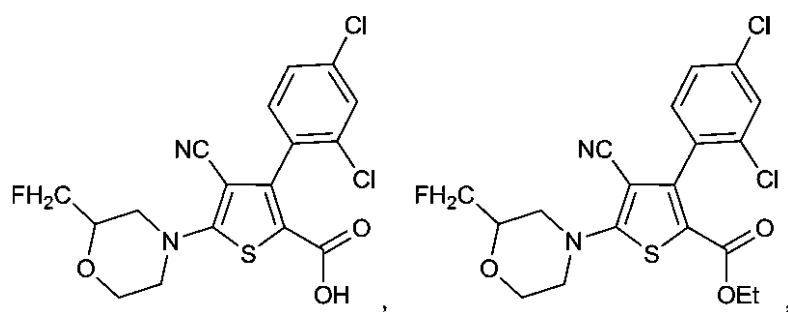
20

30

40

50

【化 2 5 1】

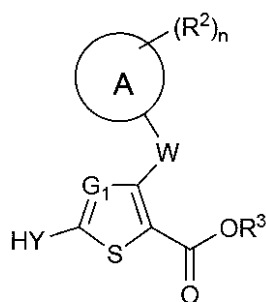


以外であることを条件とする。]

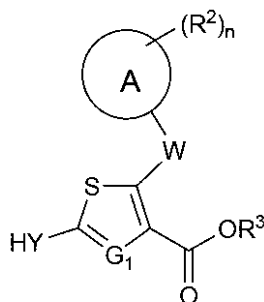
【請求項 6 1】

式 I A または I B の化合物：

【化 2 5 2】



I A - i



I B - i

またはその薬学的に許容される塩。

[式中：

R^3 は、水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であるか、または：

2 個の隣接する R^2 基は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員の飽和、部分的に不飽和、またはアリール環を形成し；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、-

40

50

$C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか、または R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素、 $-N(R^{7b})_2$ であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ もしくは $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれるか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族基であり；

W は、共有結合、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または、 C_{1-6} 脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、から $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7c}$ 、 $-SR^{7a}$ もしくは F から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $S(O)R^{7a}$ または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、

10

20

30

40

50

R^{7c} の各出現は、独立して任意で、置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された 3～7 員脂環式であり；または、

ここで、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} または R^{7c} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；または、

ここで、 R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は N または $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または 3～10 員脂環式であり、ここで：

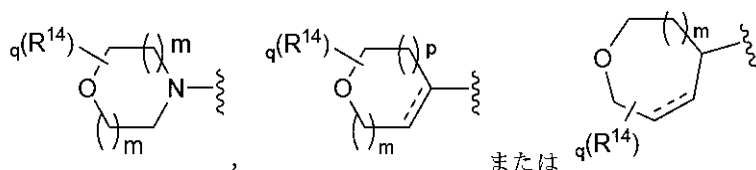
Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8a})-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{8a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HY は、

【化 2 5 3】



であり；

【化 2 5 4】

は、単結合または二重結合を表し；

ここで、 R^{14} の各出現は、独立して、 $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで：

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許す場合、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して水素であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから任意で、置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})-O-$ によって任意で割込まれるか、または、ここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

n は0～6であり；

q は0～4であり；

m は1または2であり；かつ、

p は0、1または2である。

ただし：

a) G_1 が $C-CN$ であり、 HY は非置換モルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ であり、かつ、 W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニルまたは3-(アセチルアミノ)フェニル以外であり；

b) G_1 が N であり、 HY が非置換のモルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ であり、かつ W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニルまたは2-クロロフェニル以外であり；かつ

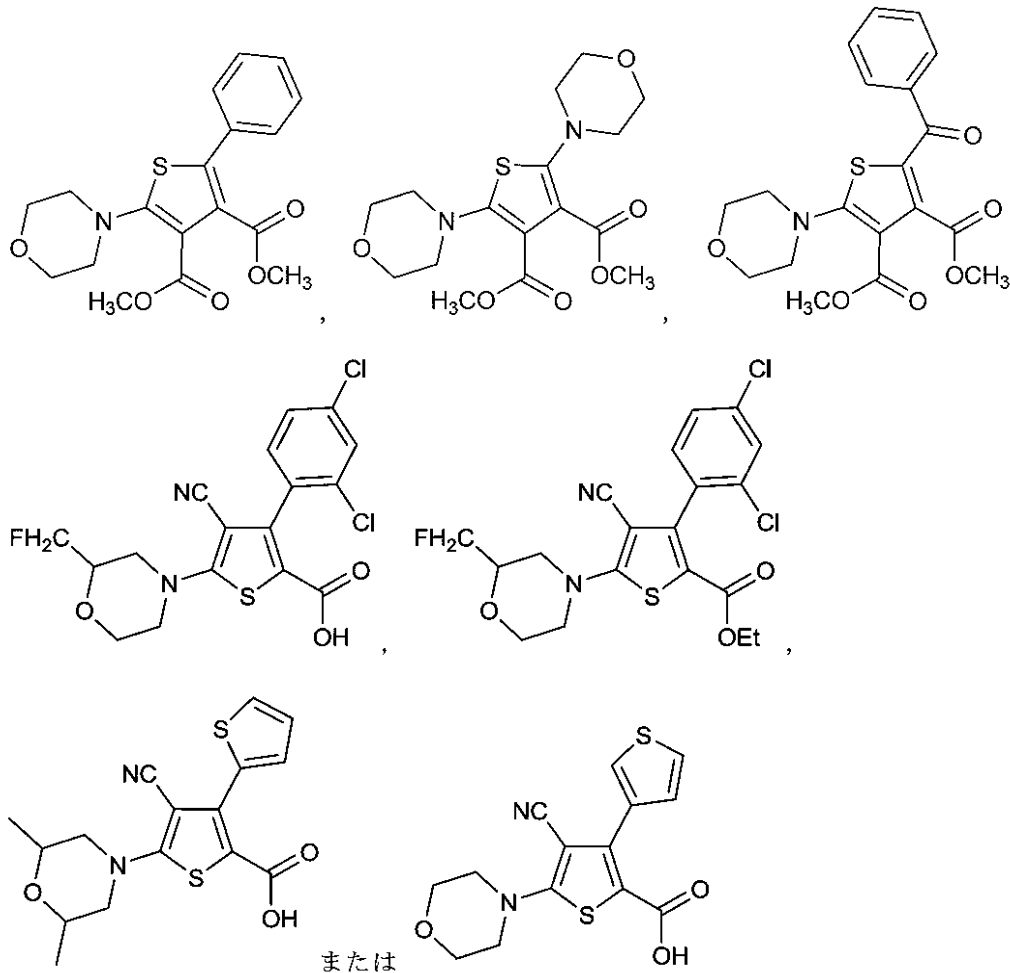
c) 化合物は

10

20

30

【化 2 5 5】



以外であることを条件とする。]

【請求項 6 2】

G_1 が N である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

G_1 が C (R^8) である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R^8 が $-CN$ 、ハロゲンまたは C_{1-6} 脂肪族である、請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

R^8 が C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、または C_{2-4} アルキニルである、請求項 6 3 に記載の化合物。

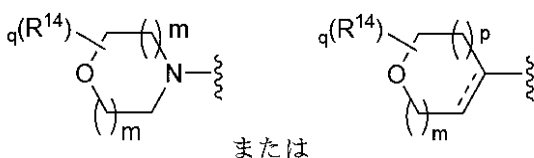
【請求項 6 6】

R^8 が $-CN$ または C_{2-4} アルキニルである、請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

H Y が以下から選択される、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【化 2 5 6】



【請求項 6 8】

10

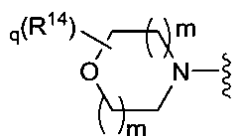
20

30

40

50

H Yが
【化 2 5 7】



である、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

m の両方の出現が 1 である、請求項 8 8 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

q が 0 である、請求項 8 8 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R³ が H である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R³ が C₁ - 6 脂肪族である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R³ が C₁ - 4 アルキルである、請求項 6 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

R³ がメチルまたはエチルである、請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

W が -C(R⁷)₂- であり、

R⁷ の一方の出現が水素であり、

かつ、R⁷ の他方の出現が、水素、任意で置換された C₁ - 6 脂肪族、-N(R^{7b})₂、または F であり；

ここで、R^{7b} の各出現は、水素、独立して任意で置換された C₁ - 6 脂肪族、-C(O)R^{7a}、または -S(O)₂R^{7a} であり；

または、ここで、R^{7b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された 3 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し；

かつ、R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C₁ - 6 脂肪族である、請求項 6 0 または 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

W が、-C(H)(N(R^{7b})₂)- または -CH₂- であり、

ここで、R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C₁ - 6 脂肪族である、請求項 6 0 または 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

W が共有結合である、請求項 6 0 または 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

環 A が、6 ~ 10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；かつ、n が 0 から 3 である、請求項 6 0 または 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

環 A が以下から選択される基である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

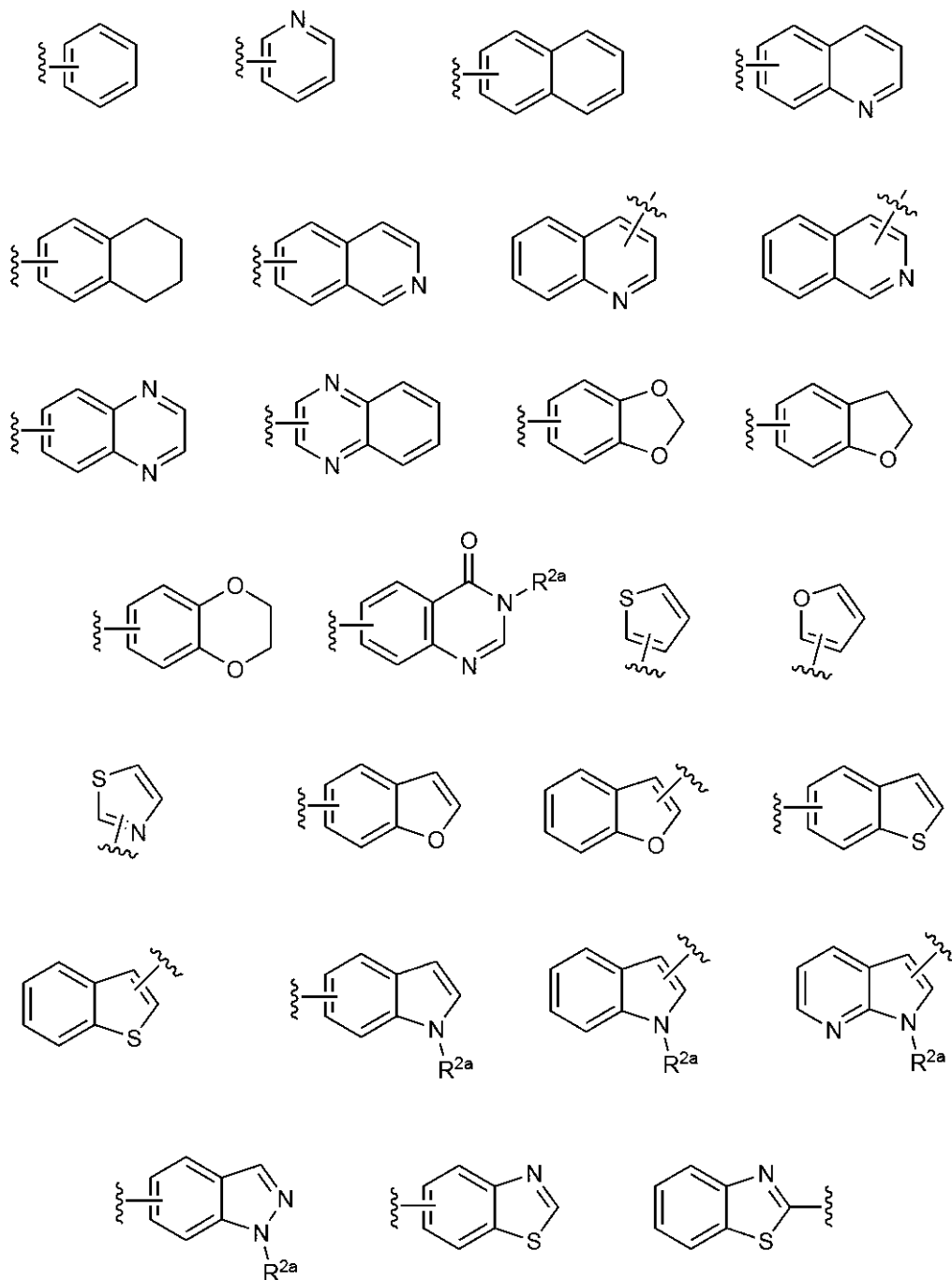
10

20

30

40

【化 2 5 8】



10

20

30

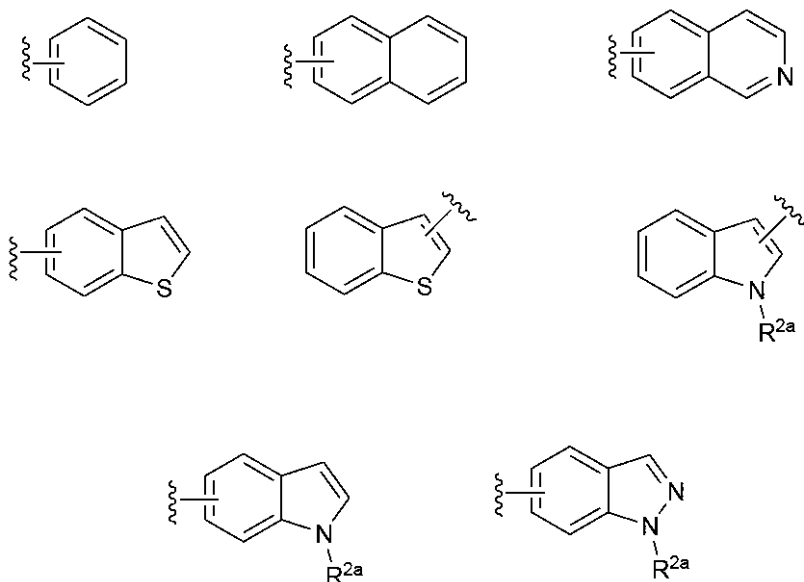
〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立してから選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。〕

40

【請求項 80】

環 A が以下から選択される基である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【化 2 5 9】



10

〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立してから選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。〕

20

【請求項 8 1】

環 A がナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ 、アルキルまたは $-C(O)H$ であり；かつ n が 0 から 3 である、請求項 8 0 に記載の化合物。

30

【請求項 8 2】

環 A が、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n が 0 から 3 であり、かつ W が $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

環 A が、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n が 0 から 3 であり、かつ W が $-CH_2-$ である、請求項 8 2 に記載の化合物。

40

【請求項 8 4】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ n が 0 から 3 である、請求項 6 0 または 6 1 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり；かつ n が 0 から 3 である、請求項 8 4 に記載の化合物。

50

【請求項 86】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり；かつ n が 0 から 3 である、請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

環 A がフェニル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 88】

環 A がフェニル基であり、 n が 1 であり、かつ R^2 がパラ位にある、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 89】

環 A がフェニル基であり、 n が 2 であり、かつ 2 つの R^2 基が、パラおよびメタ位にある、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 90】

環 A がナフチル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 0、1 または 2 である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 91】

環 A がナフチル基であり、かつ n が 0 である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

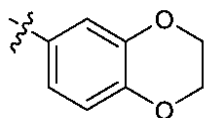
【請求項 92】

環 A が 2-ナフチル基である、請求項 90 に記載の化合物。

【請求項 93】

環 A が

【化 260】



である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 94】

環 A が、3～10 員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリルである、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 95】

環 A が、N 結合の 3、4、5、6 または 7 員ヘテロシクリル環である、請求項 94 に記載の化合物。

【請求項 96】

環 A が 1 個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている、請求項 95 に記載の化合物。

【請求項 97】

下記式 I I-A を有する化合物：

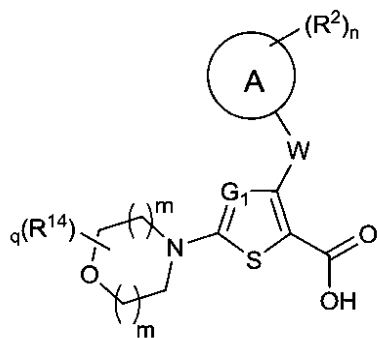
10

20

30

40

【化 2 6 1】



I I - A

10

【請求項 9 8】

Wが $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現が水素であり、 R^7 の他方の出現が、水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{N}(\text{R}^{7b})_2$ 、またはFであり；ここで、 R^{7b} の各出現が、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ であるか；または、ここで、 R^{7b} の2個の出現が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された3～6員ヘテロ環式環を形成し；かつ、 R^{7a} の各出現が、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 9 7 に記載の化合物。

20

【請求項 9 9】

Wが $-\text{C}(\text{H})(\text{N}(\text{R}^{7b})_2)-$ 、または $-\text{CHR}^7$ であり、ここで、 R^7 または R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 9 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

Wが共有結合であり、かつ G_1 がNである、請求項 9 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

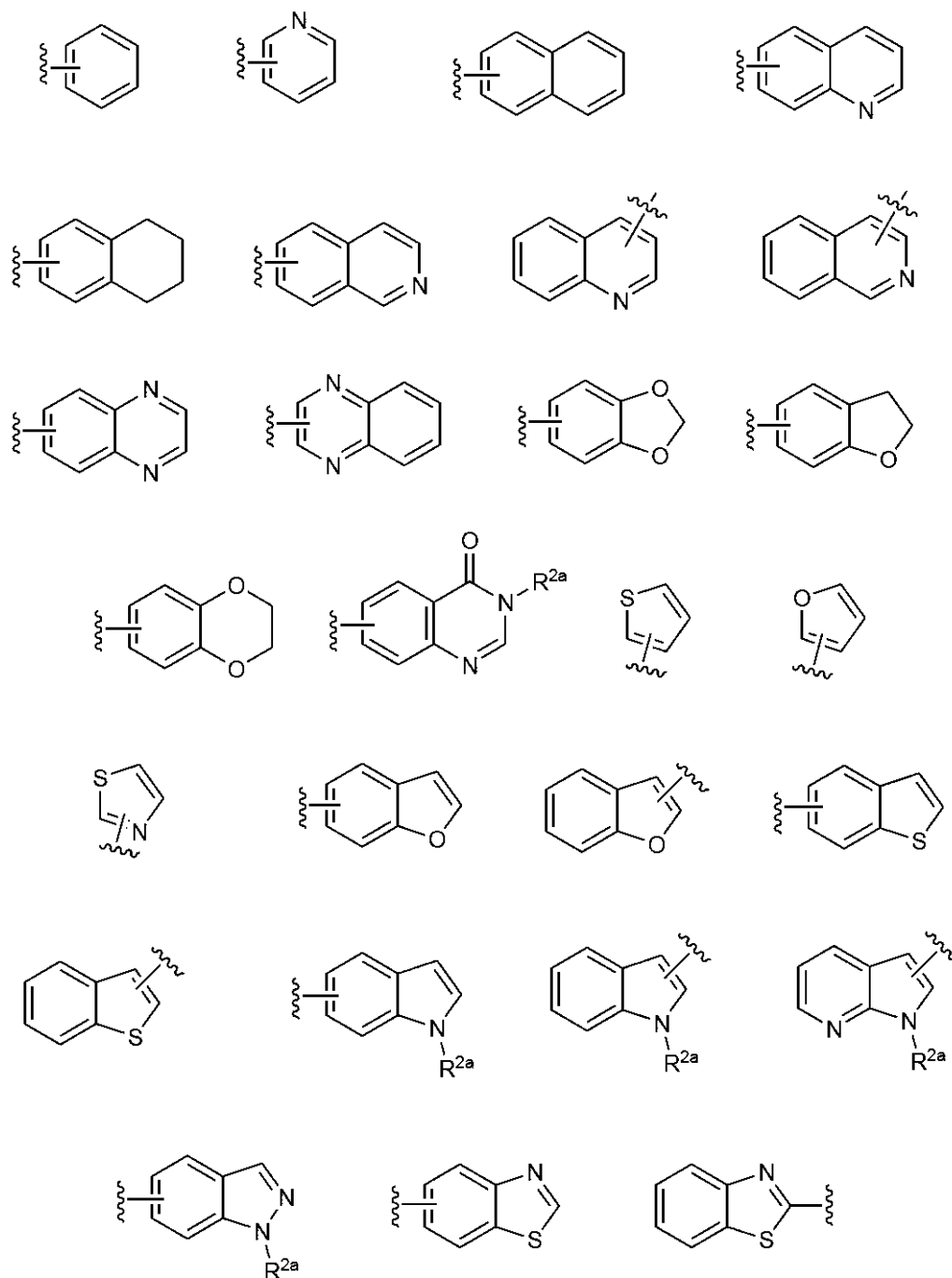
環Aが、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；かつ、nが0から3である、請求項 9 7 に記載の化合物。

30

【請求項 1 0 2】

環Aが以下から選択される基である、請求項 9 7 に記載の化合物。

【化 2 6 2】



10

20

30

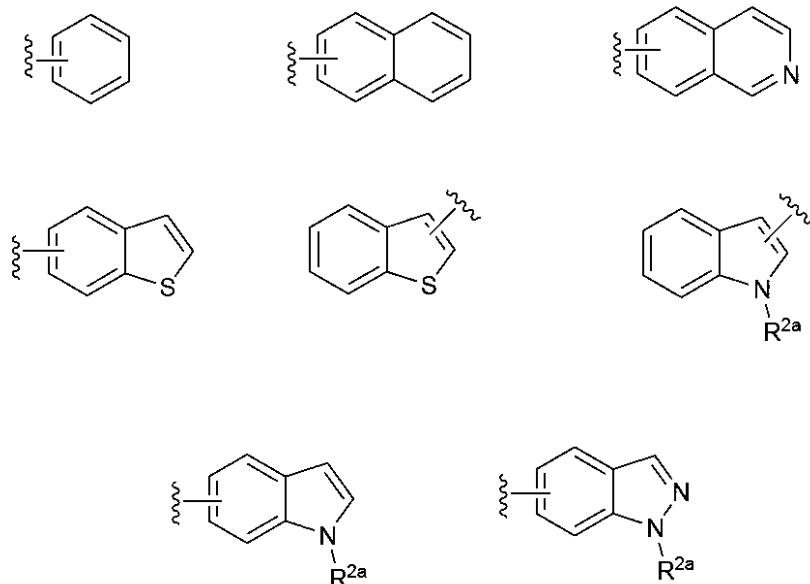
〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される任意で置換された基である。〕

40

【請求項 103】

環 A が以下から選択される基である、請求項 102 に記載の化合物。

【化 2 6 3】



10

〔式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意で置換された基である。〕

20

【請求項 104】

環 A が、6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり； n が 0 から 3 であり、かつ、W が $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ または $-CHR^7-$ であり、ここで、 R^7 または R^{7b} の出現各は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項 97 に記載の化合物。

30

【請求項 105】

環 A が、6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり； n が 0 から 3 であり、かつ、W が $-CH_2-$ である、請求項 104 に記載の化合物。

【請求項 106】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 97 に記載の化合物。

40

【請求項 107】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 108】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 107 に記載の化合物。

【請求項 109】

環 A がフェニル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつ n が 1 から 2 である、請求項 10

50

8に記載の化合物。

【請求項110】

環Aがフェニル基であり、nが1であり、かつ、 R^2 がパラ位にある、請求項109に記載の化合物。

【請求項111】

環Aがフェニル基であり、nが2であり、かつ、2個の R^2 基がパラおよびメタ位にある、請求項109に記載の化合物。

【請求項112】

環Aがナフチル基であり、 R^2 がハロゲンであり、かつnが1から2である、請求項101に記載の化合物。

10

【請求項113】

環Aがナフチル基であり、かつ、nが0である、請求項101に記載の化合物。

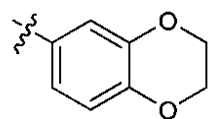
【請求項114】

環Aが2-ナフチル基である、請求項101に記載の化合物。

【請求項115】

環Aが

【化264】



20

である、請求項101に記載の化合物。

【請求項116】

環Aが、3～10員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリルである、請求項101に記載の化合物。

【請求項117】

環AがN結合の3、4、5、6または7員ヘテロシクリル環である、請求項101に記載の化合物。

30

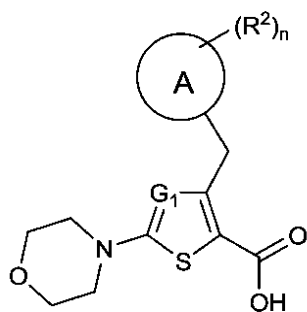
【請求項118】

環Aが1個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている、請求項117に記載の化合物。

【請求項119】

式III-Aを有する化合物：

【化265】



III-A

40

[式中、 G_1 はNまたは $-CR^8$ であり、 R^8 は $-CN$ である。]

50

【請求項 1 2 0】

環 A がナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 1 1 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

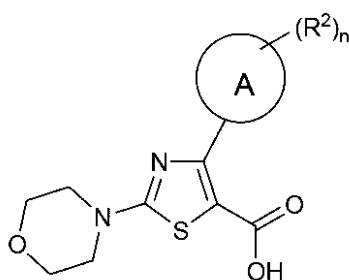
環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 1 1 9 に記載の化合物。

10

【請求項 1 2 2】

式 I V - A を有する、請求項 6 1 に記載の化合物。

【化 2 6 6】



I V - A

20

【請求項 1 2 3】

環 A がナフチル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 1 2 2 に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 4】

環 A がフェニル基であり； R^2 の各出現が、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；かつ、 n が 0 から 3 である、請求項 1 2 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

請求項 1、2、2 4、4 3、6 0、6 1、9 7、1 1 9 または 1 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む組成物。

40

【請求項 1 2 6】

患者における増殖障害を治療する方法であって、請求項 1、2、2 4、4 3、6 0、6 1、9 7、1 1 9 または 1 2 2 に記載の化合物の治療有効量を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 2 7】

追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

追加の化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

50

増殖障害が、乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、肺癌、肝細胞性癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸部癌、膵癌、食道癌、前立腺癌、脳腫瘍、または卵巣癌である、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

患者における炎症性または心血管障害を治療する方法であって、請求項 1、2、2 4、4 3、6 0、6 1、9 7、1 1 9 または 1 2 2 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 3 1】

炎症性または心血管障害が、アレルギー／アナフィラキシー、急性慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全から選択される、請求項 1 3 0 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

患者における P I 3 K または V P S 3 4 活性を阻害する方法であって、請求項 1、2、2 4、4 3、6 0、6 1、9 7、1 1 9 または 1 2 2 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (P I 3 K) は、イノシトール環の 3' 位でホスファチジルイノシトールをリン酸化する脂質キナーゼのファミリーである。P I 3 K は、クラス I A、I B、I I および I I I を含む、幾つかのクラスの遺伝子で構成され、これらのクラスの幾つかは、幾つかのアイソフォームを含んでいる (非特許文献 1 に概説されている)。このファミリーの複雑さに加えて、P I 3 K は、触媒ドメインおよび調節ドメインを含むヘテロダイマーとして機能するという事実がある。P I 3 K ファミリーは、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ類似キナーゼ (P I K K) として知られ、D N A-P K、A T M、A T R、m T O R、T R R A P および S M G 1 をも含む、脂質およびセリン／トレオニンプロテインキナーゼのより大きい群と構造上関係がある。

【0 0 0 2】

P I 3 K は、受容体チロシンキナーゼによって媒介される様々な細胞分裂促進シグナルの下流で活性化され、それに続いて、細胞生存、細胞サイクル進行、細胞生長、細胞代謝、細胞移動および血管形成の増加を含む様々な生物学的な結果を刺激する (非特許文献 2 ; 非特許文献 3 ; 非特許文献 4 に概説されている)。したがって、P I 3 K 過剰活性化は、癌、炎症、および心血管疾患を含む、幾つかの過剰増殖性、炎症性または心血管の障害と関連する。

【0 0 0 3】

P I 3 K 自体の活性化突然変異 (非特許文献 3 ; 非特許文献 5 中に概説されている) ; R A S (非特許文献 6 中に概説されている)、および上流受容体チロシンキナーゼ (非特許文献 7 中に概説されている)、ならびに腫瘍抑制剤 P T E N 中の不活性化突然変異 (非特許文献 8 中に概説されている) を含む、恒常的 P I 3 K シグナル伝達をもたらす幾つかの遺伝的異常がある。これらの遺伝子クラスのそれぞれの突然変異は、腫瘍形成性であると分かっており、様々な癌に共通して見出される。

【0 0 0 4】

本発明内で定義される分子は、P I 3 K の活性を阻害し、したがって、増殖性、炎症性、あるいは心血管障害の治療に有用であり得る。本発明内で定義される分子が治療の恩恵に浴し得る、P I 3 K 経路突然変異が増殖障害に関連づけられている事例は、以下に由来するものを含むがこれらに限定されない多様な系統からの良性および悪性腫瘍ならびに癌を含む。大腸 (S a m u e l s e t a l . , S c i e n c e 3 0 4 : 5 5 4 (2 0 0 4) ; K a r a k a s e t a l . , B r i t i s h J o u r n a l o f C a n c e r 9 4 中に概説されている : 4 5 5 - 5 9 (2 0 0 6))、肝臓 (K a r a k a s e t a l . , B r i t i s h J o u r n a l o f C a n c e r 9 4

：455-59（2006）中に概説されている）、腸（Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）、胃（Samuels et al., Science 304:554（2004）；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）、食道（Phillips et al., International Journal of Cancer 118:2644-6（2006））；膵臓（Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22（2003）中に概説されている）；皮膚（Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）、前立腺（Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）、肺（Samuels et al., Science 304:554（2004）；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）、乳房（Samuels et al., Science 304:554（2004）；Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000（2005）；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）、子宮内膜（Oda et al., Can Res 65:10669-73（2005）；Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）、頸部（Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）；卵巣（Shayesteh et al., Nature Genetics 21:99-102（1999）；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）、精巣（Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18（1992）；Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94（2005））、血液細胞（Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）；Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005））、膵臓（Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22（2003）中に概説されている）、甲状腺（Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22（2003）中に概説されている）；Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005）中に概説されている）；脳（Samuels et al., Science 304:554（2004）；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59（2006）中に概説されている）、膀胱（Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404（2006）；Hennesy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004（2005））；腎臓（Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22（2003）中に概説されている）、ならびに頭および首（Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619（2006）中に概説されている）。

【0005】

本発明内で定義される分子が治療の恩恵に浴し得る、異常なPI3K経路シグナル伝達を有する他のクラスの障害は、以下を含むがこれらに限定されない炎症性および心血管の

疾患を含む。アレルギー／アナフィラキシー（Rommell et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)中に概説されている）、急性および慢性炎症（Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)中に概説されている； Rommell et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)中に概説されている）、関節リウマチ（Rommell et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)中に概説されている）；自己免疫障害（Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)中に概説されている）、血栓症（Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005)； Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)中に概説されている）、高血圧症（Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)中に概説されている）、心臓肥大（Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)中に概説されている）、および心不全（Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007)中に概説されている）。

10

【0006】

20

Vacuolar Protein Sorting 34 (VPS34)は、クラスIII PI3Kファミリーの唯一の成員である。VPS34は、液胞、核内体、多胞multivesicular体、リソソームおよびオートファゴソームを含む複数の細胞内小胞の形成および移動において機能する（Backer Biochem J 2008； Yan and Backer Biochem J 2007中に概説されている）。VPS34は、PtdInsのリン酸化によりこれらの活性を実行してPtdIns3Pを形成し、小胞の形成、伸長および運動を容易にするエフェクタータンパク質を含有する様々なFYVEおよびPXドメインの動員および局在化を結果としてもたらす。細胞レベルでは、VPS34の阻害はタンパク質選別および自食の欠損をもたらす。おおまかに定義すると、自食とは、細胞が分解の標的にされた細胞レベル以下の成分を、二重膜小胞内にそれらを囲み、リソソームで融解することによって異化する、調節されたプロセスである。自食は、栄養素喪失の間に起こることを最も特徴とするが、また、複数の組織の種類の発生、免疫応答、神経凝集体の除去および腫瘍抑制を含む、通常の細胞と組織のホメオスタシスおよび機能にも関与する。小胞形成および運動における機能に加えて、VPS34は、また幾つかのシグナル伝達経路において関与し得る（Backer Biochem J 2008中に概説されている）。VPS34が自食を含む多くの重要な細胞過程において重要な役割を果たすことを考慮すると、VPS34の阻害薬は、癌、筋疾患、神経変性、炎症性疾患、感染症および他の老化関連の病気をを含むがこれらに限定されない幾つかの疾患において治療用途を有し得る（Shintani and Klionsky Science 2004； Kondo et al Nat Rev Cancer 2005； Delgado et al Immunol Rev 2009中に概説されている）。

30

40

特に増殖性、炎症性または心血管の障害の治療のための良好な治療的性質を有する新規のPI3K阻害薬を提供することは、明らかに有益であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)

【非特許文献2】Cantley, Science 296:1655-57 (200

50

2)

【非特許文献3】Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)

【非特許文献4】Engelman et al., Nature Review Genetics 7:606-619 (2006)

【非特許文献5】Bader et al., Nature Reviews Cancer 5:921-9 (2005)

【非特許文献6】Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)

【非特許文献7】Zwick et al., Trends in Molecular Medicine 8:17-23 (2002) 10

【非特許文献8】Cully et al., Nature Reviews Cancer 6:184-92 (2006)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

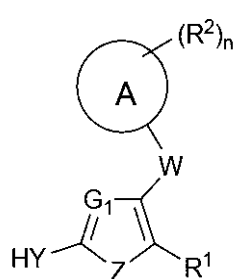
【0008】

1. 本発明の化合物の全体的な記載：

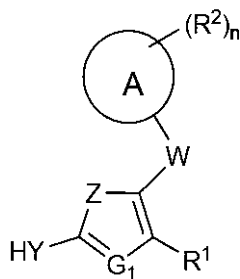
【0009】

本発明は、PI3Kの阻害薬であり、したがって増殖性、炎症性または心血管の障害の治療に有用な化合物を提供する。一実施形態において、本発明の化合物は、式IA-aまたはIB-a、またはその薬学的に許容される塩によって表される。 20

【化1】



IA-a



IB-a

30

式中、

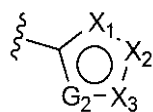
Zは、SまたはSeであり；

R¹は、CY、-C(O)N(R³)₂、-C(O)OR³、-C(O)(NH)OH、
-C(=NH)NHOH、-C(O)NR³N(R³)₂、-C(=NNH₂)NH₂、
-C(=N)N(R³)₂であり、ここで：

CYは

40

【化2】



であり；ここで：

G₂は、-N=、=N-または-N(R^{3'})-であり、ここで：

R³およびR^{3'}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁-₆脂肪族であり、ここで：

50

X_1 、 X_2 および X_3 はそれぞれ、独立して N 、 $NR^{3'}$ 、 O 、 S または CR^4 であるが、 X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 つのみが O 、 S または $NR^{3'}$ であってもよいことを条件とし；

R^4 の各出現は、独立して水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^6$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族もしくは 3～10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z_3 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^6 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

または、ここで、 $R^{3'}$ または R^4 の 2 個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素であるか、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

$R^{1\ 2\ e}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{1\ 3})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 3})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{1\ 3})-O-$ によって任意で割込まれているか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 $R^{1\ 3}$ は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族基であり；

n は 0 から 4 であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7\ a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7\ b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7\ a}-$ または $-N(R^{7\ a})C(O)-$ から選択され、ここで：

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリール、 $-N(R^{7\ b})_2$ 、 $-OR^{7\ a}$ 、 $-SR^{7\ a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される、任意で置換された基であり；

$R^{7\ a}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

$R^{7\ b}$ の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-C(O)R^{7\ a}$ 、 $-C(O)OR^{7\ a}$ 、 $S(O)R^{7\ a}$ 、または $-S(O)_2R^{7\ a}$ であり；または、

ここで、 R^7 、 $R^{7\ a}$ または $R^{7\ b}$ のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒に、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、 $R^{7\ a}$ および R^2 または $R^{7\ b}$ および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は、 N または $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または 3～10員脂環式であり、ここで：

Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8\ a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8\ a}-$ 、 $-N(R^{8\ a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8\ a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8\ a}-$ 、 $-N(R^{8\ a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8\ a})-$ 、 $-N(R^{8\ a})C(O)NR^{8\ a}-$ 、 $-N(R^{8\ a})S(O)_2N(R^{8\ a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

$R^{8\ a}$ は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、

10

20

30

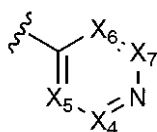
40

50

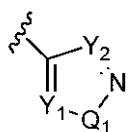
6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HYは：

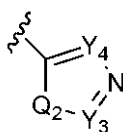
【化3】



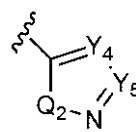
A



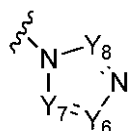
B



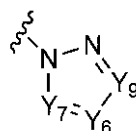
C



D



E



F

または

10

から選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであるが、 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

20

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立してS、Oまたは $-NR^5$ であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであるが、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

または、ここで、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

30

ここで、 R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^{11}-$ であり；

40

R^{10a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

T_1 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N$

50

(R^{10a})—、—OC(O)—または—C(O)N(R^{11})—O—によって任意で割込まれており、または、ここで、 T_1 は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を形成し；

R^{10b} の各出現は、独立して水素、ハロゲン、—CN、—NO₂、—N(R^{11})₂、—OR^{10a}、—SR^{10a}、—S(O)₂R^{10a}、—C(O)R^{10a}、—C(O)OR^{10a}、—C(O)N(R^{11})₂、—S(O)₂N(R^{11})₂、—OC(O)N(R^{11})₂、—N(R^{11})C(O)R^{10a}、—N(R^{11})SO₂R^{10a}、—N(R^{11})C(O)OR^{10a}、—N(R^{11})C(O)N(R^{11})₂もしくは—N(R^{11})SO₂N(R^{11})₂であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり、

または、 R^{10a} および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} の各出現は、独立して水素、—C(O)R^{11a}、—CO₂R^{11a}、—C(O)N(R^{11a})₂、—C(O)N(R^{11a})—OR^{11a}、—SO₂R^{11a}、—SO₂N(R^{11a})₂であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{11a} の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^5 の各出現は、独立して水素、—C(O)R^{5a}、—CO₂R^{5a}、—C(O)N(R^{5b})₂、—SO₂R^{5a}、—SO₂N(R^{5b})₂であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5a} の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁—₆の脂肪族、3～10員の脂環式の、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5b} の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁—₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；または、 R^{5b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘ

10

20

30

40

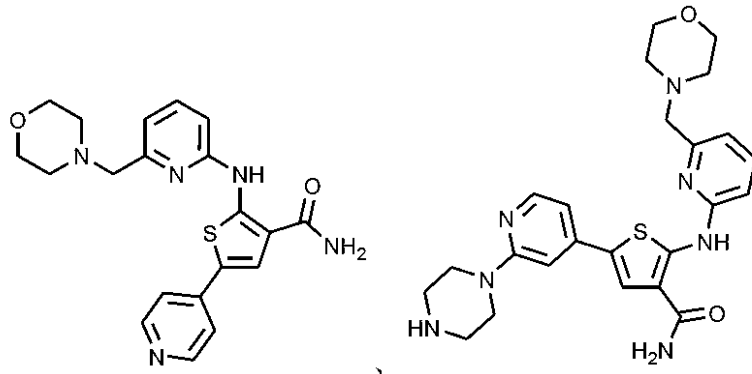
50

テロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

ただし：

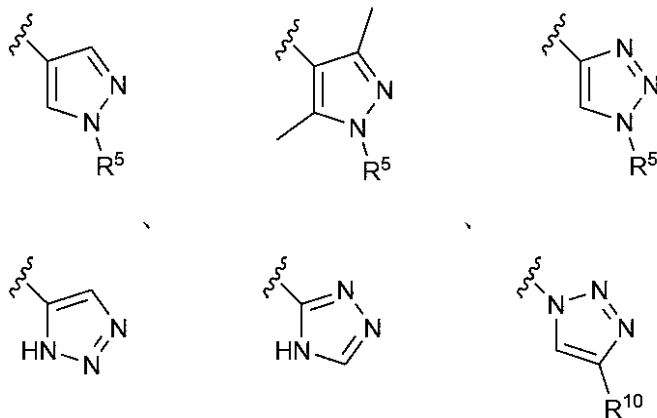
a) 式 I B-a の化合物については、化合物は：

【化 4】



以外であり；かつ G^1 が CR^8 であり、 R^1 が $CONH_2$ であり、W が NH である場合、HY は、

【化 5】



または

以外であり；かつ

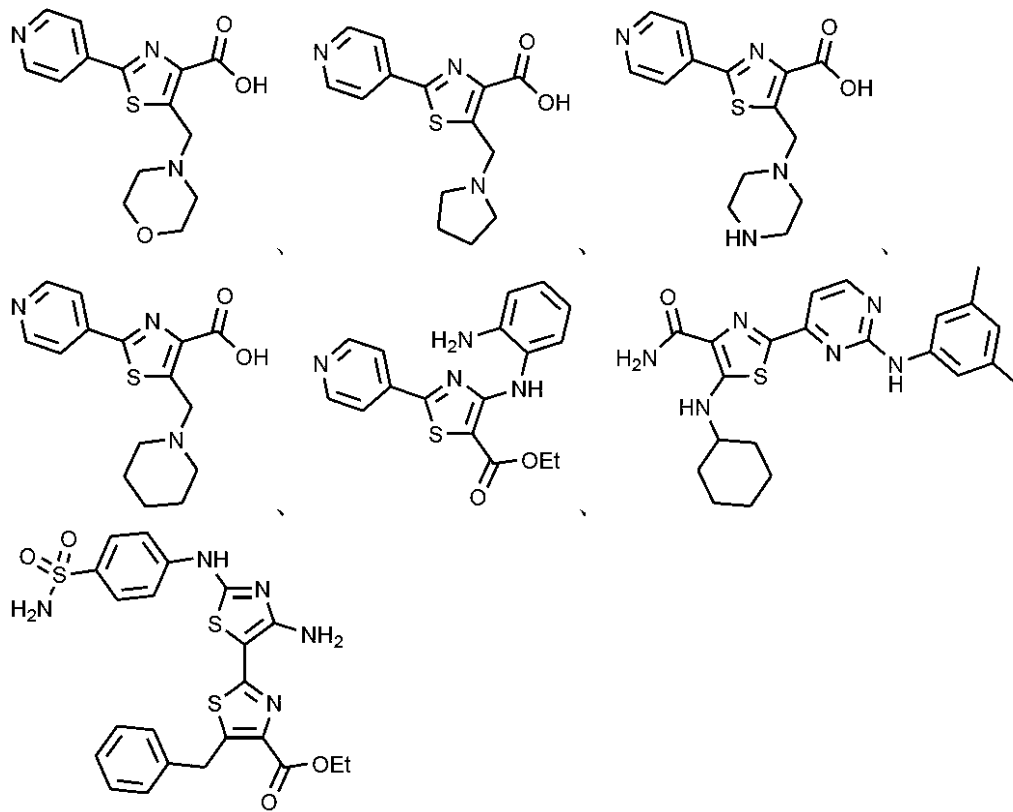
b) 該化合物は：

10

20

30

【化 6】



10

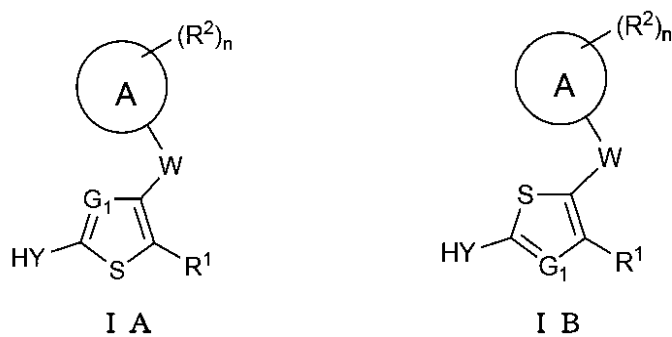
20

以外であることを条件とする。

【0010】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式 I A または I B またはその薬学的に許容される塩によって表される。

【化 7】



30

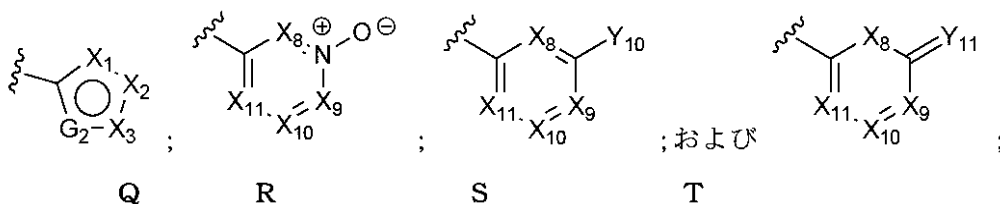
40

式中、

R^1 は、 CY 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)(NH)OH$ 、 $-C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)NR^3N(R^3)_2$ 、 $-C(=NNH_2)NH_2$ 、 $-C(=N)N(R^3)_2$ であり、ここで：

CY は：

【化 8】



から選択される、任意で置換された基であり；

ここで：

G_2 は、 $-N=$ 、 $=N-$ または $-N(R^{3'})-$ であり、ここで：

R^3 および $R^{3'}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり、ここで：

X_1 、 X_2 および X_3 は、それぞれ独立して、 N 、 $NR^{3'}$ 、 O 、 S または CR^4 であり、 X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 つのみが O 、 S または $NR^{3'}$ であってもよいことを条件とし；

X_8 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} は、それぞれ独立して N または CR^4N であるが、 X_8 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

R^4 の各出現は、独立して水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^6$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族もしくは 3～10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z_3 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^6 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

または、ここで、 $R^{3'}$ または R^4 の 2 個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

Y_{10} は、 $-OR^{4'}$ または $-N(R^{4'})_2$ であり；

Y_{11} は、 O または $NR^{4'}$ であり；

$R^{4'}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})S$

10

20

30

40

50

$O_2 R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素であるか、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれており、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された $C_1 - C_4$ 脂肪族基であり；

n は 0 から 4 であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリール、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された $C_1 - C_6$ 脂肪族、または任意で置換された $C_3 - C_6$ 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された $C_1 - C_6$ 脂肪族、任意で置換された $C_3 - C_6$ 脂環式、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $S(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；

または、ここで、 R^7 、 R^{7a} 、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合し

10

20

30

40

50

ている原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、 R^7a および R^2 または R^7b および R^2 のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は、Nまたは $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または3～10員脂環式であり、ここで：

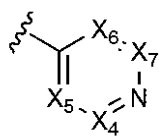
Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8a})-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{8a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

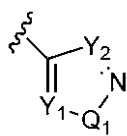
R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HYは：

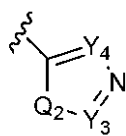
【化9-1】



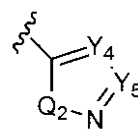
A



B



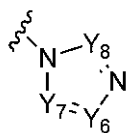
C



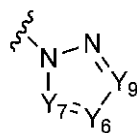
D

30

【化9-2】



E または



F；

40

から選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであるが、 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立してS、Oまたは $-NR^5$ であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、および Y_9 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ またはNであるが、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の出現のうちの2個より多くがNであることはないことを条件とし；

または、ここで、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒になっ

50

て、5～6員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

ここで、 R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^{11}-$ であり；

R^{10a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

T_1 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{11})-O-$ によって任意で割込まれており、または、ここで、 T_1 は、任意で、置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を形成し；

R^{10b} の各出現は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ もしくは $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり、

または、 R^{10a} および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{11} の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ であるか、または C_1-6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

10

20

30

40

50

ここで、 R^{11a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^5 の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

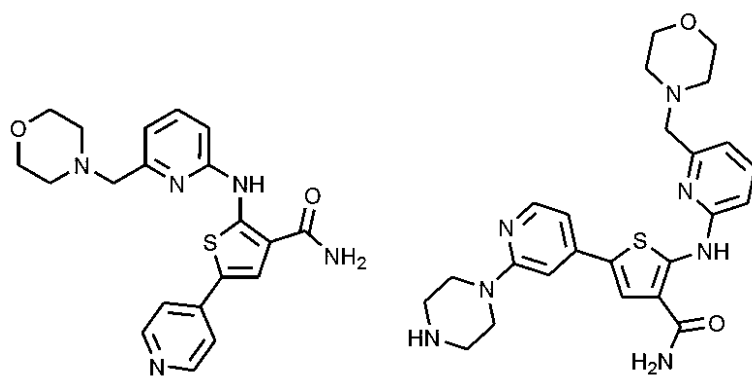
ここで、 R^{5a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} の脂肪族、3～10員の脂環式の、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか；または、 R^{5b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

ただし：

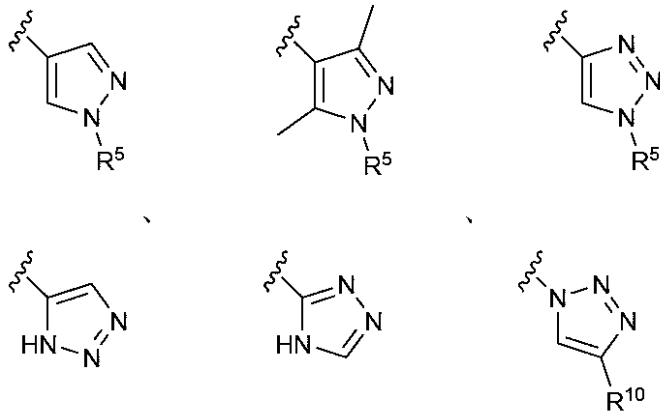
a) 式I B-aの化合物については、化合物は：

【化10】



以外であり；かつ G^1 が CR^8 であり、 R^1 が $CONH_2$ であり、WがNHである場合、HYは、

【化 1 1】

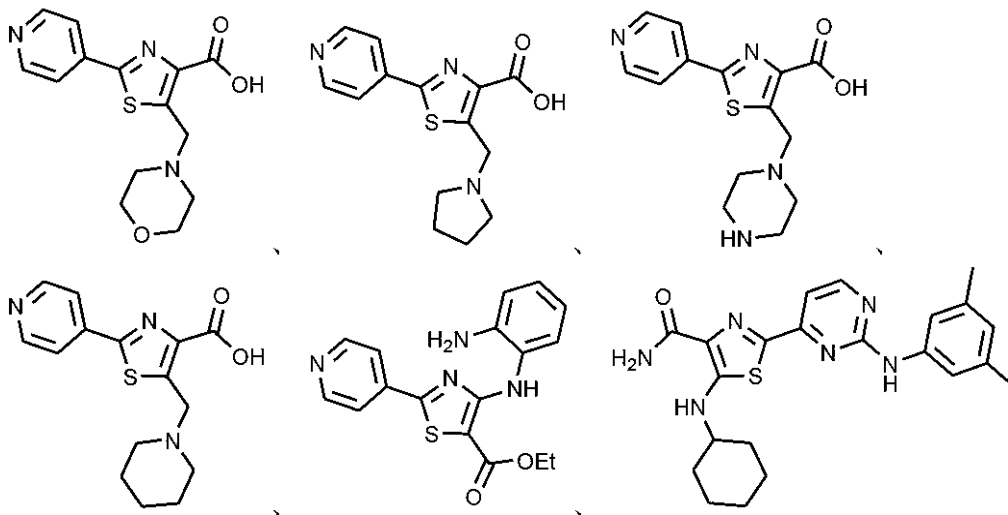


または

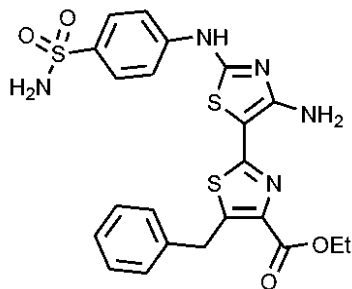
以外であり；

b) 該化合物は：

【化 1 2 - 1】



【化 1 2 - 2】



以外であることを条件とする。

【0 0 1 1】

別の態様において、本発明の化合物は、式 I A または I B、またはその薬学的に許容される塩によって表される：

10

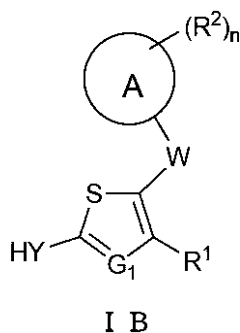
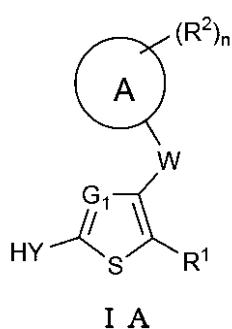
20

30

40

50

【化 1 3】



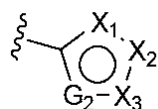
10

式中、

R^1 は、 CY 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)(NH)OH$ 、 $-C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)NR^3N(R^3)_2$ 、 $-C(=NNH_2)NH_2$ 、 $-C(=N)N(R^3)_2$ であり、ここで：

CY は

【化 1 4】



20

であり；ここで：

G_2 は、 $-N=$ 、 $=N-$ または $-N(R^{3'})-$ であり、ここで：

R^3 および $R^{3'}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり、ここで：

X_1 、 X_2 および X_3 はそれぞれ、独立して N 、 $NR^{3'}$ 、 O 、 S または CR^4 であるが、 X_1 、 X_2 または X_3 のうちの 1 つのみが O 、 S または $NR^{3'}$ であってもよいことを条件とし；

30

R^4 の各出現は、独立して水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^6$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族もしくは 3～10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z_3 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

40

R^6 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

または、ここで、 $R^{3'}$ または R^4 の 2 個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個の

50

ヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_1-C_6 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれているか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された C_1-C_4 脂肪族基であり；

n は0から4であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、6～10員アリール、

窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^{7b})_2$ 、 $-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{SR}^{7a}$ 、ハロ、または $-\text{CN}$ から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$ であり；または、

ここで、 R^7 、 R^{7a} または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、 R^{7a} および R^2 または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は、 N または $-\text{CR}^8$ であり、ここで、 R^8 は、 H 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{Z}_2-\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または 3～10 員脂環式であり、ここで：

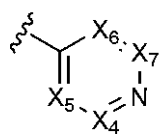
Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{CO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ から選択され；

R^{8a} は、水素であるか、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

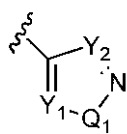
R^9 は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

HY は：

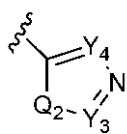
【化 15-1】



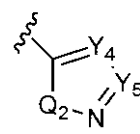
A



B

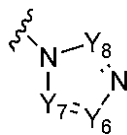


C

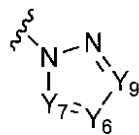


D

【化 15-2】



E または



F；

から選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して $-\text{CR}^{10}$ または N であるが、 X_4 、 X_5 、 X_6 および X_7 の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないこと

を条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して S 、 O または $-NR^5$ であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の各出現は、独立して $-CR^{10}$ または N であるが、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 および Y_9 の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

または、ここで、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 個の隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成し；

ここで、 R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-C(O)-$ 、 $-NR^{11}-C(S)-$ 、 $-NR^{11}-C(NR^{11})-$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(S)NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})OR^{10a}-$ 、 $-NR^{11}C(NR^{11})NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{11}-$ 、 $-C(O)NR^{11}O-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^{11}-$ であり；

R^{10a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})-$ 、 $-OC(O)N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{11})O-$ によって任意で割

込まれているか、または、ここで、 T_1 は、任意で、置換された 3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を形成し；
 R^{10b} の各出現は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ もしくは $-N(R^{11})SO_2N(R^{11})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり、

または、 R^{10a} および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

10

20

30

40

50

R^{11} の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{11a}$ 、 $-CO_2R^{11a}$ 、 $-C(O)N(R^{11a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11a})-OR^{11a}$ 、 $-SO_2R^{11a}$ 、 $-SO_2N(R^{11a})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{11a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^5 の各出現は、独立して水素、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

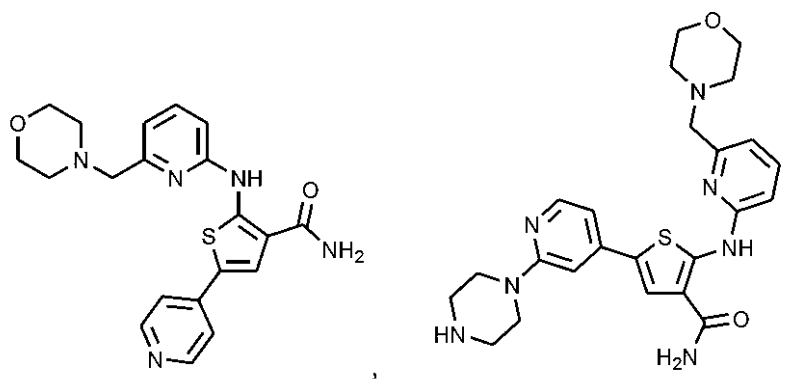
ここで、 R^{5a} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} の脂肪族、3～10員の脂環式の、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

ここで、 R^{5b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか；または、 R^{5b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

ただし：

a) 式 I B の化合物については、化合物は

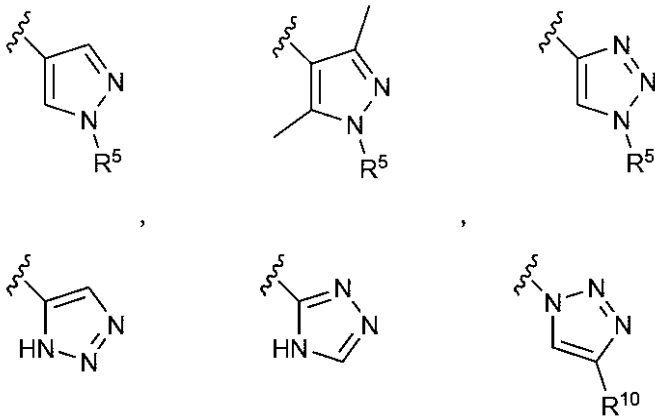
【化 16】



以外であり：かつ

G^1 が CR^8 であり、 R^1 が $CONH_2$ であり、 W が NH である場合、 HY は

【化 1 7】

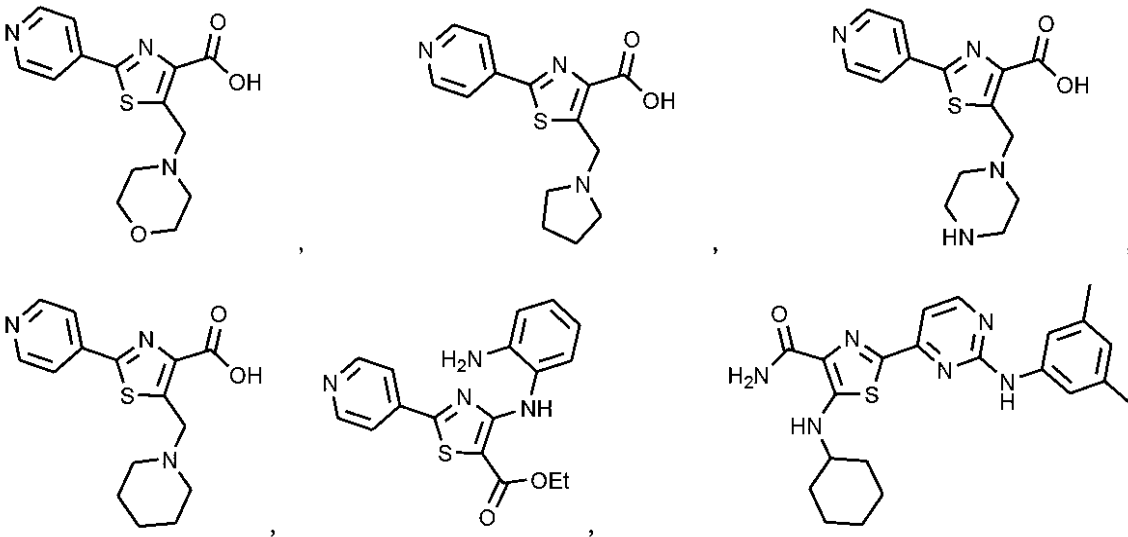


または

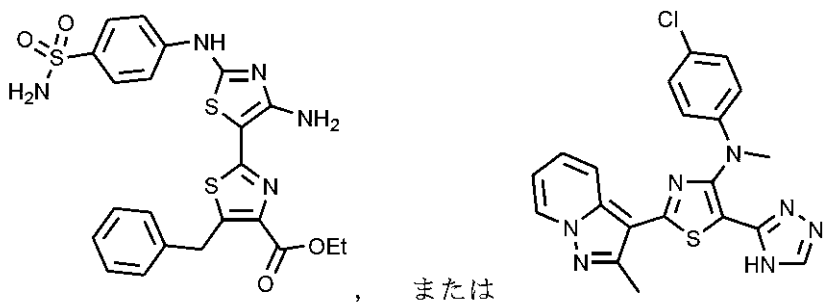
以外であり、かつ、

b) 該化合物は：

【化 1 8 - 1】



【化 1 8 - 2】



または

以外であることを条件とする。

【0 0 1 2】

別の態様において、本発明の化合物は、式 I A または I B、またはその薬学的に許容さ

10

20

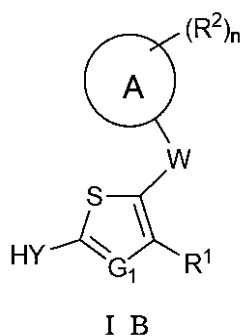
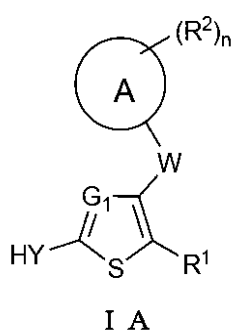
30

40

50

れる塩によって表される。

【化 19】



10

式中：

R^1 は、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)(NH)OH$ 、 $-C(=NH)NHOH$ 、 $-C(O)NR^3N(R^3)_2$ 、 $-C(=N-NH_2)NH_2$ 、 $-C(=N)N(R^3)_2$ であり；

R^3 の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；

V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S($

20

30

40

50

O)₂ -、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{1 2 e})-、-S(O)₂N(R^{1 2 e})-、-OC(O)N(R^{1 2 e})-、-N(R^{1 2 e})C(O)-、-N(R^{1 2 e})SO₂-、-N(R^{1 2 e})C(O)O-、-N(R^{1 2 e})C(O)N(R^{1 2 e})-、-N(R^{1 2 e})SO₂N(R^{1 2 e})-、-OC(O)-、or -C(O)N(R^{1 2 e})-O-であり；

T₂は、任意で置換されたC₁-C₆アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、-N(R^{1 3})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{1 3})-、-S(O)₂N(R^{1 3})-、-OC(O)N(R^{1 3})-、-N(R^{1 3})C(O)-、-N(R^{1 3})SO₂-、-N(R^{1 3})C(O)O-、-N(R^{1 3})C(O)N(R^{1 3})-、-N(R^{1 3})S(O)₂N(R^{1 3})-、-OC(O)-、or -C(O)N(R^{1 3})-O-によって任意で、割込まれているか、またはここで、T₂またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環を任意で形成し、ここで、R^{1 3}は、水素、または任意で置換されたC₁-₄脂肪族基であり；

nは0から4であり；

Wは、-C(R⁷)₂-、-C(=C(R⁷)₂)-、-C(R⁷)₂O-、-C(R⁷)₂NR^{7 a}-、-O-、-N(R^{7 b})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)NR^{7 a}-または-N(R^{7 a})C(O)-から選択され、ここで：

R⁷の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁-₆脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、-N(R^{7 b})₂、-OR^{7 a}、-SR^{7 a}、ハロ、または-CNから選択される、任意で置換された基であり；

R^{7 a}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁-₆脂肪族、または任意で置換されたC₃-₆脂環式であり；

R^{7 b}の各出現は、独立して水素、任意で置換されたC₁-₆脂肪族、任意で置換されたC₃-₆脂環式、-C(O)R^{7 a}、-C(O)OR^{7 a}、S(O)R^{7 a}、または-S(O)₂R^{7 a}であり；または、

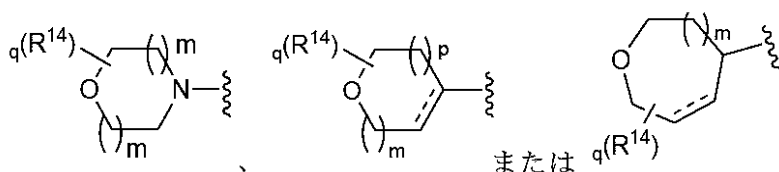
ここで、R⁷、R^{7 a}またはR^{7 b}の2個のいずれか出現は、それらが結合している原子と一緒に、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、R^{7 a}およびR²、またはR^{7 b}およびR²のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G₁はNであり；

HYは

【化20】



であり；

ここで、R^{1 4}の各出現は、独立して-R^{1 4 a}または-T₁-R^{1 4 d}であり、ここで

:

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許す場合、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $or -N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意で置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して水素、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり；
 T_1 は、任意で置換された $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})O-$ によって任意で割込まれているか、またはここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された 3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

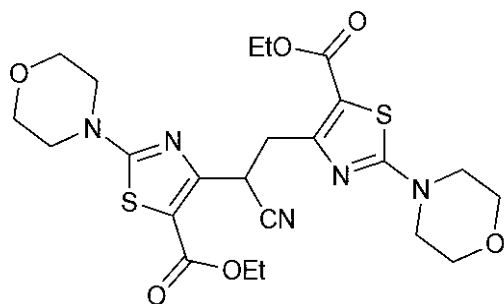
n は 0～6 であり；

m は 1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 である。

ただし、化合物は

【化 21】



10

20

30

40

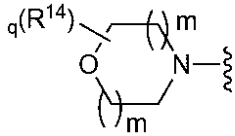
50

以外である。

【0013】

すぐ上に記載された化合物についての幾つかの実施形態において、HYは

【化22】



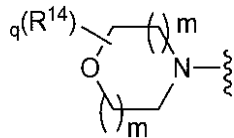
であり、式中、mの両方の出現は1である。

10

【0014】

すぐ上に記載された化合物についての他の実施形態において、HYは

【化23】



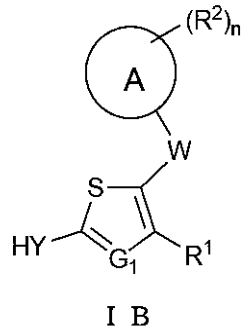
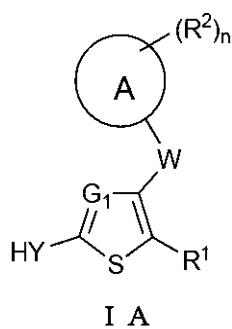
であり、式中、mの両方の出現は1であり、R¹はCOOHである。

20

【0015】

また別の態様において、本発明の化合物は、式IAまたはIB、またはその薬学的に許容される塩によって表される：

【化24】



30

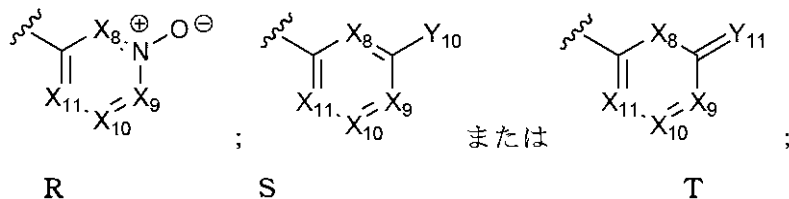
式中：

R¹はCYであり、ここで：

CYは：

【化25】

40



から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

R³の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁ - 6脂肪族であり、ここで：

50

X_8 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} は、それぞれ独立して N または CR^4 であり、 X_8 、 X_9 、 X_{10} および X_{11} の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

R^4 の各出現は、独立して水素、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_3-R^6$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族、もしくは 3～10 員脂環式から選択される、任意で置換された基であり、ここで：

Z_3 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)-$ 、 $-N(R^{4a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})-$ 、 $-N(R^{4a})C(O)NR^{4a}-$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2N(R^{4a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{4a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^6 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

Y_{10} は、 $-OR^{4'}$ または $-N(R^{4'})_2$ であり；

Y_{11} は、O または $NR^{4'}$ であり；

$R^{4'}$ の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または、 R^{12b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して水素であるか、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；

V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $or -C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で、割込まれているか、またはここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された 3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環を任意で形成し、ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された $C_1 - 4$ 脂肪族基であり；

n は 0 から 4 であり；

W は、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで：

R^7 の各出現は、独立して水素であるか、または $C_1 - 6$ 脂肪族、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリール、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された $C_1 - 6$ 脂肪族、または任意で置換された $C_3 - 6$ 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された $C_1 - 6$ 脂肪族、任意で置換された $C_3 - 6$ 脂環式、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $S(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、

ここで、 R^7 、 R^{7a} または R^{7b} の 2 個のいずれか出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

または、ここで、 R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は N または $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 $C_1 - 6$ 脂肪族、または 3～10 員脂環式であり、ここで：

Z_2 は、任意で置換された $C_1 - 3$ アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8a})-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{8a} は、水素であるか、または任意で置換された $C_1 - 4$ 脂肪族であり、

R^9 は、水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原

10

20

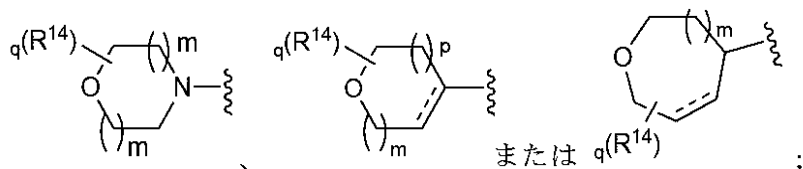
30

40

50

子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；
H Y は

【化 26】



であり；

10

ここで、 R^{14} の各出現は、独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許す場合、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された 4～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

20

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される任意で置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

30

R^{14d} の各出現は、独立して水素であるか、または 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_1-C_6 脂肪族基であり；

T_1 は、任意で置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})-O-$ によって任意で割込まれているか、またはここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された 3～7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

40

n は 0～6 であり；

m は 1 または 2 であり；

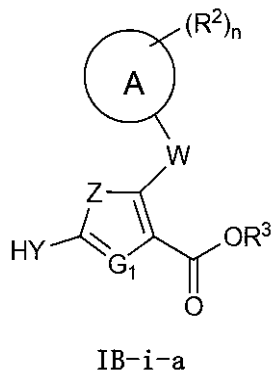
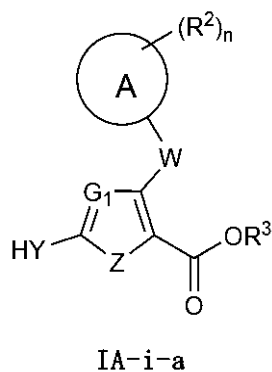
p は 0、1 または 2 である。

【0016】

本発明のな別の実施形態において、本発明の化合物は、式 I A-i-a または I B-i-a、またはその薬学的に許容される塩によって表される。

50

【化 27】



10

式中、

Zは、SまたはSeであり；

R³は、水素、または任意で置換されたC₁ - 6 脂肪族であり；

環Aは、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

20

R²の各出現は、独立して-R^{1 2 a}、-T₂-R^{1 2 d}または-V₂-T₂-R^{1 2 d}であるか、または：

2個の隣接するR²基は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員飽和、部分的に不飽和、またはアリール環を形成し；

R^{1 2 a}の各出現は、独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-R^{1 2 c}、-N(R^{1 2 b})₂、-OR^{1 2 b}、-SR^{1 2 c}、-S(O)₂R^{1 2 c}、-C(O)R^{1 2 b}、-C(O)OR^{1 2 b}、-C(O)N(R^{1 2 b})₂、-S(O)₂N(R^{1 2 b})₂、-OC(O)N(R^{1 2 b})₂、-N(R^{1 2 e})C(O)R^{1 2 b}、-N(R^{1 2 e})SO₂R^{1 2 c}、-N(R^{1 2 e})C(O)OR^{1 2 b}、-N(R^{1 2 e})C(O)N(R^{1 2 b})₂または-N(R^{1 2 e})SO₂N(R^{1 2 b})₂であり、

30

R^{1 2 b}の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁ - C₆ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか、またはR^{1 2 b}の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{1 2 c}の各出現は、独立してC₁ - C₆ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

40

R^{1 2 d}の各出現は、独立して水素、-N(R^{7 b})₂であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{1 2 e}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁ - 6 脂肪族基であり；

V₂の各出現は、独立して-N(R^{1 2 e})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(

50

O)₂ -、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{1 2 e})-、-S(O)₂N(R^{1 2 e})-、-OC(O)N(R^{1 2 e})-、-N(R^{1 2 e})C(O)-、-N(R^{1 2 e})SO₂-、-N(R^{1 2 e})C(O)O-、-N(R^{1 2 e})C(O)N(R^{1 2 e})-、-N(R^{1 2 e})SO₂N(R^{1 2 e})-、-OC(O)-または-C(O)N(R^{1 2 e})-O-であり；

T₂は、任意で置換されたC₁₋₆アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、-N(R^{1 3})-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{1 3})-、-S(O)₂N(R^{1 3})-、-OC(O)N(R^{1 3})-、-N(R^{1 3})C(O)-、-N(R^{1 3})SO₂-、-N(R^{1 3})C(O)O-、-N(R^{1 3})C(O)N(R^{1 3})-、-N(R^{1 3})S(O)₂N(R^{1 3})-、-OC(O)-または-C(O)N(R^{1 3})-O-によって任意で割込まれているか、または、ここで、T₂またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、R^{1 3}は、水素、または任意で置換されたC₁₋₄脂肪族基であり；

Wは、共有結合、-C(R⁷)₂-、-C(=C(R⁷)₂)-、-C(R⁷)₂O-、-C(R⁷)₂NR^{7 a}-、-O-、-N(R^{7 b})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)NR^{7 a}-または-N(R^{7 a})C(O)-から選択され、ここで：

R⁷の各出現は、独立して水素であるか、またはC₁₋₆脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、-N(R^{7 b})₂、-OR^{7 c}、-SR^{7 a}またはFから選択される、任意で置換された基であり；

R^{7 a}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁₋₆脂肪族であり；

R^{7 b}の各出現は、独立して水素、任意で置換されたC₁₋₆脂肪族、-C(O)R^{7 a}、-C(O)OR^{7 a}、S(O)R^{7 a}、または-S(O)₂R^{7 a}であり；または、

R^{7 c}の各出現は、独立して任意で置換されたC₁₋₆脂肪族または任意で置換された3～7員脂環式であり；または、

ここで、R⁷、R^{7 a}、R^{7 b}またはR^{7 c}のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；または、

ここで、R^{7 a}およびR²、またはR^{7 b}およびR²のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G₁は、Nまたは-CR⁸であり、ここで、R⁸は、H、-CN、ハロゲン、-Z₂-R⁹、C₁₋₆脂肪族、または3～10員脂環式であり、ここで：

Z₂は、任意で置換されたC₁₋₃アルキレン鎖、-O-、-N(R^{8 a})-、-S-、-S(O)-、S(O)₂-、-C(O)-、-CO₂-、-C(O)NR^{8 a}-、-N(R^{8 a})C(O)-、-N(R^{8 a})CO₂-、-S(O)₂NR^{8 a}-、-N(R^{8 a})S(O)₂-、-OC(O)N(R^{8 a})-、-N(R^{8 a})C(O)NR^{8 a}-、-N(R^{8 a})S(O)₂N(R^{8 a})-または-OC(O)-から選択され；

R^{8 a}は、水素、または任意で置換されたC₁₋₄脂肪族であり、

R⁹は、水素であるか、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

10

20

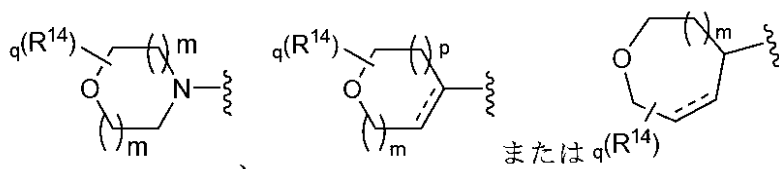
30

40

50

HYは：

【化28】



であり：

【化29】

10

は、単結合または二重結合を表し；

ここで、 R^{14} の各出現は、独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで：

原子価および安定性が許す場合、 R^{14a} の各出現は、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $or -N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

20

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

30

R^{14c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して水素であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

40

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり； T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})-O-$ によって任意で割込まれ、またはここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

n は0～6であり；

50

q は 0 ～ 4 であり；

m は 1 または 2 であり；かつ、

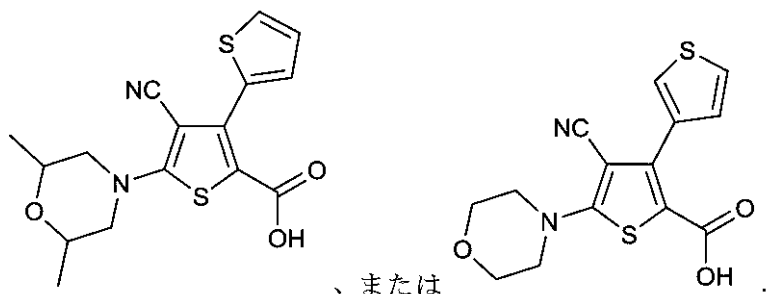
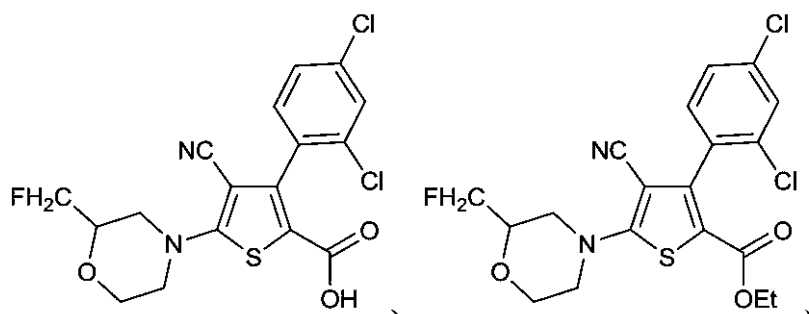
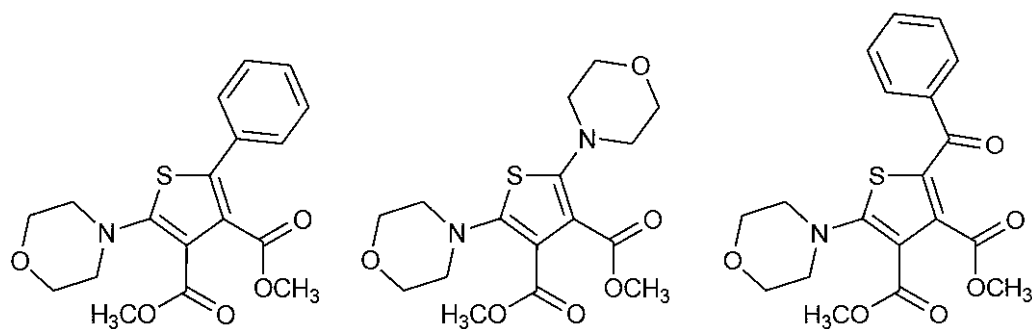
p は 0、1 または 2 であるが、
ただし、

a) G_1 が C-CN であり、HY が非置換モルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ 、または $-C(O)OEt$ であり、かつ W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2、4-ジクロロフェニル、3、4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル（または 3-(アセチルアミノ)フェニル以外であり；

b) G_1 が N であり、HY が非置換モルホリンであり、 R^1 が $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ または $-C(O)OEt$ であり、かつ、W が共有結合である場合、環 A は非置換フェニルまたは 2-クロロフェニル以外であり；かつ

c) 化合物は

【化 30】

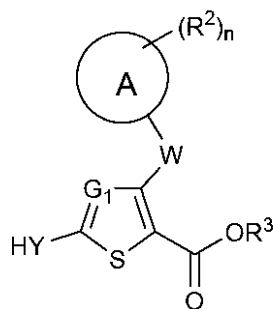


以外であることを条件とする。

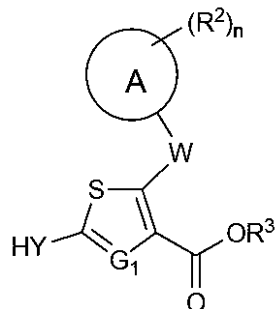
【0017】

本発明のまた別の実施形態において、本発明の化合物は、式 I A-i または I B-i、またはその薬学的に許容される塩によって表される。

【化 3 1】



I A - i



I B - i

10

式中、

R^3 は、水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環 A は、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であり；

R^2 の各出現は、独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であるか、または：

20

2個の隣接する R^2 基は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員飽和、部分的に不飽和、またはアリール環を形成し；

R^{12a} の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、

30

R^{12b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であるか、または R^{12b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択した0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{12c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

40

R^{12d} の各出現は、独立して水素、 $-N(R^{7b})_2$ であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{12e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 V_2 の各出現は、独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2-$

50

$N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；

T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意で割込まれて

いるか、または、ここで、 T_2 またはその一部は、任意で置換された、3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し、ここで、 R^{13} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族基であり；

W は、共有結合、 $-C(R^7)_2-$ 、 $-C(=C(R^7)_2)-$ 、 $-C(R^7)_2O-$ 、 $-C(R^7)_2NR^{7a}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{7b})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{7a}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ から選択され、ここで；

R^7 の各出現は、独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7c}$ 、 $-SR^{7a}$ またはFから選択される、任意で置換された基であり；

R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式であり；

R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、または任意で置換された C_{3-6} 脂環式、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $S(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、

R^{7c} の各出現は、独立して任意で置換された C_{1-6} 脂肪族または任意で置換された3～7員脂環式であり；または、

ここで、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} または R^{7c} のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；または、

ここで、 R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；

G_1 は、Nまたは $-CR^8$ であり、ここで、 R^8 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-Z_2-R^9$ 、 C_{1-6} 脂肪族、または3～10員脂環式であり、ここで；

Z_2 は、任意で置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{8a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)-$ 、 $-N(R^{8a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{8a})-$ 、 $-N(R^{8a})C(O)NR^{8a}-$ 、 $-N(R^{8a})S(O)_2N(R^{8a})-$ または $-OC(O)-$ から選択され；

R^{8a} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} 脂肪族であり、

R^9 は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であ

10

20

30

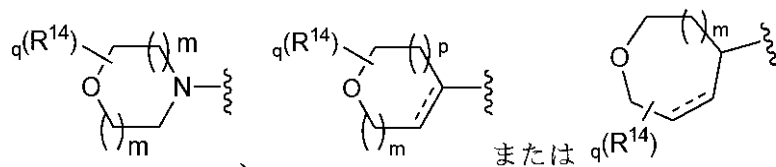
40

50

り；

HYは：

【化32】



であり：

【化33】

は、単結合または二重結合を表し；

ここで、 R^{14} の各出現は、独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで：

原子価および安定性が許す場合、 R^{14a} の各出現は、独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、or $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または、 R^{14b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意で置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R^{14b} の各出現は、独立して水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して水素であるか、または3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールからの任意で置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；
 T_1 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{14a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)-$ 、 $-N(R^{14a})SO_2-$ 、 $-N(R^{14a})C(O)O-$ 、 $-NR^{14a}C(O)N(R^{14a})-$ 、 $-N(R^{14a})S(O)_2N(R^{14a})-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)N(R^{14a})-O-$ によって任意で割込まれるか、またはここで、 T_1 またはその一部は、任意で置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を任意で形成し；

n は0～6であり；

10

20

30

40

50

【化 3 4】

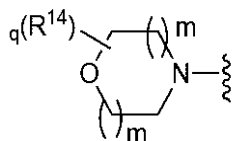


50

【0020】

すぐ上に記載された化合物についての幾つかの実施形態において、HYは、mの両方の出現が1である、

【化35】



である。

10

【0021】

すぐ上に記載された化合物についての幾つかの実施形態において、R³はHである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

2. 化合物および定義：

【0023】

本発明の化合物は、上に概略記載されたものを含み、本明細書において開示したクラス、サブクラスおよび種によってさらに説明される。各可変項に対して本明細書に記載される好ましい部分集合を任意の構造的な部分集合のために同様に使用することができることが理解されよう。本明細書において使用される場合、特に断らなければ、以下の定義が適用されるものとする。

20

【0024】

本明細書において記載される場合、本発明の化合物は、上に概略説明されるように、または、本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種類によって例示されるように、1個または複数の置換基で任意で置換されていてもよい。「任意で置換された」という表現は「置換または非置換の」という表現と共に交換可能に使用されることが理解されよう。一般に、用語「置換」は、「任意で」という用語が先行しようとしまいと、その置換が安定な、または化学的に実現可能な化合物を結果として生じることを条件として、指定の部分の水素ラジカルは指定された置換基のラジカルと置き換えられることを意味する。「置換可能な」という用語は、指定の原子に関して使用される場合、水素原子を適切な置換基のラジカルと置き換えることができる水素ラジカルがその原子に結合されることを意味する。特に断らなければ、「任意で置換された」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有していてもよく、何らかの所与の構造中の1を超える位置が、指定された基から選択される1を超える置換基で置換されて得る場合、置換基はあらゆる位置で同一または異なっているもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成を結果として生じるものが好ましい。

30

【0025】

安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、約-80から約+40℃の温度に水分または他の化学反応性条件のない状態で少なくとも1週間維持された場合、化学構造が実質的に変化しないもの、または患者への治療または予防投与に十分有用なほど長くその完全性を維持する化合物である。

40

【0026】

本明細書において使用される「1個または複数の置換基」という表現は、安定性および化学的実現可能性の上記条件を満たすことを条件として、利用可能な結合部位の数に基いて可能な、置換基の1から最大数と等しい数の置換基を指す。

【0027】

本明細書において使用される場合、「独立して選択される」という用語は、単一化合物中の所与の可変項の複数の事例に対して同一または異なる値が選択され得ることを意味する。

【0028】

50

本明細書において使用される場合、「窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員飽和、部分的な飽和もしくは芳香族単環式環、または、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の部分的な飽和もしくは芳香族二環式環系」は、脂環式、ヘテロ環式、アリールおよびヘテロアリール環を含む。

【0029】

本明細書において使用される場合、「芳香族」という用語は、以下におよび本明細書において概略記載されるアリールおよびヘテロアリール基を含む。

【0030】

本明細書において使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和した、または、1 個または複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、任意で置換された直鎖もしくは分枝鎖 C_{1-12} 炭化水素または環状 C_{1-12} 炭化水素を意味する（本明細書において「炭素環」、「脂環式」、「シクロアルキル」または「シクロアルケニル」とも呼ばれる）。例えば、適切な脂肪族基は、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなどの、任意で置換された直鎖、分枝鎖または環状のアルキル、アルケニル、アルキニル基およびその混成体を含む。別段の定めがない限り、様々な実施形態において、脂肪族基は、1～12、1～10、1～8、1～6、1～4、1～3、または 1～2 個の炭素原子を有する。

【0031】

「アルキル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、任意で置換された、1～12、1～10、1～8、1～6、1～4、1～3、または 1～2 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0032】

「アルケニル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、任意で置換された、少なくとも 1 個の二重結合および 2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、または 2～3 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0033】

「アルキニル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、任意で置換された、少なくとも 1 個の三重結合および 2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、または 2～3 の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0034】

「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、3 から約 14 個の環炭素原子を有する、任意で置換された、飽和または部分的な飽和の環状脂肪族環系を指す。幾つかの実施形態において、脂環式基は、任意で置換された 3～8 または 3～6 個の環炭素原子を有する単環式炭化水素である。脂環式基は、任意で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルを含むがこれらに限定されない。「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」という用語はまた、6～12、6～10、または 6～8 個の環炭素原子を有する、任意で置換された架橋または縮合二環式環を含み、その二環系中のいずれの個々の環も 3～8 個の環炭素原子を有する。

【0035】

「シクロアルキル」という用語は、任意で置換された、約 3 から約 10 個の環炭素原子の飽和環系を指す。例示の単環式シクロアルキル環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを含む。

【0036】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素炭素二重結合を含み、約 3 から約 10 の炭素原子を有する、任意で置換された非芳香族の単環式または多環式環系を指す。例示の単環式シクロアルケニル環は、シクロペンチル、シクロヘキセニルおよびシ

クロヘプテニルを含む。

【0037】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合に応じて1個または複数のハロゲン原子で置換された、脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指す。本明細書において使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ペルフルオロ脂肪族基を含む、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指す。フルオロ脂肪族基の例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルを含むがこれらに限定されない。

10

【0038】

「ヘテロ原子」という用語は、1個または複数の酸素、硫黄、窒素、リンまたはシリコンを指す（窒素、硫黄、リンまたはシリコンの任意の酸化形；任意の塩基性窒素の四級化形態、または；ヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルのように)、NH(ピロリジニルのように)、またはNR⁺(N-置換ピロリジニルのように)を含む)。

【0039】

用「アリール(“aryl”および“ar-”)」という用語は、単独でまたはより大きい部分、例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」の一部として使用され、任意で置換された、1から3個の芳香環を含むC₆₋₁₄芳香族炭化水素部分を指す。好ましくは、アリール基はC₆₋₁₀アリール基である。アリール基は、任意で置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルを含むがこれらに限定されない。用語「アリール」は、本明細書において使用される場合、アリール環が、1個または複数の脂環式環に縮合されて、テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニル環などの、任意で置換された環状構造を形成する基をも含む。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」および「芳香環」という用語と交換可能に使用されてもよい。

20

【0040】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合で結合されたアリール基を含み、そのどちらも独立して任意で置換されている。好ましくは、アラルキル基は、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルを含むがこれらに限定されない、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルである。

30

【0041】

「ヘテロアリール(“heteroaryl”および“heteroar-”)」という用語は、単独でまたはより大きい部分、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用され、5から14の環原子、好ましくは5、6、9または10の環原子を有し；環状配列に共有された6、10または14のπ電子を有し；炭素原子に加えて1から5個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基は、単、二、三または多環式、好ましくは単、二または三環式、より好ましくは単、二環式であってもよい。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよく、また任意で対応するN-オキシドに酸化されていてもよい。ヘテロアリールがヒドロキシ基によって置換された場合、それはまた、その対応する互変異性体を含む。「ヘテロアリール(“heteroaryl”および“heteroar-”)」という用語は、本明細書において使用される場合、ヘテロ芳香環が1個または複数のアリール、脂環式、またはヘテロ脂環式環に縮合された基をも含む。ヘテロアリール基の限定されない例は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、

40

50

ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジンを3(4H)-オンを含む。用「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用されてもよく、その用語のいずれもが、任意で置換された環を含む。用語「ヘテロアルキル」は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、そのアルキルおよびヘテロアリールの部分は独立して、任意で置換されている。

10

【0042】

本明細書において使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式ラジカル」および「ヘテロ環式環」という用語は、交換可能に使用され、飽和または部分的不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1個または複数の、好ましくは1から4個の上に定義されたヘテロ原子を有する、安定な3から8員単環式または7-10-員二環式のヘテロ環式部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的不飽和の環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルのように)、NH(ピロリジニルのように)、またはNR⁺(N-置換ピロリジニルのように)であってもよい。

20

【0043】

ヘテロ環式環は、安定な構造を結果として生じる任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、環原子のいずれも任意で置換されていてもよい。そのような飽和または部分的不飽和のヘテロ環式ラジカルの例は、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルを含むがこれらに限定されない。ヘテロシクリル基は、単、二、三、または多環式、好ましくは単、二、または三環式、より好ましくは単または二環式であってもよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、そのアルキルおよびヘテロシクリルの部分は独立して、任意で置換されている。さらに、ヘテロ環式環はまた、ヘテロ環式環が1個または複数のアリール環に縮合された基を含む。

30

【0044】

「部分的不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも1個の二重または三重結合を含む環部分を指す。「部分的不飽和」という用語は、不飽和の複数の部位を有する環を包含するように意図されるが、しかし、本明細書において定義される芳香族(例えば、アリールまたはヘテロアリール)部分を含むようには意図されない。

【0045】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、正の整数、好ましくは1から6、1から4、1から3、1から2、または2から3である。任意で置換されたアルキレン鎖は、1個または複数のメチレン水素原子が、任意で置換基と置き換えられたポリメチレン基である。適切な置換基は、置換された脂肪族基に対して以下に記載されるものを含み、本明細書において記載されるものをまた含む。アルキレン基の2個の置換基が一緒になって環系を形成してもよいことが理解されよう。特定の実施形態において、2個の置換基は一緒になって、3~7員環を形成することができる。置換基は、同一または異なる原子にあってよい。

40

【0046】

アルキレン鎖はまた、任意で、官能基が割込むことができる。内部メチレン単位に官能

50

基が割込んでいる場合、アルキレン鎖は官能基によって「割り込まれている」。適切な「割込み官能基」の例は、本明細書および本明細書のクレームに記載されている。

【0047】

明瞭にする目的のために、例えば、上記のアルキレン鎖リンカーを含む、本明細書において記載される二価の基はすべて、左から右に読むように意図され、可変項が現れる式または構造も対応して左から右へ読むように意図される。

【0048】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）、またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個または複数の置換基を含んでいてもよく、したがって、「任意で置換されている」であってもよい。上記および本明細書において定義される置換基に加えて、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和の炭素原子上の適切な置換基はまた、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^+$ 、 $-C(R^+) = C(R^+)_2$ 、 $-C \equiv C - R^+$ 、 $-OR^+$ 、 $-SR^0$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_3R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^+$ 、 $-NR^+C(S)R^+$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(S)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+) - N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+) - R^0$ 、 $-NR^+CO_2R^+$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-O - C(O)R^+$ 、 $-O - CO_2R^+$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(S)R^0$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O) - C(O)R^+$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)N(R^+) - OR^+$ 、 $-C(O)N(R^+)C(=NR^+) - N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+) - N(R^+) - C(O)R^+$ 、 $-C(=NR^+) - N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+) - OR^+$ 、 $-N(R^+) - N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+) - N(R^+) - OR^+$ 、 $-C(R^0) = N - OR^+$ 、 $-P(O)(R^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^+)_2$ 、 $-O - P(O) - OR^+$ および $-P(O)(NR^+) - N(R^+)_2$ を含み、またこれらから一般に選択される。ここで、 R^+ は、独立して、水素、または任意で置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基であるか、または、 R^+ の2個の独立の出現がその介在する原子（複数可）と一緒にあって、任意で置換された5-7員アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環を形成する。各 R^0 は、任意で置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基である。

【0049】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素二環式もしくはヘテロ環式環は、1個または複数の置換基を含んでいてもよく、したがって「任意で置換されて」いてもよい。上記および本明細書において他に定義されなければ、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくはヘテロ環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素に対して上記に列挙されたものから選択され、さらに $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N - N(R^*)_2$ 、 $=N - OR^*$ 、 $=N - NHC(O)R^*$ 、 $=N - NHC(O)_2R^0$ 、 $=N - NHCO_2R^0$ または $=N - R^*$ を含む。ここで、 R^0 は上に定義され、各 R^* は、水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択される。

【0050】

上記および本明細書において定義された置換基に加えて、非芳香族ヘテロ環式環の窒素上の任意選択の置換基はまた、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH) - N(R^+)_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ を含み、これらから一般に選択される。ここで、各 R^+ は上に定義されている。ヘテロアリールまたは非芳香族ヘテロ環式環の環窒素原子はまた、酸化され、対応する N -ヒドロキシまたは N -オキシド化合物を形成してもよい。酸化した環窒素原子を有するそのようなヘテロアリールの限定されない例は、 N -オキシドピリジルである。

【0051】

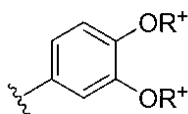
上に詳述されたように、幾つかの実施形態において、 R^+ （または本明細書においておよび本明細書のクレームにおいて同様に定義された他の可変項）の2個の独立の出現は、その介在する原子と一緒にあって、3～13員脂環式、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～12員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される単環式または二環式環を形成する。

【0052】

R^+ （または本明細書においておよび本明細書のクレームにおいて同様に定義された他の可変項）の2個の独立の出現が、その介在する原子と一緒にする場合に形成される例示の環は、a) 同一の原子に結合され、その原子と一緒にあって、環、例えば、 $N(R^+)_2$ を形成する R^+ （または本明細書においておよび本明細書のクレームにおいて同様に定義された他の可変項）の2個の独立の出現（この場合、 R^+ の両方の出現は窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成する）；およびb) 異なる原子に結合され、それらの原子両方と一緒にあって環を形成する R^+ （または本明細書においておよび本明細書のクレームにおいて同様に定義された他の可変項）の2個の独立の出現（例えば、フェニル基が

10

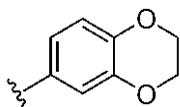
【化36】



20

の OR^+ の2個の出現で置換されている場合、 R^+ のこれらの2個の出現は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって縮合6員酸素含有環：

【化37】



30

を形成する)を含むがこれらに限定されない。 R^+ （または本明細書においておよび本明細書のクレームにおいて同様に定義された他の可変項）の2個の独立の出現が、それらの介在する原子（複数可）と一緒にする場合、様々な他の環（例えば、スピロおよび架橋環）を形成することができ、上に詳述された例は、限定するようには意図されないことが理解されよう。

【0053】

$R^{3'}$ または R^4 の2個の独立の出現がそれらの介在する原子（複数可）と一緒にする場合に形成される例示の環は、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、およびピロリジニルを含むがこれらに限定されない。

40

【0054】

R^7 、 R^{7a} 、または R^{7b} の2個の独立の出現がそれらの介在する原子と一緒にする場合に形成される例示の環は、テトラヒドロピラニルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルを含むがこれらに限定されない。

50

【0055】

R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 の2個の独立の出現が、それらの介在する原子と一緒にする場合に形成される例示の環は、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾチエニル、ジヒドロ、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、フタラジニル、イソクロマニル、イソチオクロマニル、イソインドリニル、およびベンゾイソチアゾリルを含むがこれらに限定されない。

【0056】

X_4 および X_5 、または X_6 および X_7 の2個の独立の出現がそれらの介在する原子（複数可）と一緒にする場合に形成される例示の環は、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル-2(3H)-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジニル-2(1H)-オン、1, 8-ナフチリジニル-2(1H)-オン、1H-ピリジル[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2(4H)-オン、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル-2(3H)-オン、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジル-2(3H)-オン、1, 2-ジヒドロピリジル[2, 3-b]ピラジン-3(4H)-オン、2H-ピリジル[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン、3, 4-ジヒドロピリジル[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、イミダゾピリジニル、およびテトラヒドロキナゾリニルを含むがこれらに限定されない。

【0057】

Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2個の独立の出現が、それらの介在する原子と一緒にする場合に形成される例示の環は、インドリル、インダゾリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、4H-チエノ[3, 2-b]ピロリル、5H-フロ[2, 3-b]ピロリル、5H-チエノ[2, 3-b]ピロリル、ピロロ[3, 4-b]ピロリル、ピロロ[3, 2-b]ピロリル、ピロロ[2, 3-b]ピロリル、ジヒドロピロロ[3, 2-b]ピロリル、ジヒドロピロロ[2, 3-b]ピロリル、5H-ピロロ[3, 2-d]オキサゾール、5H-ピロロ[3, 2-d]チアゾール、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリミジニルおよびピラゾロピリジニルを含むがこれらに限定されない。

【0058】

他に明示しない限り、本明細書において表された構造はまた、すべての構造の異性体形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何（または配座）異性体）、例えば、各不斉中心に対するRおよびS配置、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体を含むように意図される。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何（または配座）異性体の混合物は、本発明の範囲内である。他に明示しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体は、本発明の範囲内である。さらに、他に明示しない限り、本明細書において表された構造はまた、1個または複数の同位体に富む原子の存在においてのみ異なる化合物を含むように意図される。例えば、重水素または三重水素による水素の置換えまたは ^{13}C または ^{14}C に富む炭素による炭素の置換えがある本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、バイオアッセイの分析ツールまたはプローブとしての限定されない例として有用である。

【0059】

開示した化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、本発明は、対応する光学異性体を含まない阻害薬の1つの鏡像体、阻害剤のラセミ混合物、および対応する光学異性体と比較して1つの鏡像体に富む阻害薬のラセミ混合物をを包含することが理解されるべきである。混合物がその光学異性体に対して1つの鏡像体に富む場合、混合物は、例えば、少なくとも50%、75%、90%、95%、99%または99.5%の鏡像体過剰率を含む。

10

20

30

40

50

【0060】

本発明の鏡像体は、当業者に公知の方法によって、例えば、例えば結晶化によって分離することができるジアステレオ異性体の塩の形成；例えば、結晶化、ガスー液体または液体クロマトグラフィーによる分離することができるジアステレオ異性の誘導体または錯体の形成；鏡像体特異的試薬（例えば酵素エステル化）との1つの鏡像体の選択的反応；またはキラル環境、例えば、キラル担体、例えば不斉リガンドが結合したシリカ上、またはキラル溶媒の存在下の、ガスー液体または液体クロマトグラフィーによって分割することができる。所望の鏡像体が上記の分離法の1つによって別の化学物質に変換される場合、所望の鏡像異性体形態を遊離するためにさらなるステップが必要である。代替として、特定の鏡像体を、光学活性な試薬、基質、触媒または溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉転換によって1つの鏡像体を他方に変換することによって、合成することができる。

10

【0061】

開示した化合物が少なくとも2個のキラル中心を有する場合、本発明は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、他のジアステレオマー（複数可）に対して1つのジアステレオマーに富むジアステレオマーの混合物、および他のジアステレオマー対（複数可）に対して1つのジアステレオマー対に富むジアステレオマー対の混合物を包含する。混合物が、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して1つのジアステレオマーまたはジアステレオマー対に富む場合、混合物は、化合物の他方のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して、例えば、少なくとも50%、75%、90%、95%、99%または99.5%のモル過剰率で、表されたまたは参照されたジアステレオマーまたはジアステレオマー対に富む。

20

【0062】

ジアステレオ異性体対は、当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、各対内の個々の鏡像体は上記のように分離されてもよい。本明細書に開示した化合物の調製において使用される前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィーで分離するための特定の手順は、本明細書の実施例において提供される。

【0063】

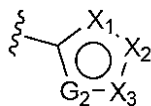
3. 例示化合物の記載：

30

【0064】

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I BまたはI B-aの化合物について、C Yは

【化38】



40

である。

【0065】

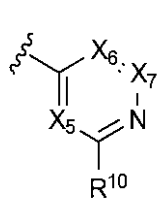
ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I BまたはI B-aの化合物について、X₁はNであり、G₂は-N(R³)-であり、X₂およびX₃はCHである。他のある特定の実施形態において、X₁およびX₂はNであり、G₂は-N(R³)-であり、X₃はCHである。他のある特定の実施形態において、X₃はNであり、G₂は-N(R³)-であり、X₁およびX₂はCHである。他のある特定の実施形態において、X₁はNであり、X₂はCHであり、X₃は-N(R³)-であり、G₂は=N-

【0066】

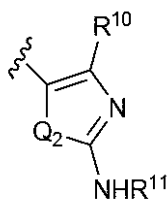
50

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I Bまたは I B-a の化合物について、H Yは以下から選択される：

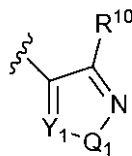
【化 3 9】



H,

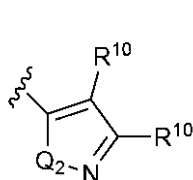


J,



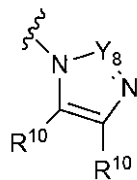
K,

10



L,

または M ;



20

式中、X₅、X₆ および X₇ の各出現は独立して -C R¹⁰ または N であるが、X₅、X₆ および X₇ の出現のうちの 2 個より多くが N であることはないことを条件とし；

Q₁ および Q₂ の各出現は独立して S、O または -N R⁵ であり；

Y₁ および Y₇ の各出現は独立して -C R¹⁰ または N であり；

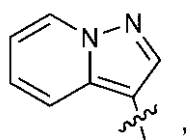
または、ここで、X₆ および X₇、もしくは Y₁ および Q₁ の隣接する 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された縮合基を形成する。

【0067】

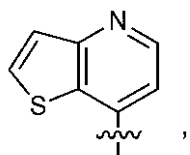
30

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I Bまたは I B-a の化合物について、H Yは以下から選択される：

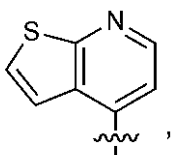
【化 4 0 - 1】



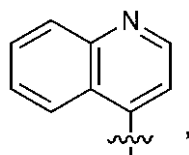
i



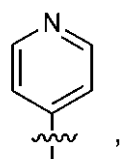
ii



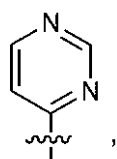
iii



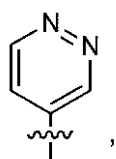
iv



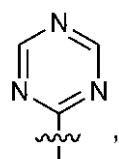
v



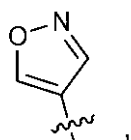
vi



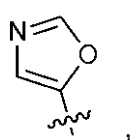
vii



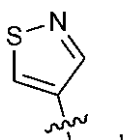
viii



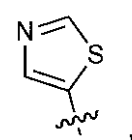
ix



x



xi

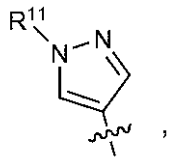


xii

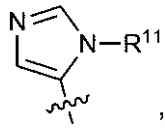
10

20

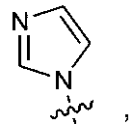
【化 4 0 - 2】



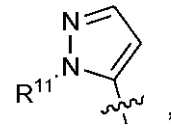
x i i i



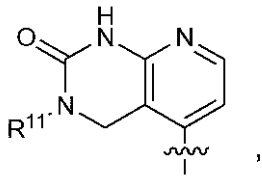
x i v



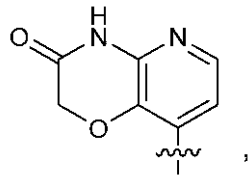
x v



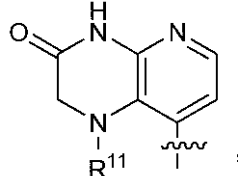
x v i



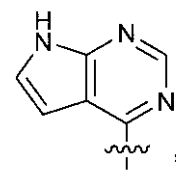
x v i i



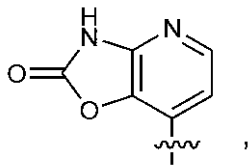
x v i i i



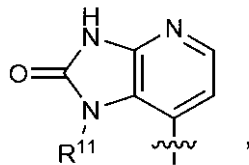
x i x



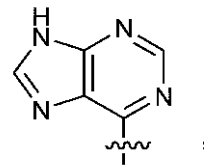
x x



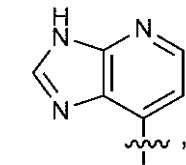
x x i



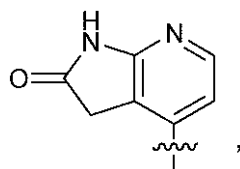
x x i i



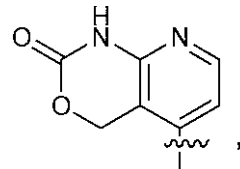
x x i i i



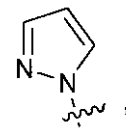
x x i v



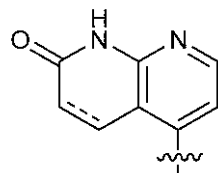
x x v



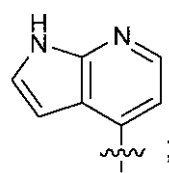
x x v i



x x v i i



x x v i i i



または x x i x

式中、各H Y基は、 R^{10} の1個または複数の出現で任意でさらに置換されており、x v i i i中の

【化 4 1】

=====

は単結合または二重結合を表す。

【0068】

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A - a、I BまたはI B - aの化合物について、H Yは以下から選択される。

10

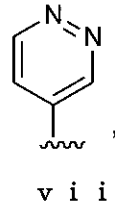
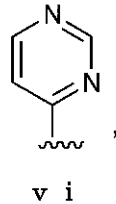
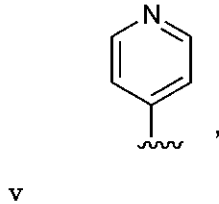
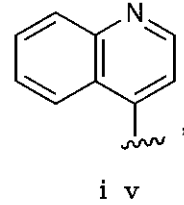
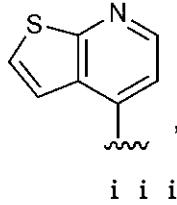
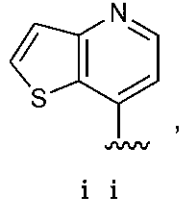
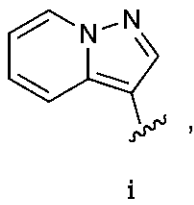
20

30

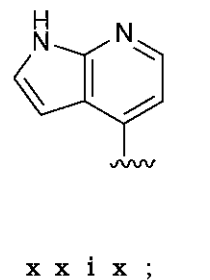
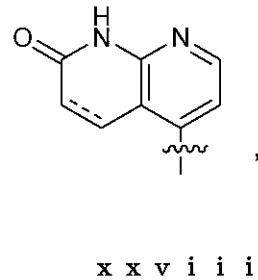
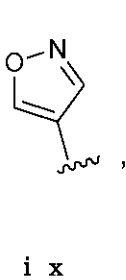
40

50

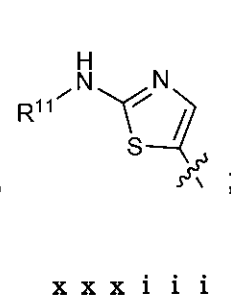
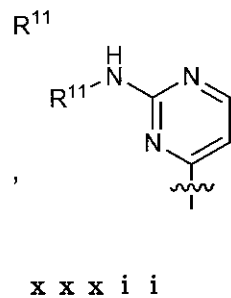
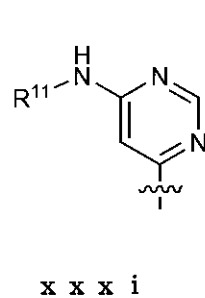
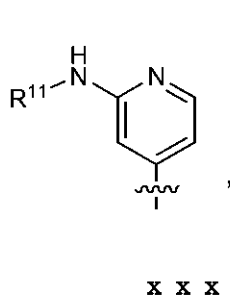
【化 4 2】



10



20



30

式中、各H Y基は、 R^{10} の1個または複数の出現で任意でさらに置換されており、x
v i i i 中の

【化 4 3】

40

は単結合または二重結合を表す。

【0069】

また他の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I BまたはI B-aの化合物につ
いて、 G_1 は $C(R^8)$ である。他方の実施形態において、 G_1 はCHである。

【0070】

さらに別の実施形態において、 G_1 はNである。

【0071】

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I BまたはI B-aの化合物につ
いて、Wは $-C(R^7)_2-$ であり、ここで式中、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7
の他方の出現は、水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR$

50

R^{7a} 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ であり；および、ここで、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現は独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、ここで、 R^{7b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された3～6員ヘテロ環式環を形成する。

【0072】

ある特定の実施形態において、一般式IA、IA-a、IBまたはIB-aの化合物について、Wは、 $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OR^{7a})-$ 、 $-NR^{7b}-$ または $-N(R^{7a})C(O)-$ であり、ここで式中、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

10

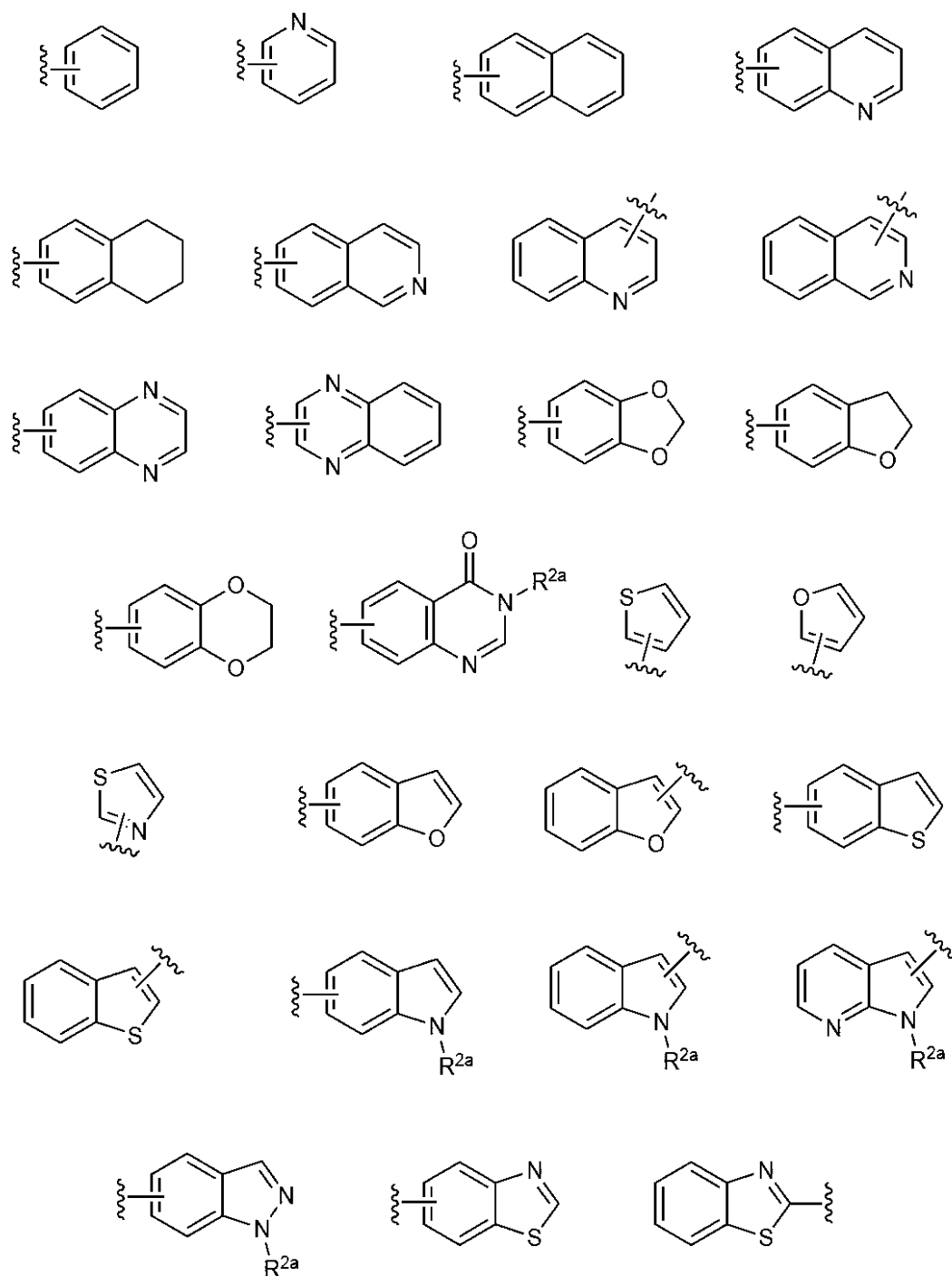
【0073】

ある特定の実施形態において、一般式IA、IA-a、IBまたはIB-aの化合物について、環Aは、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；nは0から3である。]

【0074】

他の実施形態において、環Aは以下から選択される基である：

【化 4 4】



10

20

30

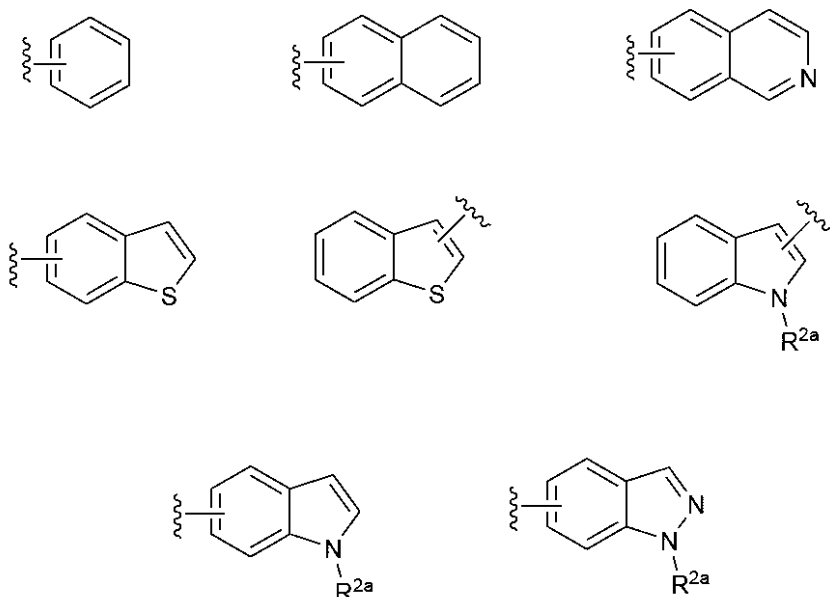
式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

40

【0075】

他のある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I B または I B-a の化合物について：、環 A は以下から選択される基である：

【化 4 5】



10

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

20

【0076】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

30

【0077】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は 0 である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0078】

ある特定の実施形態において、一般式 I A、I A-a、I B または I B-a の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

40

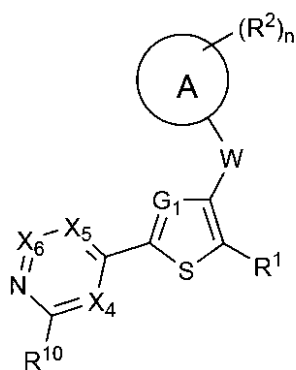
【0079】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0080】

さらに別の実施形態において、式 I I の構造を有する化合物が提供される：

【化 4 6】



I I

10

式中：

X_4 、 X_5 および X_6 はそれぞれ独立して $-CR^{10}$ または N であり、 X_4 、 X_5 および X_6 の出現のうちの 2 個より多くが N であることは条件とし；

または、 R^{10} 、 X_4 、 X_5 、および X_6 から選択される隣接する 2 個の基は、一緒になって 3～10 員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

20

【0081】

幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 X_4 、 X_5 または X_6 のうちの 1 つは N である。

【0082】

さらに別の実施形態において、式 I I の化合物について、 X_4 、 X_5 または X_6 のすべては CR^{10} である。

【0083】

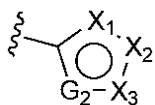
他の実施形態において、式 I I の化合物について、 R^{10} の各出現は、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-N(R^{11})COR^{10a}$ から独立して選択されるか、または、ここで、 R^{10} の 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒に、縮合した 5 または 6 員脂環式、4～10 員ヘテロシクリル、6～10 員アリールまたは 5～10 員ヘテロアリール環から選択される、任意で置換された基を形成し、ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール環は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する。

30

【0084】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、CY は、

【化 4 7】



40

である。

【0085】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 X_1 は N であり、 G_2 は $-N(R^{3'})-$ であり、 X_2 および X_3 は CH である。

【0086】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 X_1 および X_2 は N であり

50

、 G_2 は $-N(R^3)-$ であり、 X_3 は CH である。

【0087】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 X_3 は N であり、 G_2 は $-N(R^3)-$ であり、 X_1 および X_2 は CH である。

【0088】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 X_1 は N であり、 X_2 は CH であり、 X_3 は $-N(R^3)-$ であり、 G_2 は $=N-$ である。

【0089】

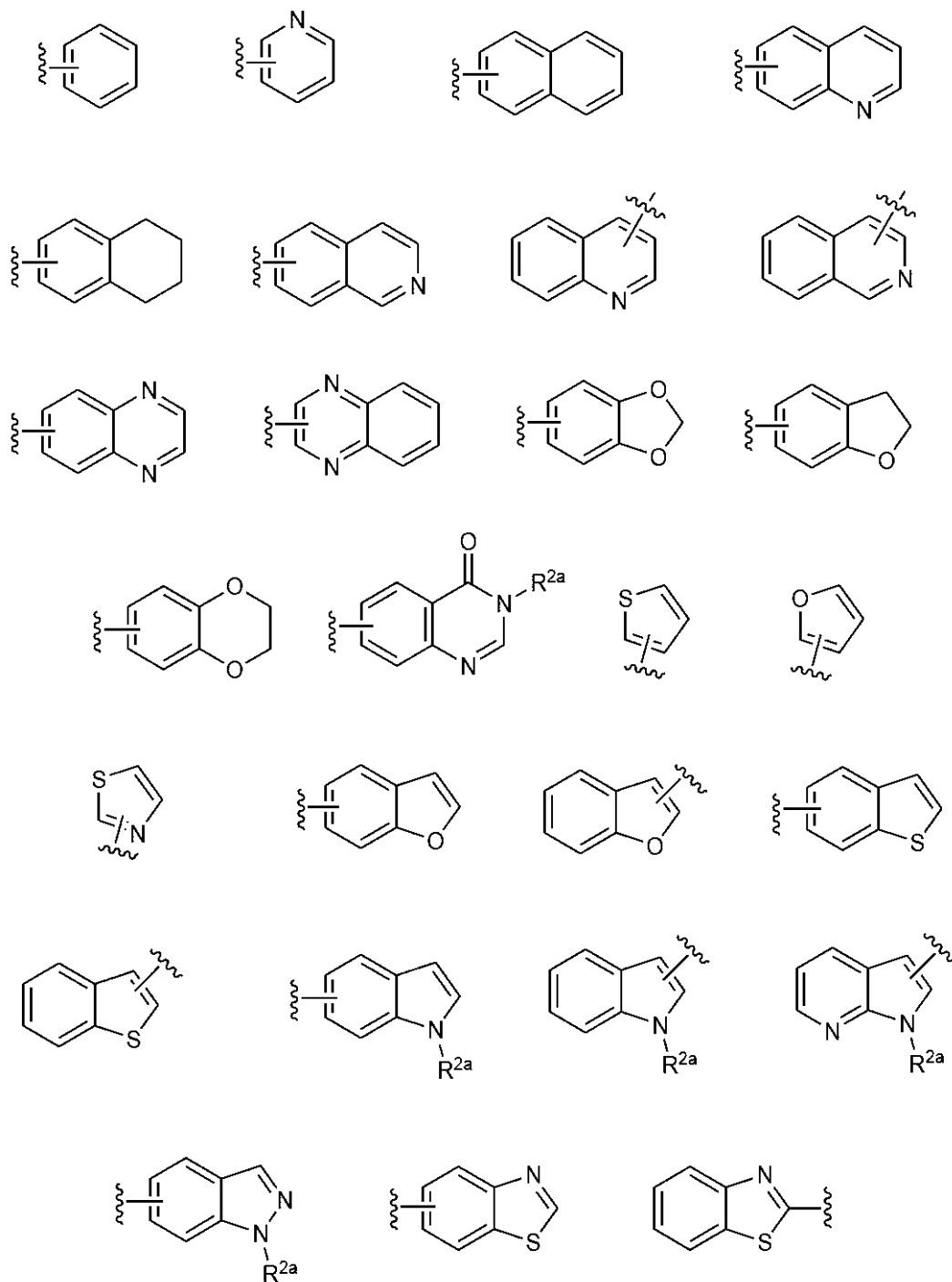
他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、環 A は、任意で置換された 6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり；
 n は 0 から 3 である。

10

【0090】

他の実施形態において、式 I I の化合物について、環 A は、以下から選択される基である：

【化 4 8】



10

20

30

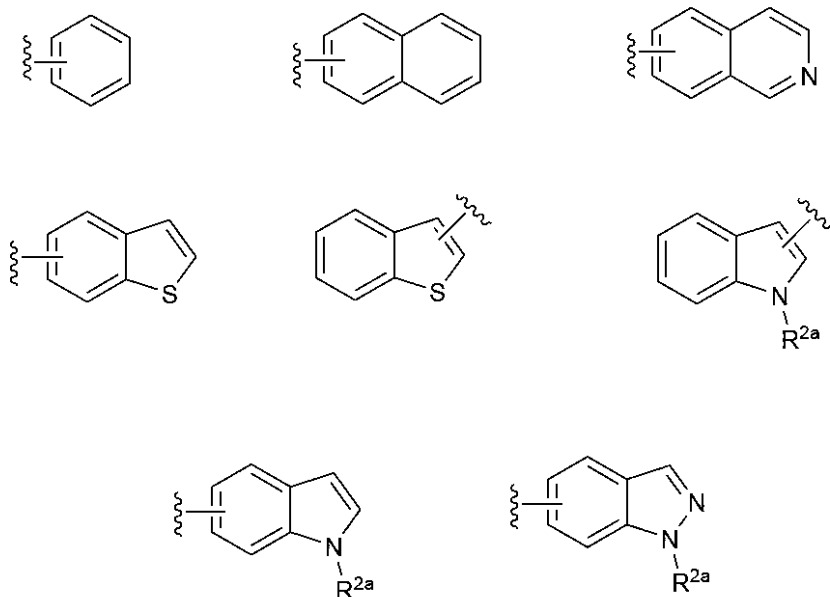
40

式中、環Aは、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0091】

他のある特定の実施形態において、一般式IIの化合物について、環Aは以下から選択される基である：

【化 4 9】



10

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

20

【0092】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は0から3である。

30

【0093】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は0である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。

【0094】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、環 A は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ の1～3個の独立の出現で任意で置換されたフェニル基であり； n は0から3である。

40

【0095】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。

【0096】

他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、 W は $-C(R^7)_2-$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7 の他方の出現は、水素、任意で置換された C_{1-4} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択され；ここで、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族

50

、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であり；または、ここで、 R^7 、 R^{7a} 、または R^{7b} のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒に、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；または R^{7a} および R^2 、または R^{7b} および R^2 のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

10

【0097】

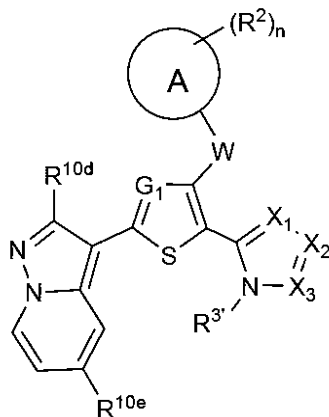
他の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物について、Wは、 $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(OR^{7a})-$ 、 $-NR^{7b}-$ 、または $-N(R^{7a})C(O)-$ であり、ここで、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であり； R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0098】

さらに別の実施形態において、式 I I I の構造を有する化合物が提供される：

【化50】

20



I I I

30

式中、 R^{10d} は、水素、または任意で置換された C_{1-4} アルキルであり、 R^{10e} は R^{10} である。

【0099】

他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、 R^{10e} は、 $-T_1-R^{10b}$ 、または水素である。

【0100】

さらに別の実施形態において、式 I I I の化合物について、 R^{10e} は、水素、 $-CH_2N(R^{11})_2$ 、または $-CH_2N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})_2$ であり、ここで、 R^{11} は、 $-C(O)R^{11a}$ であるか、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

40

【0101】

他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、 R^{11} は、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、 C_{1-6} 脂肪族基は、 $-(CH_2)_xR^{11b}$ または $-(CH_2)_xN(R^{11b})_2$ 、 $-(CH_2)_xN(R^{11b})C(O)R^{11b}$ 、または

50

— (CH₂)_x N (R^{1 1 b}) C (O) OR^{1 1 b}としてさらに定義され、ここで、R^{1 1 b}は水素であるか、またはC_{1 - 6}脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基であり；xは1から3である。

【0102】

他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、X₁はNであり、X₂およびX₃はCHである。

【0103】

10

他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、X₁およびX₂はNであり、X₃はCHである。

【0104】

他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、X₃はNであり、X₁およびX₂はCHである。

【0105】

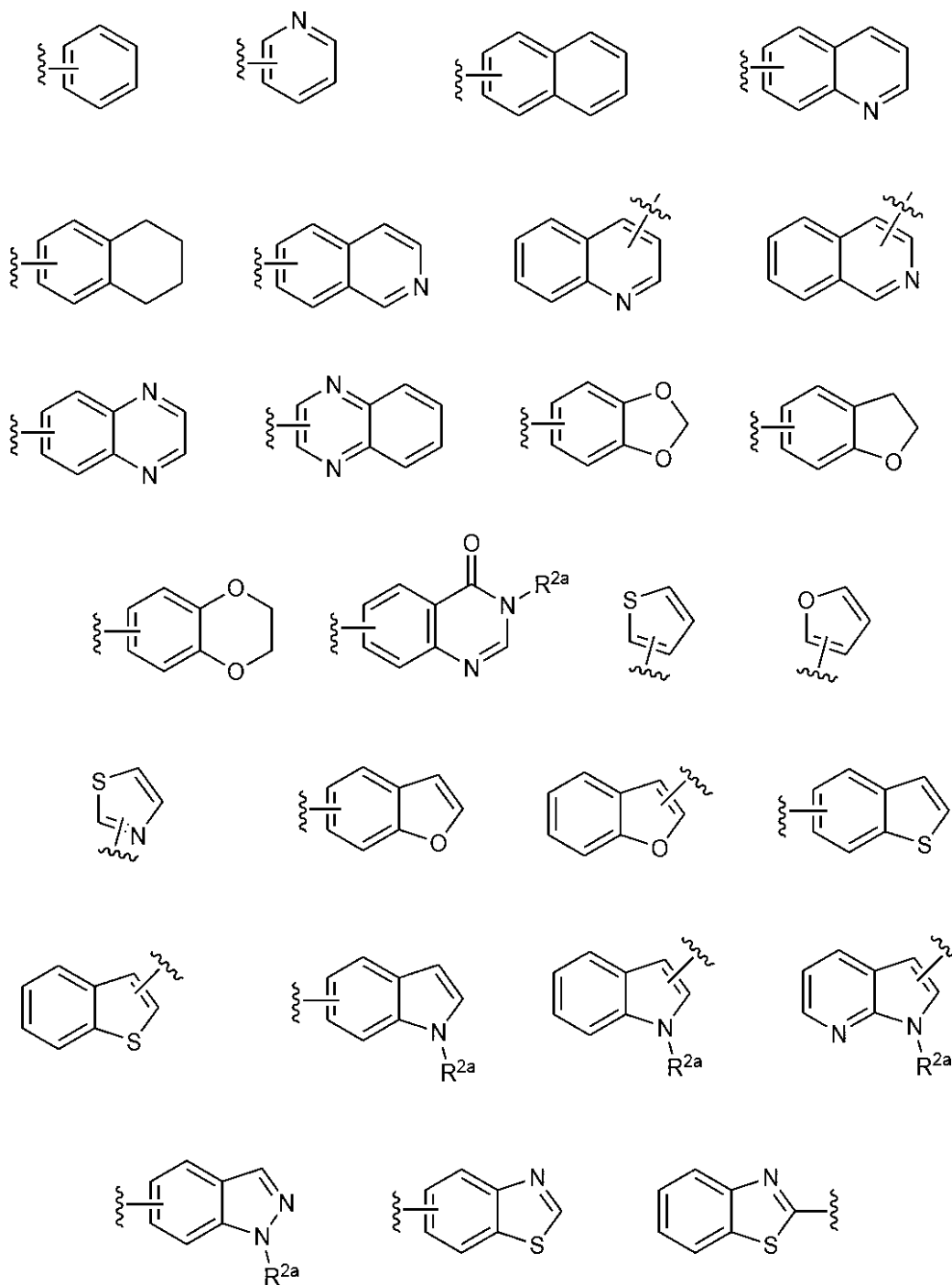
他の幾つかの実施形態において、式 I I I の化合物について、環Aは、任意で置換された6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；nは0から3である。

【0106】

20

他の実施形態において、環Aは以下から選択される基である

【化 5 1】



10

20

30

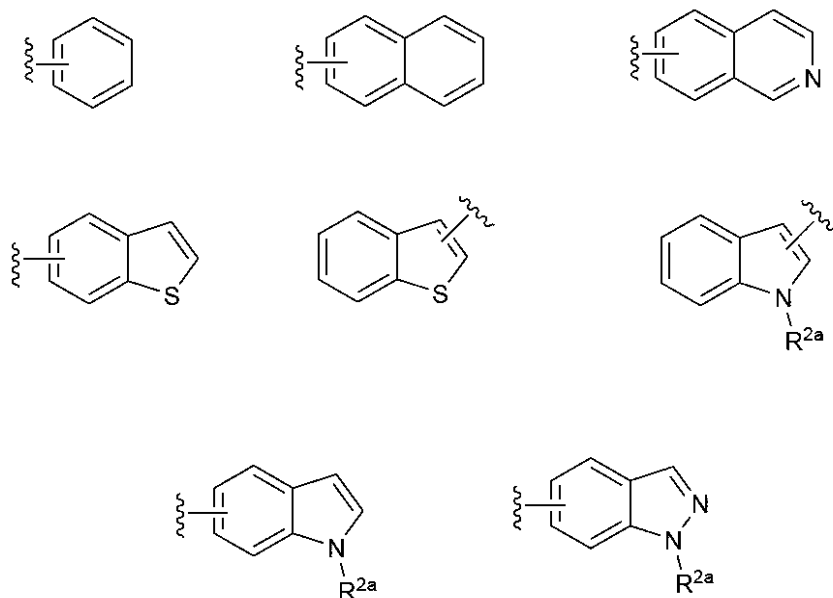
40

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0107】

他のある特定の実施形態において、一般式 III の化合物について、環 A は以下から選択される基である：

【化 5 2】



10

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。]

20

【0108】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

30

【0109】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は 0 である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0110】

他の幾つかの実施形態において、式 III の化合物について、環 A は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ の 1～3 個の独立の出現で任意で置換されたフェニル基であり； n は 0 から 3 である。

40

【0111】

他の幾つかの実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0112】

他の幾つかの実施形態において、式 III の化合物について、 W は $-C(R^7)_2-$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7 の他方の出現は、水素、任意で置換された C_{1-4} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、 $-OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、ハロ、または $-CN$ から選択され；ここで、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された

50

C₁ - 6 脂肪族であり；R^{7b}の各出現は、独立して水素、任意で置換されたC₁ - 6 脂肪族、-C(O)R^{7a}、または-S(O)₂R^{7a}であり；または、ここで、R⁷、R^{7a}またはR^{7b}のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；またはR^{7a}およびR²、またはR^{7b}およびR²のいずれか2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成する。

10

【0113】

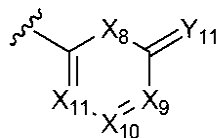
他の幾つかの実施形態において、式IIIの化合物について、Wは、-C(H)(N(R^{7b})₂)-、-CH₂-、-C(H)(OR^{7a})-、-NR^{7b}-、または-N(R^{7a})C(O)-であり、ここで、R^{7a}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁ - 6 脂肪族であり；R^{7b}の各出現は、独立して水素、または任意で置換されたC₁ - 6 脂肪族である。

【0114】

ある特定の実施形態において、一般式IA-a、IB-a、IA、IIまたはIIIの化合物について、CYは、

20

【化53】



である。

【0115】

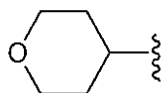
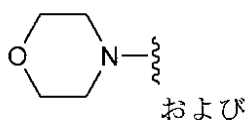
ある特定の実施形態において、一般式IA-a、IB-a、IA、IB、IIまたはIIIの化合物について、X₈およびX₁₁はNであり、X₉およびX₁₀はCR⁴であり、Y₁₁はOである。

30

【0116】

特定の実施形態において、一般式IA-a、IB-a、IA、IB、IIまたはIIIの化合物について、HYは、

【化54】



40

から選択され、式中、各HY基は、R¹⁴の1個または複数の出現で任意でさらに置換されている。

【0117】

また他の実施形態において、一般式IA-a、IB-a、IA、IB、IIまたはIIIの化合物について、G₁はNである。

【0118】

さらに別の実施形態において、一般式IA-a、IB-a、IA、IB、IIまたはIIIの化合物について、R¹は-C(O)OHである。

50

【0119】

他のある特定の実施形態において、一般式 I A - i - a、I B - i - a、I A - i、または I B - i の化合物について、 R^3 は H である。他のある特定の実施形態において、 R^3 は C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^3 は C_{1-4} アルキルである。特定の
実施形態において、 R^3 はメチルまたはエチルである。

【0120】

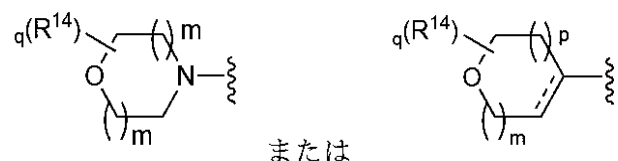
ある特定の実施形態において、一般式 I A - i - a、I B - i - a、I A - i または I B - i の化合物について、 G_1 は N である。他のある特定の実施形態において、 G_1 は C (R^8) である。ある特定の実施形態において、 G_1 は C (R^8) であり、 R^8 は -CN、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族である。ある特定の実施形態において、 R^8 は C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、または C_{2-4} アルキニルである。ある特定の
実施形態において、 R^8 は -CN または C_{2-4} アルキニルである。

10

【0121】

ある特定の実施形態において、一般式 I A - i - a、I B - i - a、I A - i または I B - i の化合物について、HY は、

【化55】



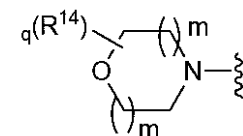
20

から選択される。

【0122】

ある特定の実施形態において、HY は

【化56】



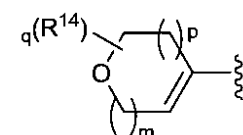
30

であり、式中、 m の各出現は 1 であり、 q は 0 または 1 である。ある特定の実施形態において、 q は 0 である。

【0123】

ある特定の実施形態において、HY は

【化57】



40

であり、式中、 m および p は 1 であり、 q は 0 または 1 である。ある特定の実施形態において、 q は 0 である。

【0124】

ある特定の実施形態において、一般式 I A - i - a、I B - i - a、I A - i または I B - i の化合物について、 W は $-C(R^7)_2-$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7 の他方の出現は水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、または F であり； R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であるか；または、ここで、 R^{7b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された 3~6

50

員ヘテロ環式環を形成し；ここで、 R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0125】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、 W は、 $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0126】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、 W は共有結合である。

10

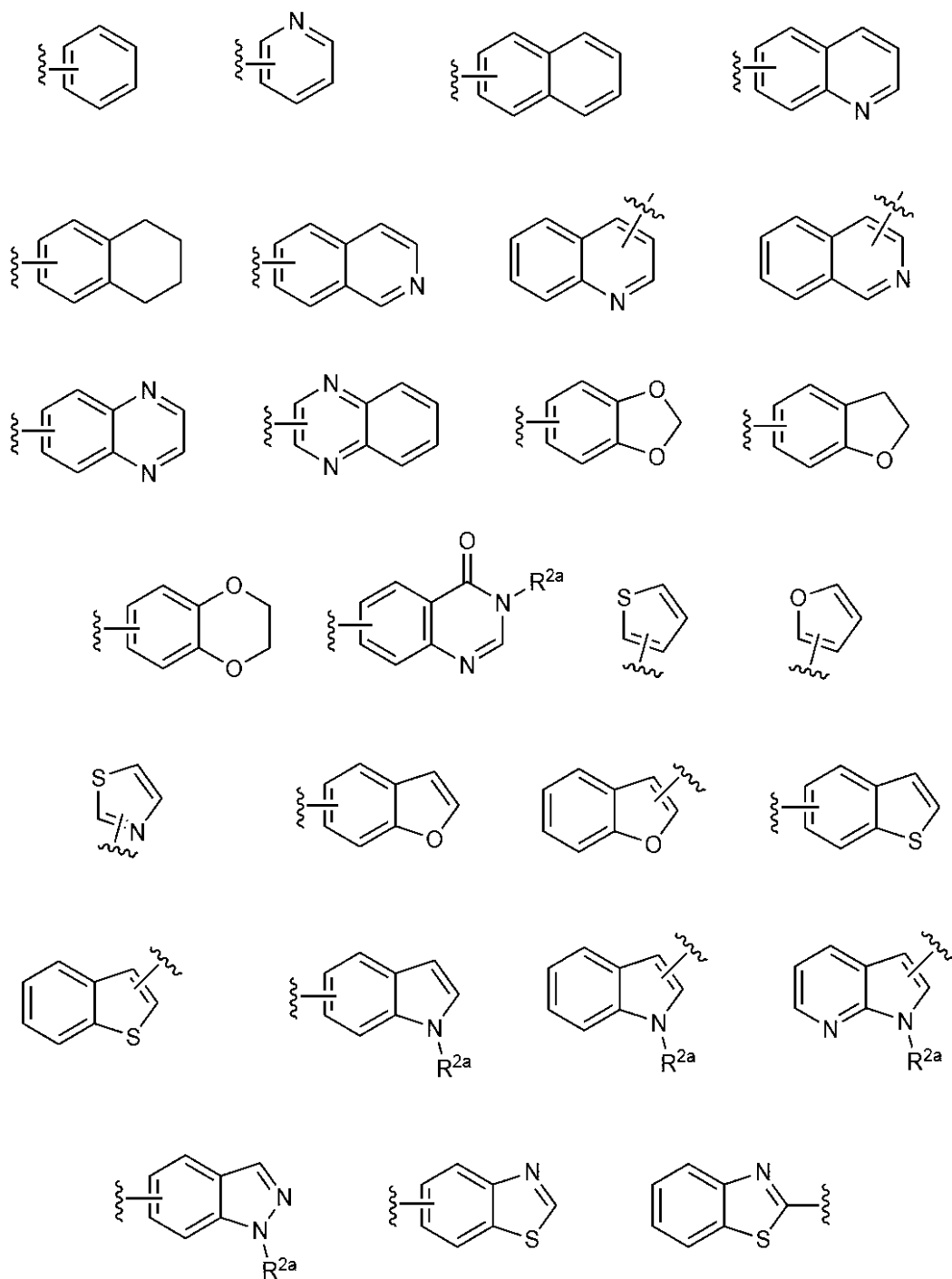
【0127】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A は、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり； n は0から3である。

【0128】

他の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ について、環 A の化合物は、以下から選択される基である：

【化 5 8】



10

20

30

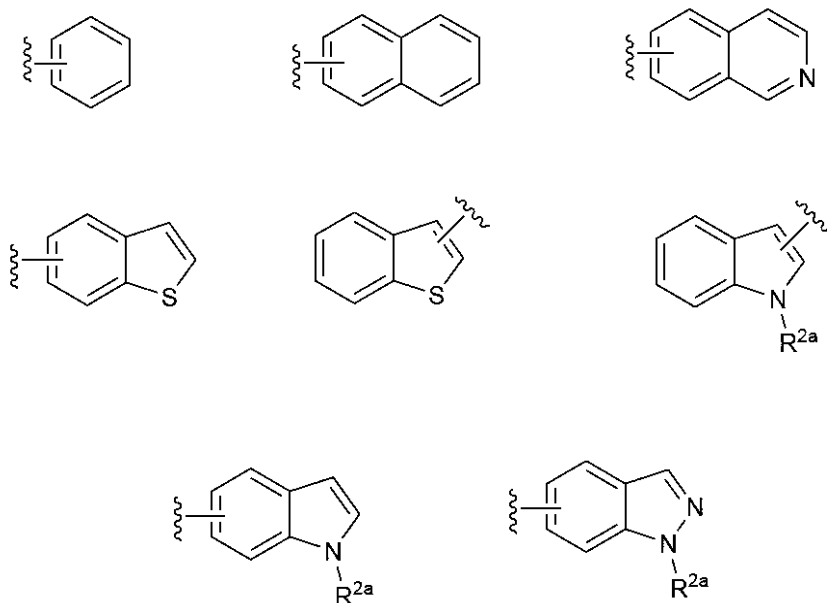
40

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0129】

他のある特定の実施形態において、一般式 IA-i-a、IB-i-a、IA-i または IB-i の化合物について、環 A は、以下から選択される基である：

【化 5 9】



10

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される任意で置換された基である。

20

【0130】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

30

【0131】

また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

【0132】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。まだ他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は 0 である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

40

【0133】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A は、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n は 0 から 3 であり、 W は $-C(H)(N(R^{7b}))_2-$ または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^{7b} の各出現は独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。ある特定の実施形態において、環 A は、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n は 0 から 3 であり、 W は $-CH_2-$ である。

50

【0134】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

【0135】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、または $-T_2-R^{12d}$ であり、 T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、 R^{12d} は $-N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒に、3～6 員の脂環式の環、6～10 員アリアル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリアルから選択される、任意で置換された基を形成し； n は 0 から 3 である。

【0136】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり； n は 0 から 3 である。ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり； n は 0 から 3 である。

【0137】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0138】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンまたは $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現はそれらが結合している原子と一緒に、3～6 員脂環式環、6～10 員アリアル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリアルから選択される任意で置換された基を形成し； n は 2 である。

【0139】

ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 1 であり、 R^2 はパラ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 2 であり、2 個の R^2 基はパラおよびメタ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 2 であり、2 個の R^2 基はオルト位およびメタ位、かつ互いに関しては、パラ位にある。

【0140】

ある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ジメチルアミノメチル) フェニルである。他のある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ピロリジン-1-イルメチル) フェニルである。

【0141】

ある特定の実施形態において、一般式 $IA-i-a$ 、 $IB-i-a$ 、 $IA-i$ または $IB-i$ の化合物について、環 A は 2-ナフチル基である。他のある特定の実施形態において、環 A は

10

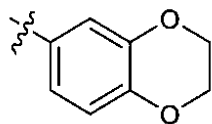
20

30

40

50

【化 6 0】



である。

【0142】

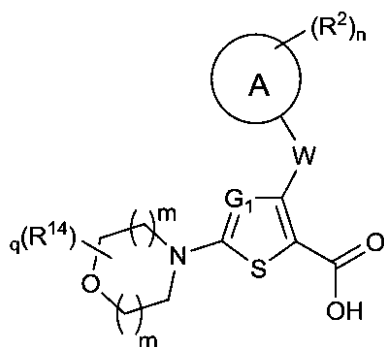
ある特定の実施形態において、一般式 I A - i - a、I B - i - a、I A - i または I B - i の化合物について、環 A は、3 ～ 10 員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態において、環 A は、N 結合の 3 -、4 -、5 -、6 -、または 7 つの員ヘテロシクリル環である。幾つかの実施形態において、環 A は 1 個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている。

10

【0143】

さらに別の実施形態において、式 I I - i の構造を有する化合物が提供される：

【化 6 1】



I I - i

20

式中、環 A、 G_1 、W、 R^2 、n、m、q および R^{1-4} は、上記および本明細書の部分集合において一般的に記載される化合物に対して定義される通りである。

30

【0144】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について：

a) G_1 が C - C N であり、H Y が非置換モルホリンであり、W が共有結合である場合、環 A は、非置換フェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - (トリフルオロメチル) フェニルまたは 3 - (アセチルアミノ) フェニル以外であり；

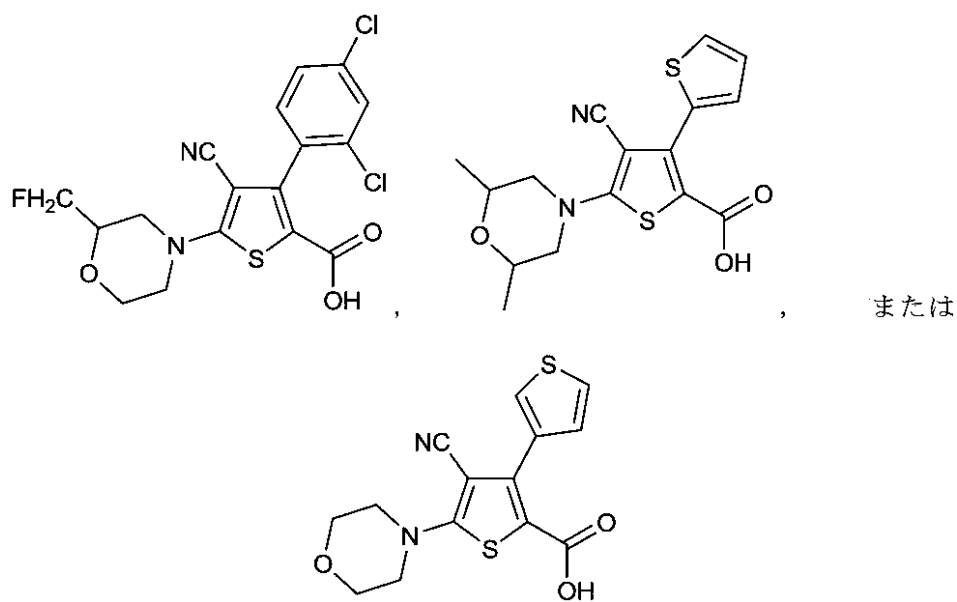
b) G_1 が N であり、H Y が非置換モルホリンであり、W が共有結合である場合、環 A は非置換フェニルまたは 2 - クロロフェニル以外であり；

40

および、

c) 化合物：

【化 6 2】



20

以外である。

【0145】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、W は $-C(R^7)_2-$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7 の他方の出現は、水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-N(R^{7b})_2$ 、または F であり；ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であるか；または、ここで、 R^{7b} の 2 個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換された 3～6 員ヘテロ環式環を形成し； R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0146】

30

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、W は $-C(H)(N(R^{7b})_2)-$ または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0147】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、W は共有結合である。

【0148】

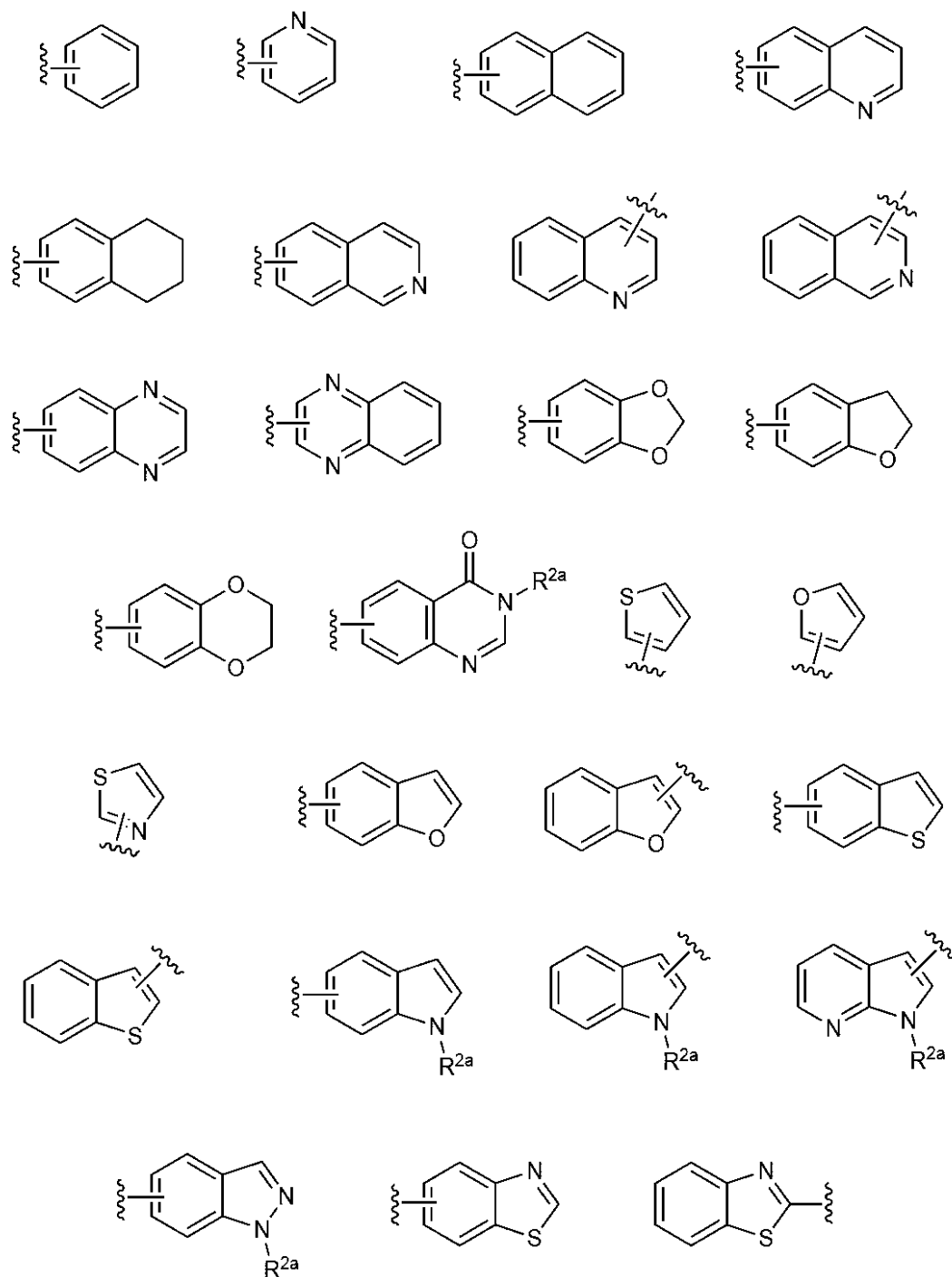
ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、環 A は、6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり；n は 0 から 3 である。

40

【0149】

他の実施形態において、環 A は以下から選択される基である：

【化 6 3】



10

20

30

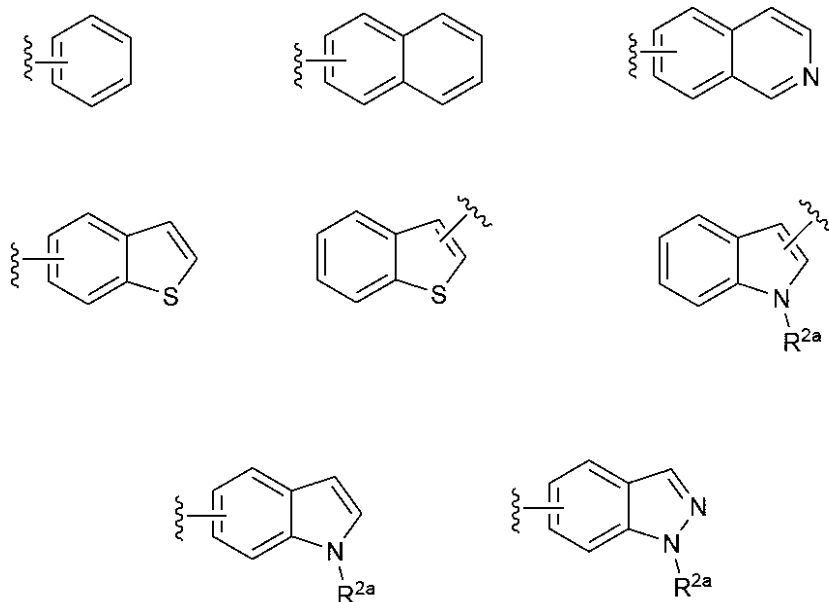
40

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0150】

他のある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、環 A は、 $\vdots$ から選択される基である：

【化 6 4】



10

20

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0151】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

30

【0152】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は 0 である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0153】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、環 A は、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n は 0 から 3 であり、 W は $-C(H)(N(R^{7b}))_2$ - または $-CH_2-$ であり、ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。ある特定の実施形態において、環 A は、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールであり； n は 0 から 3 であり、 W は $-CH_2-$ である。

40

【0154】

ある特定の実施形態において、一般式 I I i 化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の出現は各々独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

50

ルキル、または $-C(O)H$ であり； n は0から3である。

【0155】

ある特定の実施形態において、一般式 $II-i$ の化合物について、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、または $-T_2-R^{1,2d}$ であり、 T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、 $R^{1,2d}$ は $-N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；
 n は0から3である。

10

【0156】

ある特定の実施形態において、一般式 $II-i$ の化合物について、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり； n は0から3である。ある特定の実施形態において、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり； n は0から3である。

20

【0157】

さらに別の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。

【0158】

さらに別の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンまたは $-(CH_2)_N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか2個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～6員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し； n は2である。

30

【0159】

ある特定の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 n は1であり、 R^2 はパラ位にある。他のある特定の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 n は2であり、2個の R^2 基は、パラ位およびメタ位にある。他のある特定の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 n は2であり、2個の R^2 基は、オルト位およびメタ位にあり、かつ互いに関してパラ位にある。

【0160】

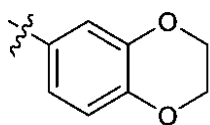
ある特定の実施形態において、環Aは2-クロロ-5-(ジメチルアミノメチル)フェニルである。他のある特定の実施形態において、環Aは2-クロロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルである。

40

【0161】

ある特定の実施形態において、一般式 $II-i$ の化合物について、環Aは2-ナフチル基である。他のある特定の実施形態において、環Aは

【化65】



である。

50

【0162】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、環 A は、3～10員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態において、環 A は、N 結合した3、4、5、6または7員ヘテロシクリル環である。幾つかの実施形態において、環 A は1個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている。

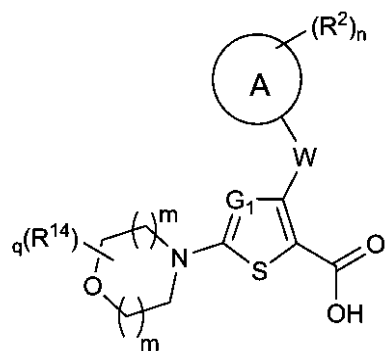
【0163】

ある特定の実施形態において、一般式 I I - i の化合物について、m の各出現は1であり、q は0である。

【0164】

さらに別の実施形態、において、式 I I - i の構造を有する化合物が提供される：

【化66】



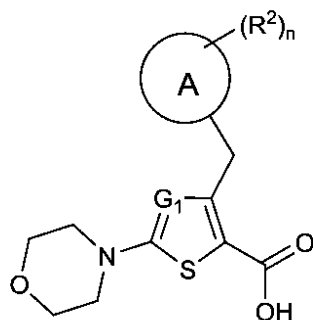
I I - i

式中、 G_1 は N または $-CR^8$ であり、 R^8 は $-CN$ であり；環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；n は0から3であり；W は、 $-C(R^7)_2-$ または $=O$ であり、ここで、 R^7 の一方の出現は水素であり、 R^7 の他方の出現は、水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{7a}$ 、 $-N(R^{7b})_2$ 、または F であり；ここで、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、任意で置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)R^{7a}$ 、または $-S(O)_2R^{7a}$ であるか；または、ここで、 R^{7b} の2個の出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意で置換された3～6員ヘテロ環式環を形成し； R^{7a} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0165】

さらに別の実施形態において、式 I I I - i の構造を有する化合物が提供される：

【化67】



I I I

式中、 G_1 はNまたは $-CR^8$ であり、 R^8 は $-CN$ であり；ここで、環A、 n および R^2 は、一般的におよび本明細書の部分集合において記載された化合物に対して定義された通りである。

【0166】

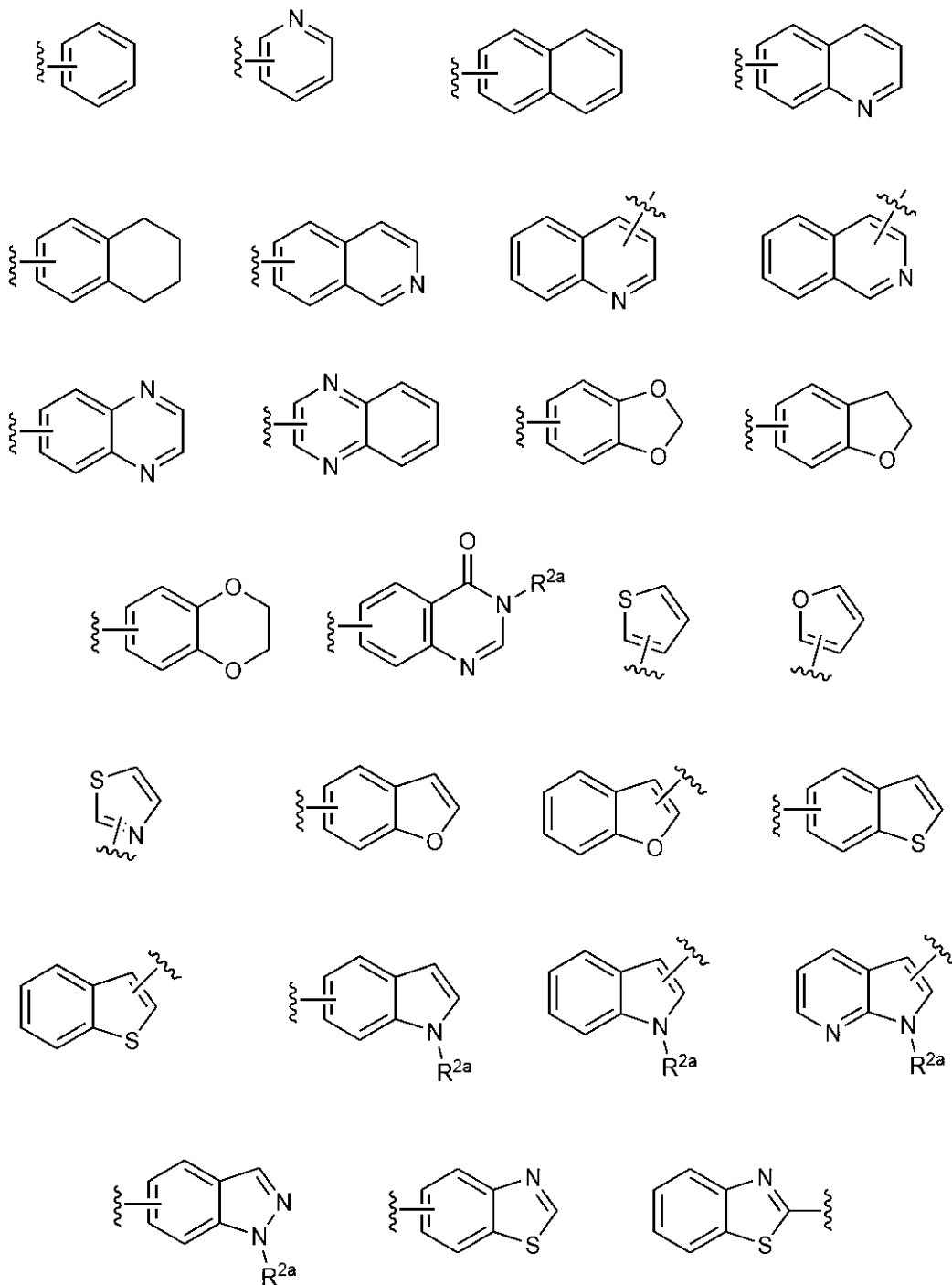
ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環Aは、6～10員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり； n は0から3である。

【0167】

他の実施形態において、環Aは以下から選択される基である：

10

【化68】



20

30

40

式中、環Aは R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は

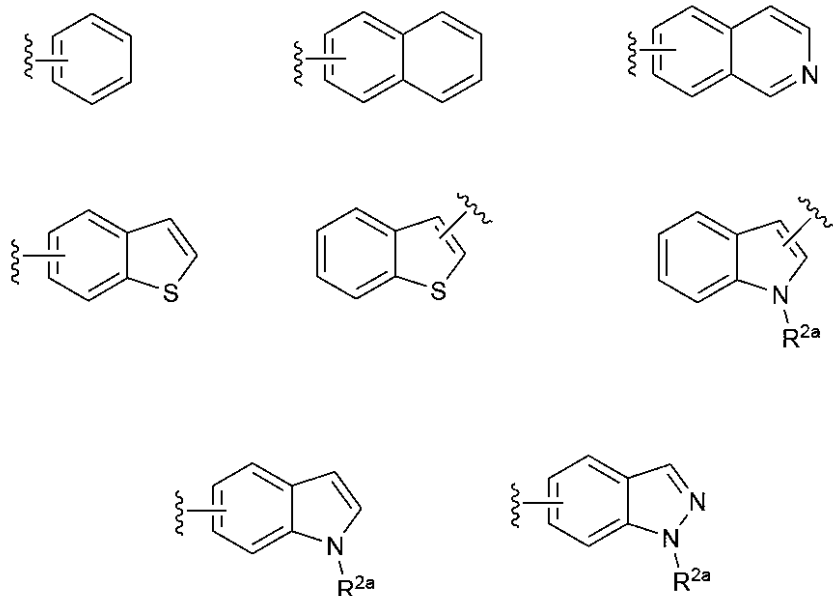
50

、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

【0168】

他のある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A は以下から選択される基である：

【化69】



10

20

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

30

【0169】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NH$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は0から3である。

【0170】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は0である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1から2である。

40

【0171】

ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は0から3である。

【0172】

50

ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、または $-T_2-R^{12d}$ であり、 T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、 R^{12d} は $-N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し； n は 0 から 3 である。

10

【0173】

ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり； n は 0 から 3 である。ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり； n は 0 から 3 である。

【0174】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

20

【0175】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンまたは $-(CH_2)N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリルまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し； n は 2 である。

【0176】

ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 1 であり、 R^2 はパラ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 2 であり、2 個の R^2 基は、パラ位およびメタ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 n は 2 であり、2 個の R^2 基は、オルト位およびメタ位にあり、かつ互いに関してパラ位にある。

30

【0177】

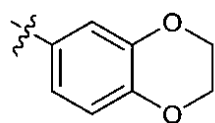
ある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ジメチルアミノメチル) フェニルである。他のある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ピロリジン-1-イルメチル) フェニルである。

【0178】

ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A は 2-ナフチル基である。他のある特定の実施形態において、環 A は

40

【化 70】



である。

【0179】

ある特定の実施形態において、一般式 I I I - i の化合物について、環 A は、3～10

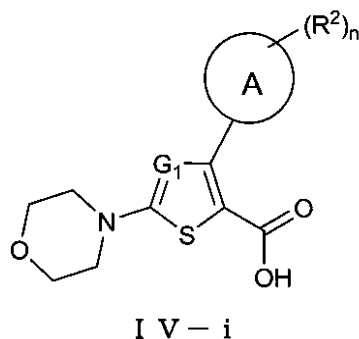
50

員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態において、環 A は、N 結合 3、4、5、6 または 7 員ヘテロシクリル環である。幾つかの実施形態において、環 A は、1 個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている。

【0180】

また他の実施形態において、式 IV-i の構造を有する化合物が提供される：

【化 7 1】



10

式中、環 A、 G_1 、n および R^2 は、本明細書の部分集合において一般的に上に記載された化合物に対して定義される通りである。

20

【0181】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について：

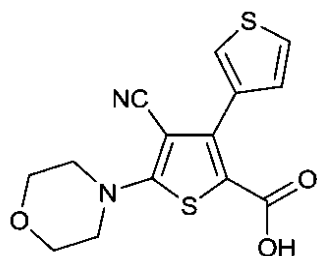
a) G_1 が C-CN である場合、環 A は、非置換フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、または 3-(アセチルアミノ)フェニル以外であり；

b) G_1 が N である場合、環 A は、非置換フェニルまたは 2-クロロフェニル以外であり；

30

c) 化合物は

【化 7 2】



40

以外である。

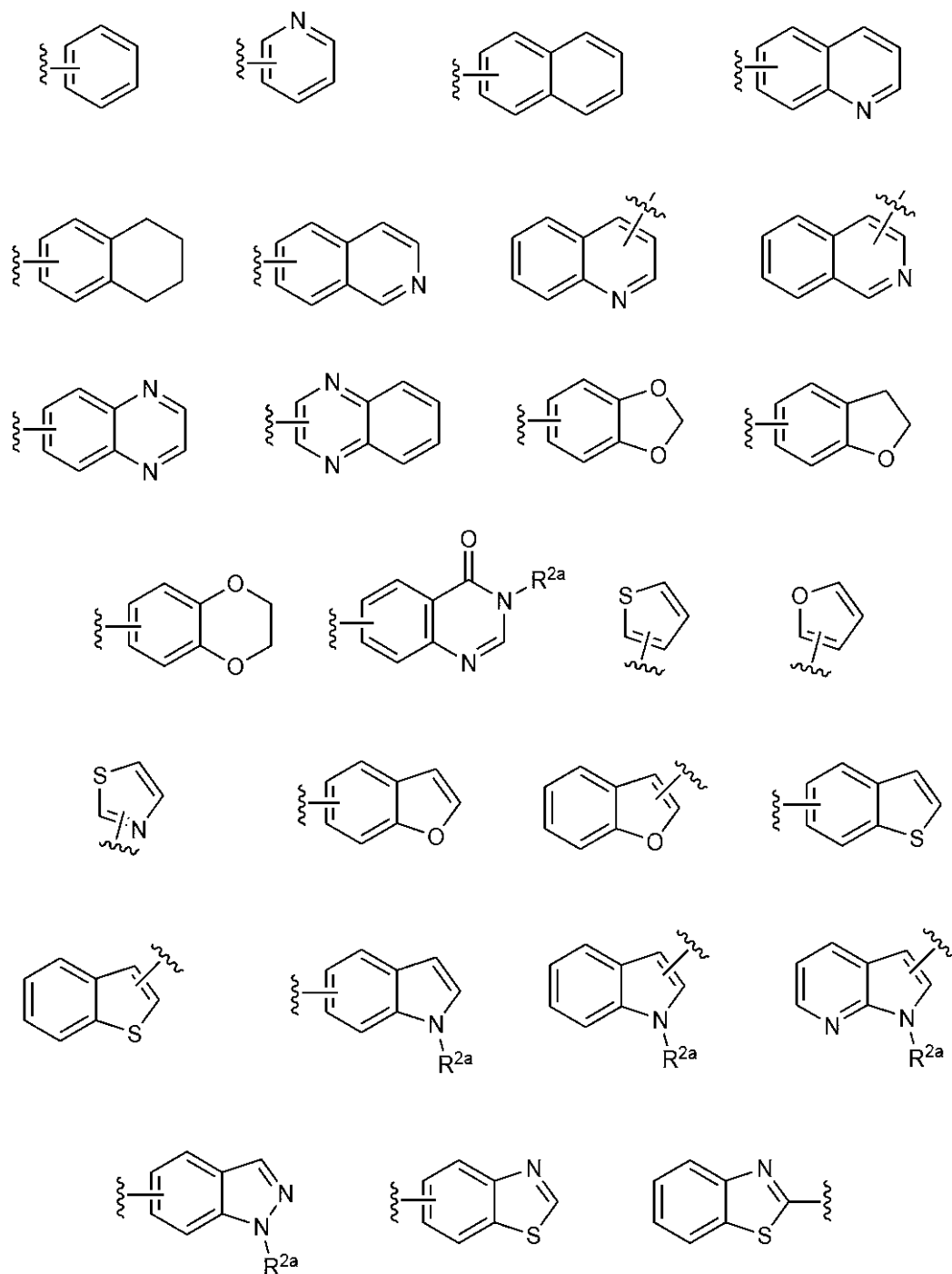
【0182】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A は、6～10 員アリールまたは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり；n は 0 から 3 である。

【0183】

他の実施形態において、環 A は以下から選択される基である：

【化 7 3】



10

20

30

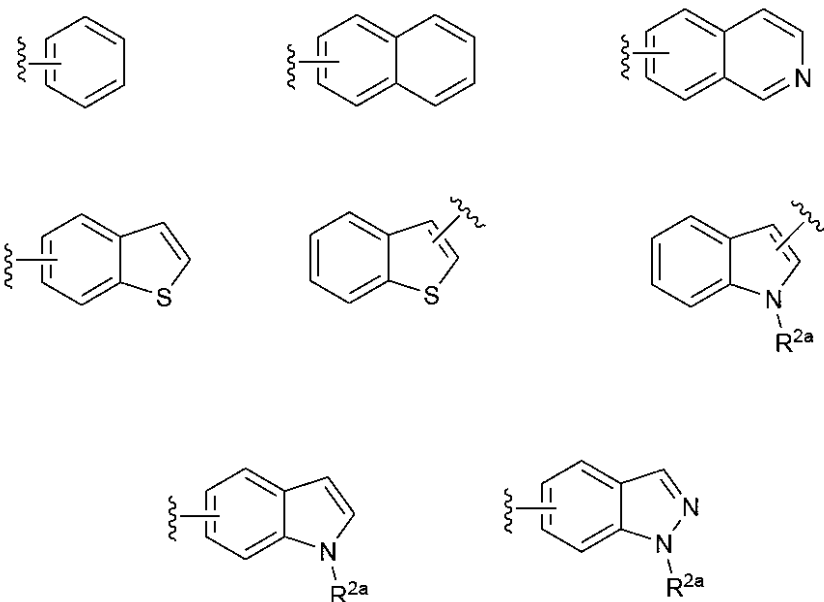
式中、環 A は、 R^{2a} の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

40

【0184】

他のある特定の実施形態において、一般式 VI-i の化合物について、環 A は、以下から選択される基である：

【化 7 4】



10

式中、環 A は、 R^2 の n 個の出現によって任意でさらに置換されており、ここで、 R^{2a} は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基である。

20

【0185】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NH$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

30

【0186】

さらに別の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。また他の実施形態において、環 A はナフチル基であり、 n は 0 である。また他の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は 1 から 2 である。

【0187】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり； n は 0 から 3 である。

40

【0188】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、または $-T_2-R^{12d}$ であり、 T_2 は、任意で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、 R^{12d} は $-N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒に、3～6員脂環式環、6～10員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6員ヘテロシクリ

50

ル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；n は 0 から 3 である。

【0189】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $-OC_{1-3}$ ハロアルキルであり；n は 0 から 3 である。ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCF_3$ であり；n は 0 から 3 である。

【0190】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、n は 1 から 2 である。

【0191】

さらに別の実施形態において、環 A はフェニル基であり、 R^2 はハロゲンまたは $-(CH_2)_n N(R^{7b})_2$ であり、 R^{7b} の各出現は、独立して水素、または任意で置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、または R^{7b} のいずれか 2 個の出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員脂環式環、6～10 員アリール、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員ヘテロシクリル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される、任意で置換された基を形成し；n は 2 である。

【0192】

ある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、n は 1 であり、 R^2 はパラ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、n は 2 であり、2 個の R^2 基は、パラ位およびメタ位にある。他のある特定の実施形態において、環 A はフェニル基であり、n は 2 であり、2 個の R^2 基は、オルト位およびメタ位にあり、かつ互いに関してパラ位にある。

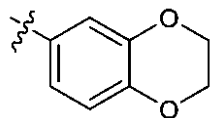
【0193】

ある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ジメチルアミノメチル) フェニルである。他のある特定の実施形態において、環 A は 2-クロロ-5 (ピロリジン-1-イルメチル) フェニルである。

【0194】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A は 2-ナフチル基である。他のある特定の実施形態において、環 A は

【化 75】



である。

【0195】

ある特定の実施形態において、一般式 IV-i の化合物について、環 A は、3～10 員脂環式、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態において、環 A は、N 結合 3、4、5、6 または 7 員ヘテロシクリル環である。幾つかの実施形態において、環 A は、1 個または複数の C_{1-3} アルキル基で置換されている。

【0196】

ある特定の実施形態において、一般式 IA-i または IB-i の化合物について、HY は、

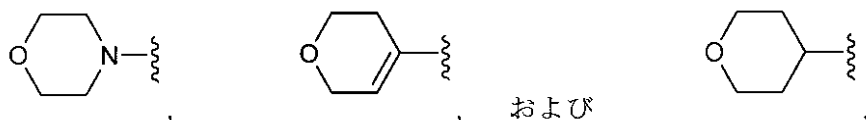
10

20

30

40

【化 76】



から選択され、式中、各H Y基は、 R^{1-4} の1個または複数の出現で任意でさらに置換されている。

【0197】

10

また他の実施形態において、一般式 I A - i または I B - i の化合物について、 G_1 はNである。

【0198】

4. 使用、製剤および投与

【0199】

上で論じたように、本発明は、P I 3 K 酵素の阻害薬として有用な化合物を提供し、したがって、本化合物は、P I 3 K によって媒介される腫瘍および／または癌細胞成長などの、増殖性、炎症性または心血管障害を治療するのに有用である。特に、本化合物は、肺および気管支、前立腺、乳房、膵臓、結腸および直腸 (r e c u m)、甲状腺、肝臓および肝内胆管、肝細胞、胃、神経膠腫／神経膠芽細胞腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓、および腎盤、膀胱、子宮 (u t e r i n g) 体部、子宮頸部、卵巣、多発性骨髄腫、食道、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳、口腔、および咽頭、小腸、非ホジキンリンパ腫、および絨毛大腸腺腫を含むがこれらに限定されない対象の癌の治療に有用である。

20

【0200】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸部癌、膵癌、食道癌、前立腺癌、脳腫瘍、または卵巣癌の治療に適切である。

【0201】

他の実施形態において、本発明の化合物は、アレルギー／アナフィラキシー、急性慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫障害、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全を含むがこれらに限定されない炎症性および心血管障害の治療に適切である。

30

【0202】

したがって、本発明の別の態様において、本明細書において記載される化合物のいずれかを含み、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを任意で含む医薬品組成物が提供される。ある特定の実施形態において、これらの組成物は、1個または複数の追加の治療剤を任意でさらに含む。

【0203】

また、本発明の特定の化合物は、治療用に遊離形で、または適宜、その薬学的に許容される誘導体として存在することができることが理解されよう。本発明によると、薬学的に許容される誘導体は、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または必要とする患者に投与すると直接または間接に、それ以外で本明細書において記載される化合物、またはその代謝物質もしくは残基を与えることができる他の任意の付加物もしくは誘導体を含むが、これらに限定されない。

40

【0204】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医療判断の範囲内であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接する使用に対して適切であり、妥当な利益／リスク比と釣合っている塩を指す。「薬学的に許容される塩」とは、レシピエントに投与すると、直接または間接いずれかで、本発明の化合物、またはその阻害活性代謝物または残基を与えることができる、

50

本発明の化合物の任意の無毒な塩またはエステルの塩を意味する。本明細書において使用される場合、「阻害活性代謝物またはその残基」という用語は、その代謝物質または残基もまた P I 3 K の阻害薬であることを意味する。

【0205】

薬学的に許容される塩は当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照によって本明細書において組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒な酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と、または、イオン交換などの当業界で使用される他の方法の使用によって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホナート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。好適な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。本発明はまた、本明細書において開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水溶性もしくは油溶性または分散性の生成物は、そのような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適宜、ハライド、ヒドロキシド、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成された無毒なアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミン陽イオンを含む。

【0206】

上記のように、本発明の薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルをさらに含み、これらには、本明細書において使用される場合、あらゆる溶媒、希釈剤または他の液状ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などが、所望される特定の剤形に適するように含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に許容される組成物を製剤化するのに使用される様々な担体、およびその調製のための公知の技法を開示している。何らかの望ましくない生物学的作用を生ずること、またはそうでなければ薬学的に許容される組成物の他の成分（複数可）と有害な相互作用をすることによるなどのように、通常の担体媒体が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は本発明の範囲内であると企図されている。薬学的に許容される担体として機能し得る物質の幾つかの例は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリ

ドン、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびバレイショデンプンなどのデンプン；カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐薬用ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油などの油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油；グリコール（プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液を含むがこれらに限定されず、さらにはラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒な適合性滑沢剤、ならびに着色剤、解除剤、被覆剤、甘味剤、調味料および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、製剤者の判断に従って組成物中に存在してもよい。

10

【0207】

また別の態様において、有効量の化合物または医薬品組成物をその必要のある対象に投与することを含む、増殖性、炎症性または心血管の障害を治療する方法が提供される。本発明のある特定の実施形態において、「有効量」の化合物または医薬品組成物は、増殖性、炎症性または心血管の障害の治療に対して有効なその量、または癌の治療に対して有効なその量である。他の実施形態において、「有効量」の化合物は、PI3Kの結合を阻害し、それによって結果として生じるシグナル伝達カスケード（これは、成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン／トレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体およびリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常活性をもたらす）を遮断する量である。

20

【0208】

本発明の方法による化合物および組成物は、疾患の治療に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および健康状態、感染症の重症度、特定の薬剤、投与様式などに応じて対象毎に変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与のしやすさおよび投薬量の均等性のために投薬量単位形において製剤化される。「投薬量単位形」という表現は、本明細書において使用される場合、治療される患者に好適な薬剤の物理的に離散的な単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の日々の使用の合計は、健全な医療的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物体のための特定の効果量レベルは、治療されている疾患およびその疾患の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成；患者の年齢、体重、健康状態、性別および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医療の分野において周知の類似因子を含む様々な要因に依存する。本明細書において使用される「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

30

【0209】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている感染症の重症度に応じて、経口、直腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏剤、または滴下によってのよう）に）、口腔（buccally）経口または鼻内噴霧としてなどで、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり1または複数回、1日当たり対象体重の、約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬量レベルで経口的にまたは非経口的に投与することができる。

40

【0210】

経口投与のための液状の剤形は、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むがこれらに限定されない。活性化化合物に加えて、液状の剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水また

50

は他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステルおよびその混合物などの可溶化剤および乳化剤、などを含んでいてもよい。不活性の希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、調味料、芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

【0211】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液のような無毒な非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液または乳剤であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張食塩水が挙げられる。さらに、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来通りに用いられる。この目的のために、合成モノーまたはジグリセリドを含む、何らかの緩和な不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【0212】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターに通して濾過することによって、または使用前に滅菌水または他の無菌の注射可能な媒体に溶解または分散することができる無菌の固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって殺菌することができる。

【0213】

本発明の化合物の効果を延ばすために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが多くの場合望ましい。これは、不十分な水溶解度を有する結晶性か非晶質物質の液状の懸濁液の使用によって達成することができる。その場合、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は次いで、結晶のサイズおよび結晶形に依存し得る。代替として、非経口的に投与された化合物形態の遅延吸収は、油性ビヒクルに化合物を溶解または懸濁することにより達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。化合物のポリマーに対する比率および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。デポー注射可能な製剤はまた、リポソームまたは体内組織と適合するマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することにより調製される。

【0214】

直腸または膣の投与のための組成物は、好ましくは、常温で固体であるが体温で液体であり、そのため、直腸または膣腔で溶融して活性化合物を放出する、適切な非刺激性の賦形剤もしくは担体（カカオ脂、ポリエチレングリコールなど）または坐薬ワックスと、本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

【0215】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性の、薬学的に許容される賦形剤または担体、および/または、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセリンなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、

セチルアルコールおよびグリセロール・モノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、および i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形がまた緩衝剤を含んでいてもよい。

【0216】

同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングなどの被覆および外皮ならびに医薬品製剤分野において周知の他の被覆を用いて調製することができる。それらは、任意で乳白剤を含んでもよく、また活性成分（複数可）のみを、または優先的に腸管のある部分で、任意で遅延して放出する組成物であってもよい。使用することができる組成物を包埋する例は、高分子物質およびワックスを含む。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレン（polyethylene）グリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。

【0217】

活性化化合物はまた、上に示される1種または複数の賦形剤を用いてマイクロカプセル化した形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御被覆などの被覆および外皮、ならびに医薬品製剤分野において周知の他の被覆を用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性化化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性な希釈剤と混合されてもよい。そのような剤形はまた、普通の慣習のように、不活性の希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤および他の錠剤化助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形がまた緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意で乳白剤を含んでもよく、また活性成分（複数可）のみを、または優先的に腸管のある部分で、任意で遅延して放出する組成物であってもよい。使用することができる組成物を包埋する例は、高分子物質およびワックスを含む。

【0218】

本発明の化合物の局所用または経皮的な投与のための剤形は、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液、スプレー剤、吸入剤または貼付剤を含む。活性成分は、薬学的に許容される担体、および要求され得る何らかの必要な防腐剤または緩衝剤と無菌条件下に混合される。眼科製剤、点耳液、および目薬もまた、本発明の範囲内として企図されている。さらに、本発明は、経皮的な貼付剤の使用を企図し、これは、身体への化合物の制御送達を提供する追加の利点を有する。そのような剤形は、適当な媒質に化合物の溶解または分配することにより製造することができる。吸収促進剤もまた、皮膚を横切る化合物の流入を高めるために使用することができる。この速度は、速度制御膜を設けるによる、またはポリマーマトリクスまたはゲル中に化合物を分散させることによるいずれかで制御することができる。

【0219】

1種または複数の本発明の化合物が、障害、疾患または徴候を治療するために単独療法を適用において使用されていてもよいが、これらはまた、本発明の化合物または組成物（治療剤）の使用が、同一のおよび／または他の種類の障害、症候および疾患を治療するための1種または複数の他の治療剤の使用と組み合わせる、組み合わせ療法において使用されてもよい。組み合わせ療法は、治療剤の投与を同時にまたは順次含む。代替として、治療剤は、患者に投与される1つの組成物へ組み合わせてもよい。

【0220】

一実施形態において、本発明の化合物は、PI3Kの他の阻害薬またはmTORなどの他の阻害薬などの他の治療剤と組み合わせ使用される。幾つかの実施形態において、本

10

20

30

40

50

発明の化合物は、細胞毒性薬、放射線療法、および免疫療法からなる群から選択される治療剤と組み合わせて投与される。他の組み合わせが試みられてもよいが、それも本発明の範囲内であることが理解される。

【0221】

本発明の別の態様は、生物試料または患者におけるPI3K活性の阻害に関し、その方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与すること、または前記生物学的試料と接触させることを含む。本明細書において使用される用語「生物試料」は、一般にインビボ、インビトロおよび生体外材料を含み、また、限定されないが、細胞培養物、またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出物を含む。

10

【0222】

本発明のなお別の態様は、PI3Kキナーゼが役割を果たす障害、症候および疾患を治療するために、本発明の医薬品化合物、組成物および／またはその塩が、薬学的に許容される担体と組み合わせて使用される、単一包装に別個の容器を含むキットを提供することである。

実験手順

【0223】

I-A. ある特定の例示化合物の調製：化合物1から92（以下の表1に示される）は以下に直接記載される一般法および特定の例を使用して調製した。

【0224】

20

1. 一般合成法および中間体：

【0225】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法によって、ならびに／または以下に示されるスキームおよびそれに続く合成例を参照することによって調製することができる。例示の合成経路は、下記のスキーム1～52、および実施例に述べる。

【0226】

以下に規定される方法において、Xはハロゲン（Br、IまたはCl）を表し、Pは、HY自体、または一般に公知の方法を適用することによりHYに変換可能な置換基であり、R^Aは環Aを表し、W^Rは、W-R^A自体、または一般に公知の方法を適用することによりWR^Aに変換可能な置換基であり、W^Lは、R^A自体、またはR^Aに連結したWリンカーの一部であり、Qは、R¹自体、または一般に公知の方法を適用することによりR¹に変換可能な置換基である。

30

【0227】

以下に述べる反応のための溶媒の例は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、フェノールなどのアルコール、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DMEなどのエーテル、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、水またはその混合溶媒などを含むがこれらに限定されない。

40

【0228】

当業者は、溶媒、試薬、触媒、反応温度および時間の変形を含む反応条件において、多数の変形が、記載された各反応に対して可能であることを認識するであろう。また、合成ステップの順序および代替合成経路の変形も可能である。

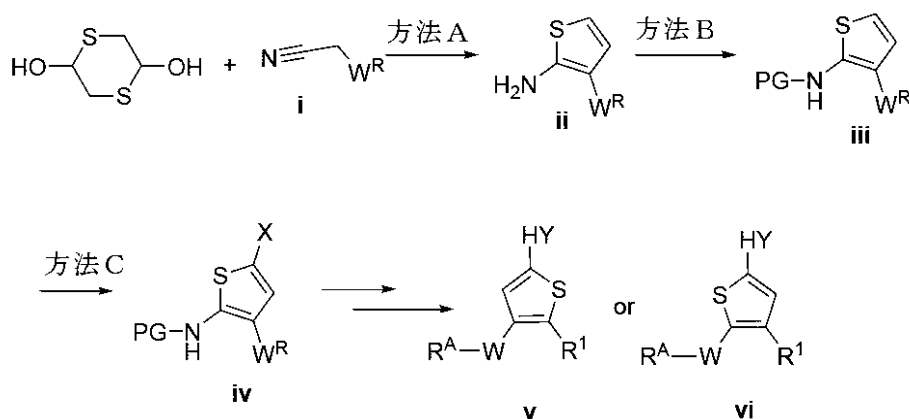
【0229】

多くの事例において、合成は、目標化合物を調製するために市販のチオフエン／チアゾール類似体から開始することができる。幾つかの事例において、特に官能化チオフエン／チアゾール類似体は、スキーム1～4に記載される手順によって調製することができる。

【0230】

50

スキーム 1：2-アミノチオフエンの合成の一般法
【化 77】



10

【0231】

スキーム 1 は、式 v の化合物を調製する手順を示す。ニトリル i の 2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ジチアンとの縮合は、報告された手順を使用して達成することができる (C. E. Stephens et al. Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 1123-1132、方法 A)。次いで、アミノチオフエン ii は、好適な保護基、例えば Boc で標準条件 (Boc 無水物、DMA P、ジオキサン (方法 B)) を使用して保護することができる。保護されたチオフエン iii のハロゲン化は、適切な試薬、例えば DCM 中の NBS を使用して達成され、式 iv (方法 C) のハライドを得ることができ、これは、以下に記載される一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって式 v の化合物に変換することができる。

20

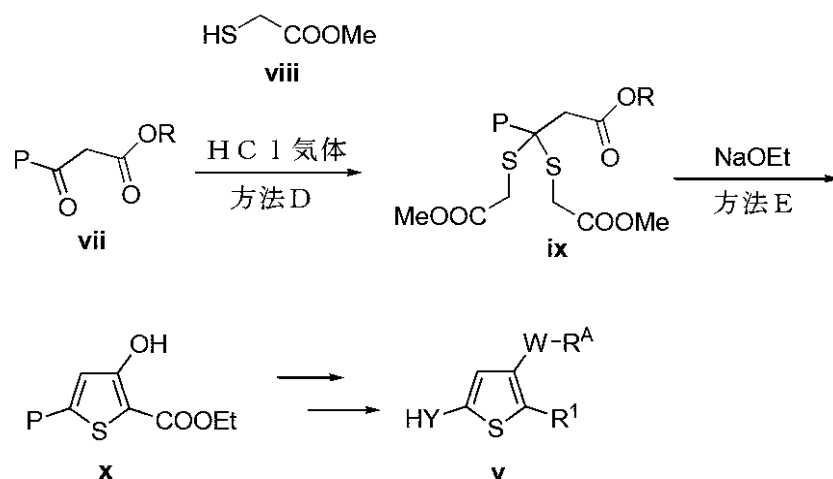
【0232】

代替として、逆タイプのチオフエン類似体 vi も以下に記載される官能基転換を使用して調製することができる。

【0233】

スキーム 2：4-ヒドロキシチオフエンの合成のための一般法
【化 78】

30



40

【0234】

適切に官能化した 4-ヒドロキシチオフエンを、M. D. Mulligan, et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2186-2194. などの公表されている手順に従って調製することができる。例えば、スキーム 2 は、式 x の 4-ヒドロキシチオフエンを調製するための一般手順を記載する。ペーターケトエ

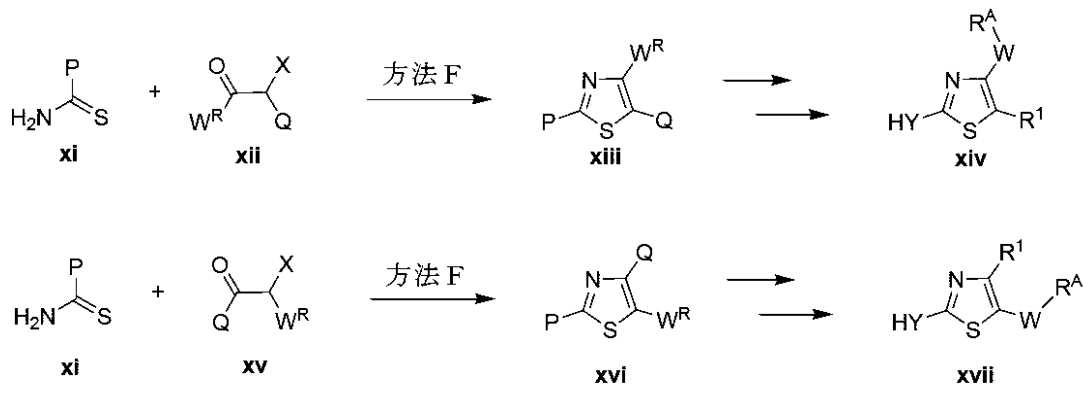
50

ステル $v i i$ を、エタノール中の $H C l$ などの適切な酸存在下でチオグリコール酸メチル $v i i i$ などのチオールで処理し（方法 D）、ジチオケタール $i x$ を得ることができ、これは、次いで、例えば、エタノールなどの適切な溶媒中のナトリウムエトキシドのような好適な塩基で処理し、式 x の 4-ヒドロキシチオフエンを得ることができる（方法 E）。これらの 4-ヒドロキシチオフエンは、以下に記載される手順によって目標化合物 v に変換することができる。

【0235】

スキーム 3：置換チアゾールの合成のための一般法

【化79】



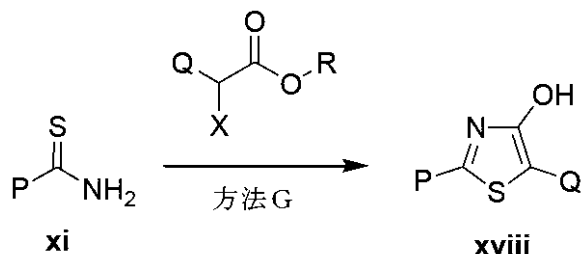
【0236】

スキーム 3 は、式 $x i i i$ および $x v i$ の化合物の合成のための一般的な経路を示す。チオアミド $x i$ またはチオ尿素（ $P = NHR$ の時）を、イソプロパノールなどの適切な溶媒中でアルファ-ハロゲン化カルボニル化合物 $x i i$ で高温で処理して、チアゾール $x i i i$ を得ることができる。（方法 F）。 $P = NH_2$ の場合、得られる 2-アミノチアゾール $x i i i$ は、次いで、Sandmeyer 反応に供し、2-ハロチアゾール $x x x i$ （ $P = x$ ）を得ることができ、これを、下記のさらなる官能基転換に使用することができる。 $x i i i$ から化合物 $x i v$ への変換反応を、例えば、以下に示される一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。アルファ-ハロゲン化カルボニル化合物が適切に選択されるなら（すなわち $x v$ ）、逆タイプのチアゾール類似体 $x v i$ および $x v i i$ も、下記の周知の有機官能基転換反応を使用して調製することができる。

【0237】

スキーム 4：4-ヒドロキシチアゾールの調製物のための一般法

【化80】



スキーム 4 に示されるように、チオアミド $x i$ は、Rzasa, R. M. et al, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6574 によって報告されたのと同様の方式でアルファ-ハロゲン化エステルと縮合し、4-ヒドロキシチアゾール誘導体 $x v i i i$ を得ることができる。反応は、エタノールなどの適切な溶媒中で、好適な塩基、すなわちピリジンの存在下で、高温で行うことができる（方法 G）。

【0238】

スキーム 5～19 は、チオフエン／チアゾール中核骨格上の塩基性官能基転換のための手順を記載する。

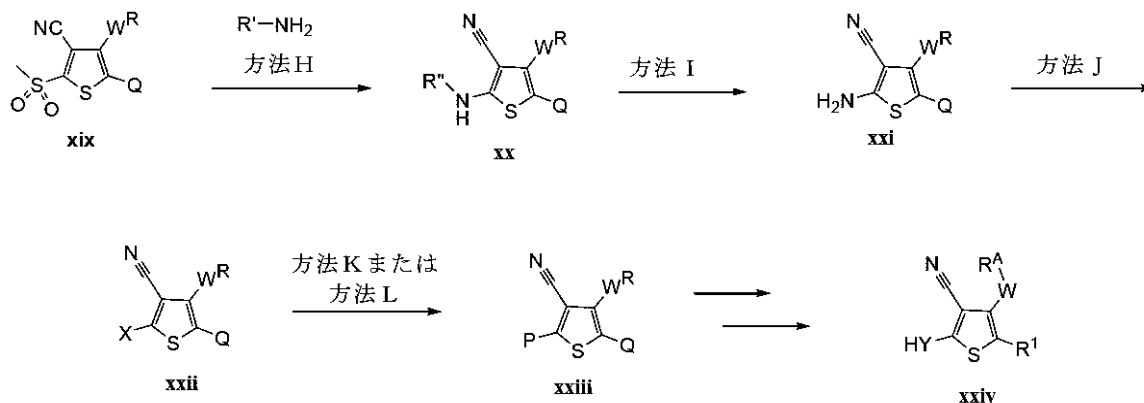
【0239】

スキーム5～8において、HY基の導入のための一般的な官能基転換手順が記載される。

【0240】

スキーム5：3-シアノチオフエンへのHYの導入

【化81】



10

【0241】

スキーム5は、既知の官能基転換反応による3-シアノチオフエン類似体へのHYの導入のための手順を記載する。スキーム5に示されるように、式 **xix** のスルホン (Mansanet et al、国際公開第2005070916号の合成例) は、2,4-ジメトキシベンジルアミンなどのアミン $R'-NH_2$ で適切な溶媒、例えば、THF中で高温で処理し (方法H)、**xx**を得ることができる。 R'' 基の脱保護は、標準手順を使用して、ジメトキシベンジル基の場合、DCM中のTFAなどの酸を用いて実行し、アミン **xxi**を得ることができる (方法I)。次いで、アミン **xxi**は、ヨウ化メチレンおよびACN中の亜硝酸アミルなどの好適な試薬を使用して、Sandmeyer反応に供することができる (方法J)。結果として得られたハロゲン化チオフエン **xxii**は、適切な条件下、例えばジオキサンなどの適切な溶媒中の $Pd(PPh_3)_4$ 、 CuI 、 $LiCl$ で高温でアリールスタンナンとカップリングさせ、式 **xxiii**の化合物を得ることができる (方法K)。代替として、ボロン酸またはボロンエステルを、そのようなカップリング反応、例えば $Pd(PPh_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、DME/水、高温またはマイクロ波照射に使用することができる (方法L)。**xxiii**から化合物 **xxiv**への変換反応を、例えば、以下に示される一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。

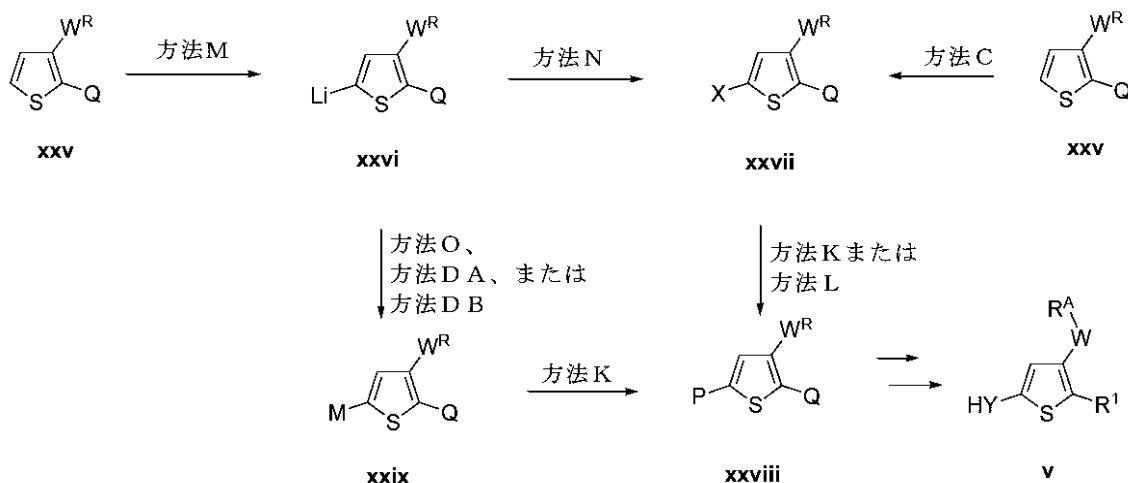
20

30

【0242】

スキーム6：2-非置換チオフエンへのHYの導入のための一般法

【化 8 2】



10

【0 2 4 3】

スキーム 6 は、チオフエン核の非置換の 2 位に H Y を導入する一般的な経路を示す。2-非置換チオフエン x x v は、低温で T H F 中の n - B u L i などの適切な塩基で処理し、リチウム化したチオフエン中間体 x x v i を与えることができる（方法 M）。中間の有機リチウム種は、T H F などの適切な溶媒中でハロゲン分子、例えばヨウ素でクエンチし、式 x x v i i のハロゲン化合物を得ることができる（方法 N）。代替として、チオフエン x x v を適切な条件、例えば D C M 中 N B S を使用して直接ハロゲン化し、式 x x v i i のハロゲン化合物を得ることができる（方法 C）。ハライド x x v i i を適切な条件下、例えばジオキサンなどの適切な溶媒中の P d (P P h ₃)₄、C u I、L i C l で高温でアリールスタンナンとカップリングさせ、式 x x v i i i の化合物を得ることができる（方法 K）、またはボロン酸もしくはボロン酸エステルを好適な触媒、例えば P d (P P h ₃)₄ を用い、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下、D M E - 水混合物中で高温で（方法 L）、式 x x v i i i の化合物を得ることができる。代替として、リチウム中間体 x x v i は、適切な塩化トリブチル錫などのハロゲン化スズで（方法 O）、またはアルコキシテトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランなどのボロン酸エステル（方法 D A）
 または三フッ化ホウ素に続く K H F₂（方法 D B）などの適切なフッ素源でのボロン酸エステルの処理によって、クエンチすることによって、スタンナンなどの有機金属反応剤に転換することができる。次いで、スタンナン x x i x は、ジオキサンなどの適切な溶媒中、P d (P P h ₃)₄、C u I、L i C l などの好適な条件を使用して高温でハロゲン化アリール、トリフラート、またはメシラートとカップリングさせ、式 x x v i i i の化合物を得ることができる（方法 K）。次いで、ボロン酸、エステルまたは三フッ化ホウ素は、D M E - 水混合物中で、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、好適な触媒、例えば P d (P P h ₃)₄ を用いて高温でハロゲン化アリール、トリフラート、またはメシラートとカップリングさせ（方法 L）、式 x x v i i i の化合物を得ることができる。x x v i i i から化合物 v への変換反応は、例えば、以下に示される一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。

20

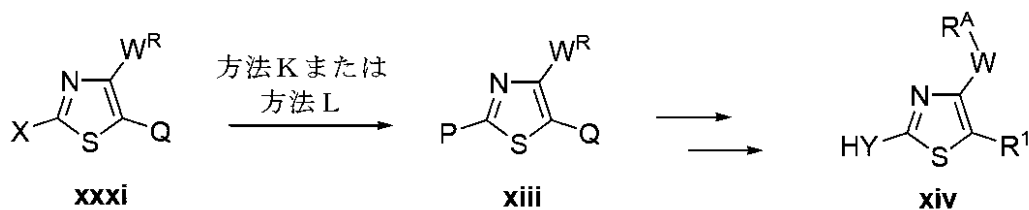
30

40

【0 2 4 4】

スキーム 7：チアゾール核の 2 位への H Y の導入のための一般法

【化 8 3】



50

【0245】

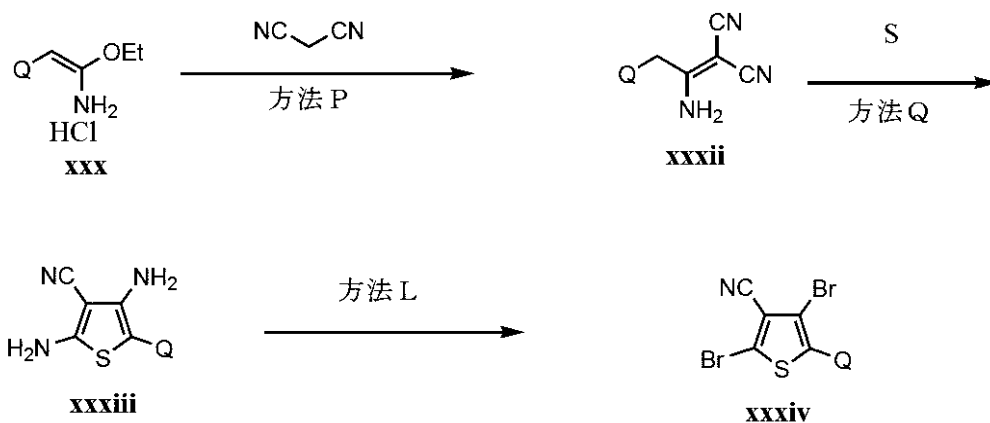
スキーム7は、チアゾール核骨格の2位にH Yを導入する一般的な経路を示す。スキーム3に記載されているように入手し得るハロゲン化チアゾールxxx iは、Pd (PPh₃)₄、Na₂CO₃、DME／水、高温またはマイクロ波照射などの標準Suzuki条件下（方法L）で、またはPd (PPh₃)₄、CuI、LiCl、ジオキサン、高温でなどの標準Stille条件（方法K）で、ボロン酸、スタンナンなどの適切な相手とカップリングさせ、式x i i iの化合物を得ることができる。x i i iから化合物x i vへの変換反応は、例えば、以下に示される一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。

【0246】

10

スキーム8：3-シアノチオフエンの合成のための一般法

【化84】



20

【0247】

スキーム8は、3-シアノチオフエンxxx i vの合成のための手順を記載する。置換アルコキシエテンアミンxxxは、高温でクロロホルムのような適切な溶媒中、TEAなどの適切な塩基の存在下でマロノニトリルで処理し、置換アミノエチレンマロノニトリルxxx i i（方法P）を得、これを、DMFおよび高温などの適切な条件下で硫黄で処理し、ジアミノシアノチオフエンxxx i i iを得ることができる（方法Q）。次いで、ジアミンxxx i i iは、高温でACN中の臭化銅（II）、亜硝酸アミルなどの好適な試薬を使用して、Sandmeyer反応に供し（方法J）、式xxx i vの化合物を得ることができる。

30

【0248】

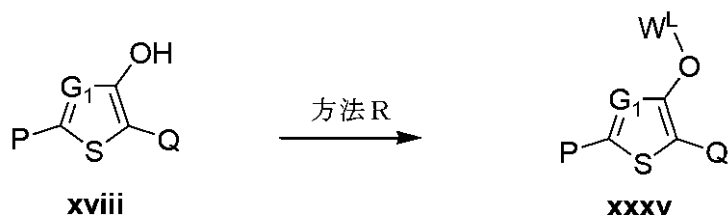
スキーム9～21は、R¹およびW-R^A基の導入のための方法を記載する。

【0249】

スキーム9：4-アルコキシチオフエン／チアゾール誘導体の調製物の合成のための一般法

【化85】

40



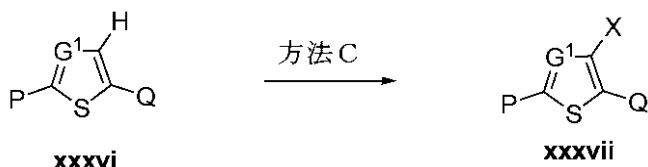
4-アルコキシチオフエン／チアゾールは、スキーム4で得られた4-ヒドロキシチアゾール誘導体の通常のアシル化法によって得ることができる。スキーム9で示されるように、4-ヒドロキシチオフエン／チアゾールxv i i iを、高温で適切な溶媒、例えばD

50

MF中で、炭酸カリウムなどの適切な塩基を使用して、ハロゲン化アルキルで処理し、式xxxvの化合物を得ることができる（方法R）。

【0250】

スキーム10：チオフエン／チアゾールのハロゲン化のための一般法
【化86】



10

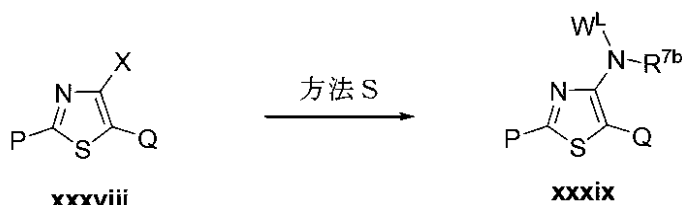
【0251】

スキーム10は、チオフエン／チアゾール核の4-非置換の位置でハロゲン官能基を導入する一般的な経路を示す。チオフエン／チアゾールのハロゲン化は、文献（Takami et al., Tetrahedron 2004, 60, 6155）に報告されるのと同様の方式で達成することができる。例えば、xxxviは、DCMなどの適切な溶媒中、高温で、臭素またはN-ブロモスクシンイミドなどの一般に公知のハロゲン化試薬で処理し、式xxxviiの化合物が得られる（方法C）。ハロゲン化チアゾールxxxviiは、以下に示されるさらなる官能基転換に使用することができる。

【0252】

スキーム11：4-アミノチアゾールの調製のための一般法
【化87】

20



【0253】

スキーム11は、スキーム10に記載される手順によって調製することができる4-ハロゲン化チアゾールxxxviiからの4-アミノチアゾール誘導体xxxixの合成のための一般法を示す。アミンによるハロゲン基の置換は、文献（J. Med. Chem. 2006, 49, 5769）に報告されたのと同様の方式で達成することができる。DMFなどの適切な溶媒中のアミンでのxxxviiの高温での処理は、アミンxxxixをもたらすことができる（方法S）。必要なら、炭酸ナトリウムなどの塩基を添加することができる。

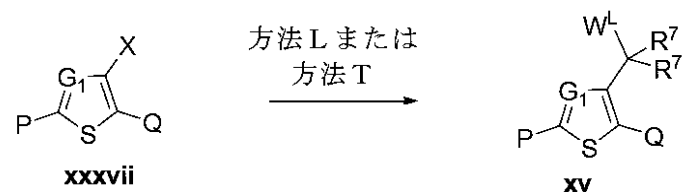
30

【0254】

スキーム12：4-ハロゲン化チオフエン／チアゾールに炭素官能基を導入するための一般法

【化88】

40



【0255】

スキーム12に示されるように、炭素官能基は、スキーム10に記載された手順によって調製することができる4-ハロゲン化チオフエン／チアゾールxxxviiから周知のクロスカップリング技法で導入することができる。例えば、xvは、パラジウム触媒の存在下で、有機ボロン酸試薬または有機亜鉛試薬との反応によって4-ハロゲン化チオフエ

50

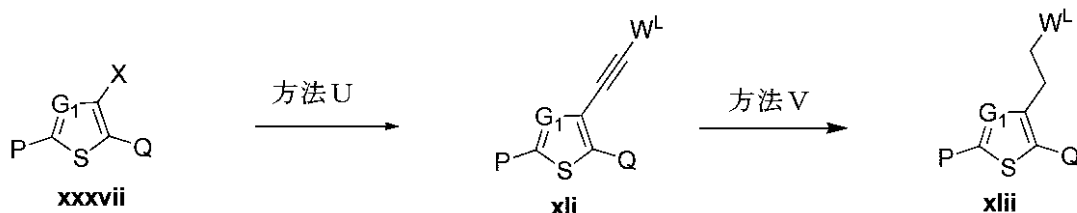
ン／チアゾール xxxvii から得ることができる。アルキル、アルケニルボロン酸またはボロン酸エステルとの Suzuki カップリングを、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、または同様のパラジウム触媒、 DME ／水などの好適な溶媒中、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基を使用し、高温で実施することができる（方法 L ）が、 THF などの適切な溶媒中で共に、 Negishi カップリング反応に高温で $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ を使用することができる（方法 T ）。

【0256】

スキーム 13：4-ハロゲン化チオフエン／チアゾールに炭素官能基を導入するための一般法

【化89】

10



【0257】

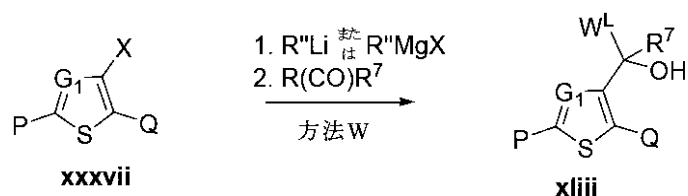
スキーム 13 は、炭素置換チオフエン／チアゾールの合成のための一般法を示す。4-ハロゲン化チオフエン／チアゾール xxxvii は、適切な触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 、 TEA などの塩基の存在下で DCM のような適切な溶媒中、アルキンで処理し、アルキン xli を得ることができる（方法 U ）。次いで、化合物 xli は、例えばエタノールなどの適切な溶媒中で Pd/C を用いる水素化を使用して、アルキル置換されたチオフエン／チアゾール xlii に還元することができる（方法 V ）。

20

【0258】

スキーム 14：ハロゲン化チオフエンに炭素官能基を導入するための一般法

【化90】



30

【0259】

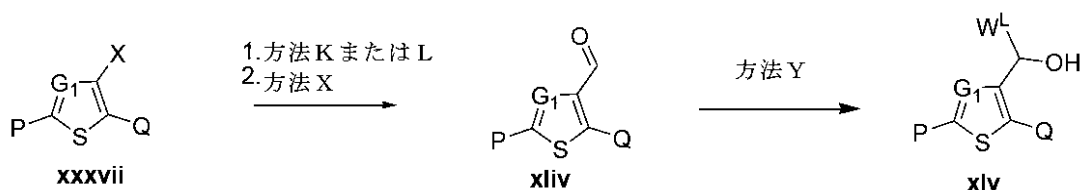
スキーム 14 は、炭素置換チオフエンの合成のための一般法を示す。ハロゲン化チオフエン xxxvii は、 $n\text{-BuLi}$ などのアルキルリチウム、アリールリチウム (aryl lithium) またはアルキルマグネシウム試薬で低温で処理し、中間体メタル化チオフエンを生成して、続いてアルデヒドまたはケトンで処理して、カルビノール xlii を得ることができる（方法 W ）。

【0260】

スキーム 15：4-ハロゲン化チオフエン／チアゾールに炭素官能基を導入するための一般法

40

【化91】



【0261】

スキーム 15 は、炭素置換チオフエン／チアゾールの合成のための一般法を示す。ハロ

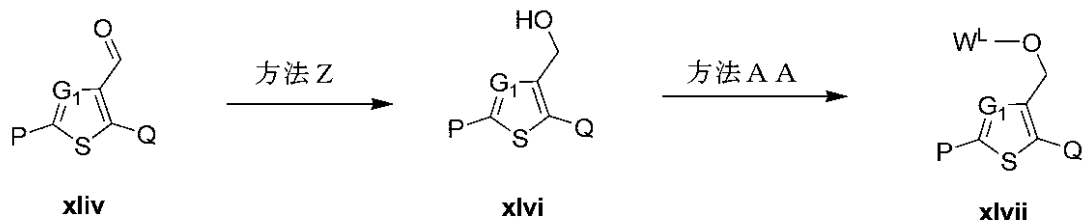
50

ゲン化チオフェン／チアゾール $x x x v i i$ は、ビニル有機金属反応剤、例えばビニルトリブチルスタンタンと、*S t i l l e* 条件下で（方法 K）、またはビニルトリフルオロボラートで *S u z u k i* 条件下で処理し（方法 L）、ビニルチオフェン／チアゾールを得ることができ、これは、適切な方法、例えば $O s O_4$ 、過ヨウ素酸ナトリウムを水-ジオキサン混合物中で使用してアルデヒド $x l i v$ に酸化することができる（方法 X）。次いで、アルデヒド $x l i v$ は、THF などの適切な溶媒中、グリニャールまたはアルキル／アリールリチウム化合物などの有機金属反応剤で低温で処理し、式 $x l v$ のカルビノールを得ることができる（方法 Y）。

【0262】

スキーム 16：エーテルの合成のための一般法

【化92】



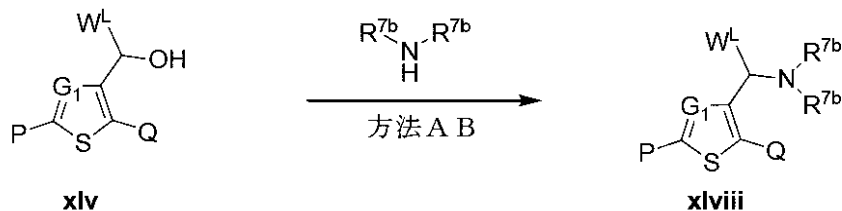
【0263】

スキーム 16 は、アルコール $x l v i$ およびエーテル $x l v i i$ の合成のための一般法を示す。上記スキーム 15 に記載されたように調製したアルデヒドは、好適な溶媒、例えば THF 中、 $N a B H_4$ などの適切な還元剤で処理し、式 $x l v i$ のアルコールを得ることができる（方法 Z）。次いで、アルコール $x l v i$ は、標準条件を使用して、例えばハロゲン化アルキルを用いて $K_2 C O_3$ などの塩基の存在下で THF 中でアルキル化し、エーテル $x l v i i$ を得ることができる（方法 A A）。

【0264】

スキーム 17：アミンの合成のための一般法

【化93】



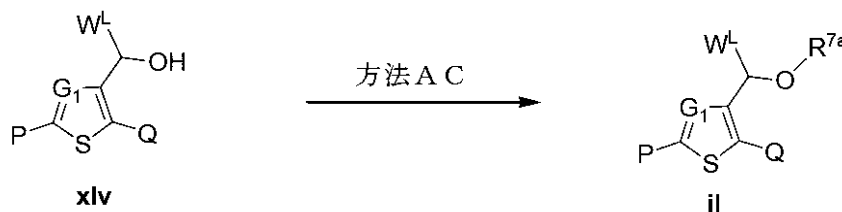
【0265】

スキーム 17 は、アミン $x l v i i i$ の合成のための一般法を示す。スキーム 17 に示されるように、アルコールは、例えば、適切な溶媒、例えば DCM 中でメタンスルホン酸クロリドおよびピリジンなどの塩基との反応によってスルホニルエステルを介して活性化することができる。次いで、スルホニルエステルを高温でアミンで処理し、目標アミン $x l v i i i$ が得られる（方法 A B）。

【0266】

スキーム 18：エーテルの合成のための一般法

【化94】

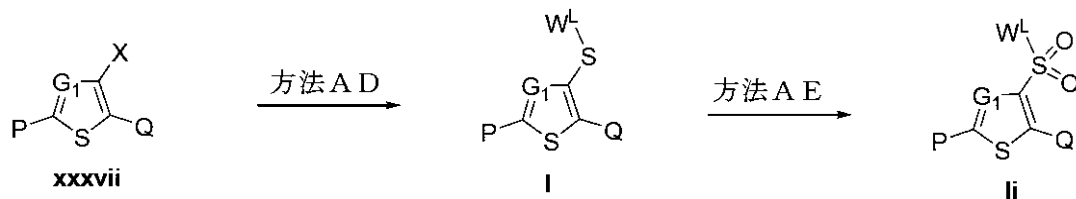


【0267】

スキーム 18 は、 W^L が芳香族基またはヘテロ芳香族基である場合のエーテル **i l** の合成のための一般法を示す。スキーム 18 に示されるように、アルコール **x l v** を任意選択の共溶媒、例えばジオキサンと共に常温で水性 HCl のような酸の存在下でメタノールなどの過剰のアルコールで処理し、式 **i l** のエーテルが得られる。

【0268】

スキーム 19：硫黄官能基を導入するための一般法
【化95】



10

【0269】

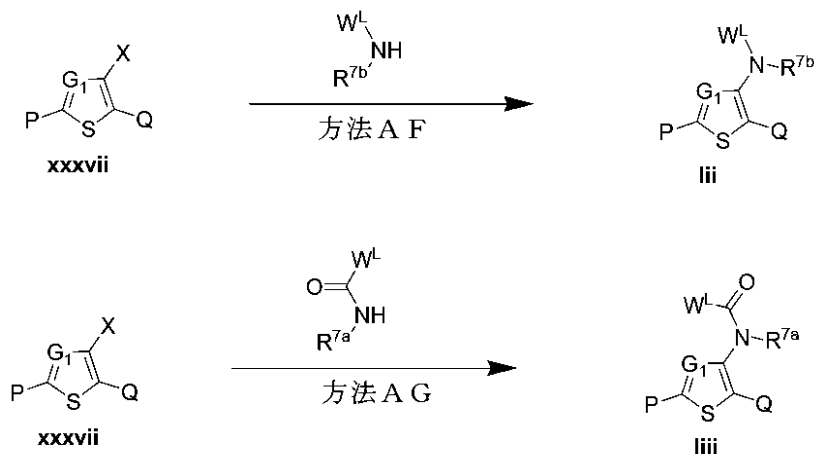
スキーム 19 において示されるように、硫黄官能基を、Rossignol et al, 米国特許出願公開第 2009036467 号によって記載されていると同様の方式によって 4-ハロゲン化チアゾール／チオフエン **xxxvii** に導入することができる。高温で好適な塩基、例えば水酸化ナトリウムと共に、DMF などの適切な溶媒中、CuI のような銅触媒の存在下でチオールで **xxxvii** を処理することによって、式 **I** のチオエーテルが得られる（方法 AD）。チオエーテル **I** は、続いて、適切な酸化剤、例えば mCPBA を DCM 中で使用してスルホン **li** に酸化することができる（方法 AE）。

20

【0270】

スキーム 20：4-ハロゲン化チオフエン／チアゾールの Pd 触媒アミノ化／アミド化のための一般法

【化96】



30

【0271】

スキーム 20 において示されるように、アミンまたはアミド官能基を、周知のパラジウム触媒アミノ化／アミド化反応、いわゆる Buchwald カップリングによって、4-ハロゲン化チオフエン／チアゾール **xxxvii** に導入することができる。例えば、ハライド **xxxvii** は、高温で適切な溶媒／塩基の組み合わせ、例えばトルエン中の NaOtBu と共に、 Pd_2dba_3 / BINAP などの好適な Pd 触媒を使用して、またはマイクロ波照射を使用して、アミンで処理し、式 **lii** のアミンを得ることができる（方法 AF）。アミドとのカップリングはまた、ジオキサン中の Cs_2CO_3 のような適切な溶媒／塩基の組み合わせと共に、適切な Pd 触媒、例えば Pd_2dba_3 / XantPhos を高温で使用し、またはマイクロ波照射を使用して実行し、式 **liii** のアミドを得ることができる（方法 AG）。

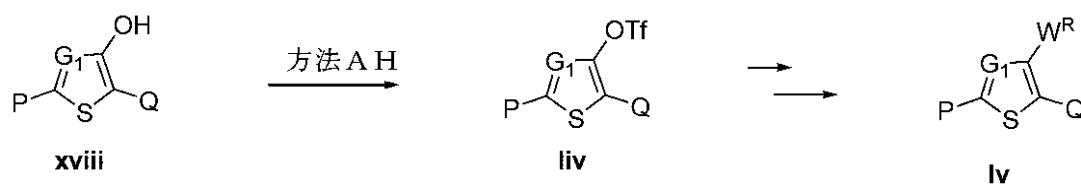
40

【0272】

50

スキーム 21：チオフエン／チアゾール誘導体の 4-ヒドロキシ基の官能化のための一般法

【化 97】



【0273】

10

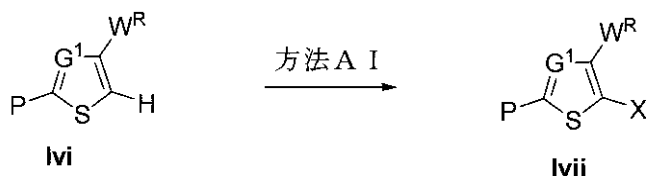
スキーム 21 に示されるように、4-ヒドロキシチアゾール、または、チオフエン x v i i i をトリフラート l i v を経由して様々な官能化チアゾール／チオフエン誘導体に転換することができる。例えば、化合物 x v i i i は、DCM 中の塩基としてのピリジンと共に、例えば、トリフル酸無水物を使用して、トリフラート l i v に転換することができる（方法 U）。次いで、トリフラート l i v は、スキーム 11～14 の類似したハライドに対して記載されたのと同様の条件下で、アミン、ボロン酸エステル、スタンナン、またはチオールとカップリング反応に供し（類似した文献例には R z a s a, R. et al, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6574; L a n g i l l e, N. F., Org. Lett. 2002, 4, 2485 を含む。）、式 l v の化合物を得ることができる。

20

【0274】

スキーム 22：チオフエン／チアゾール上への 3 位のハロゲン化のための一般法

【化 98】



【0275】

30

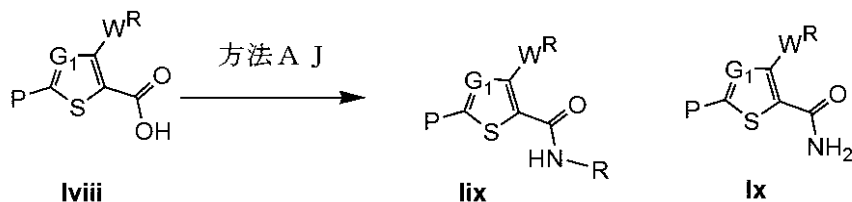
スキーム 22 は、チオフエン／チアゾール核骨格の非置換の 5 位にハロゲン官能基を導入する一般的な経路を示す。5-非置換のチアゾール／チオフエンのハロゲン化は、文献（H a e l m m e r l e et al, Synlett 2007, 2975）に報告されるのと同様の方式で達成することができる。例えば、l v i は、DCM などの適切な溶媒中、一般に公知の臭素または N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬で処理し、式 l v i i の化合物が得られる（方法 A I）。結果として得られたハロゲン化チオフエン／チアゾール l v i i を、スキーム 11～15 に記載されているような、さらなる官能基転換反応のために使用することができる。

【0276】

スキーム 23：カルボキサミドの合成のための一般的な経路

【化 99】

40



【0277】

スキーム 23 は、式 l i x のアミド化合物の調製のための一般的な経路を示す。スキーム 23 において示されるように、酸 l v i i i は、DCM 中の E D C I および H O B t などの標準カップリング条件を使用して、アミンで処理し、アミド l i x を得ることができ

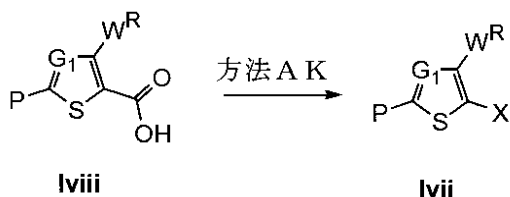
50

る（方法A J）。アンモニアがアミン源として使用する場合、第一級アミド誘導体 l x を得ることができ、これはスキーム 25、26、28 および 37 に記載されているようなアゾールの構築のための中間体として使用することができる。

【0278】

スキーム 24：Hunsdiecker 反応による 5-ハロゲン化チオフエン／チアゾールの合成のための一般的な経路

【化100】



10

【0279】

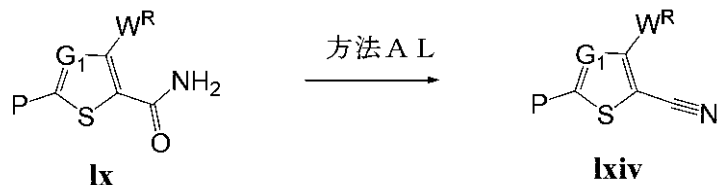
スキーム 24 に示されるように、5-ハロゲン化チオフエン／チアゾール lvii は、チオフエン／チアゾールカルボン酸類似体 lviii から Hunsdiecker 反応によって調製することができる。スキーム 24 に示されるように、酸 xlviii を水酸化銀 * s l i v e r で処理し、銀塩を形成し、これは続いて、C C l₄ などの適切な溶媒中で高温で、ハロゲン、例えば臭素で処理し、lvii を形成することができる（方法A K）。

20

【0280】

スキーム 25：5-シアノチオフエン／チアゾールの合成のための一般的な経路

【化101】



30

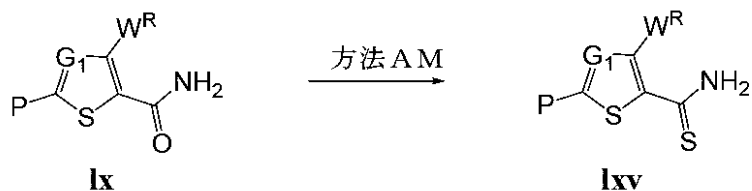
【0281】

スキーム 25 に示されるように、スキーム 23 に記載された手順によって調製することができるアミド l x を、塩化ホスホリルまたは同様の試薬で処理し、式 l x i v の 5-シアノチオフエン／チアゾールを形成することができる（方法A L）。

【0282】

スキーム 26：チオアミドの合成のための一般的な経路

【化102】



40

【0283】

スキーム 26 に示されるように、スキーム 23 に記載した手順によって調製することができるアミド l x を、適切な試薬、例えば Lawesson 試薬、または P₂S₅ でトルエンなどの適切な溶媒中高温で処理し、式 l x v のチオアミドを得ることができる（方法A M）。

【0284】

スキーム 27：チオアミドの合成のための代替経路

【化 1 0 3】



【 0 2 8 5】

スキーム 2 7 に示されるように、スキーム 2 5 に記載された手順によって調製することができる 5-シアノチアゾール／チオフェン I x i v を、適切な試薬、例えば硫化アンモニウムでメタノールなどの適切な溶媒中で処理し、式 I x v のチオアミドを得ることができる（方法 A N）。

10

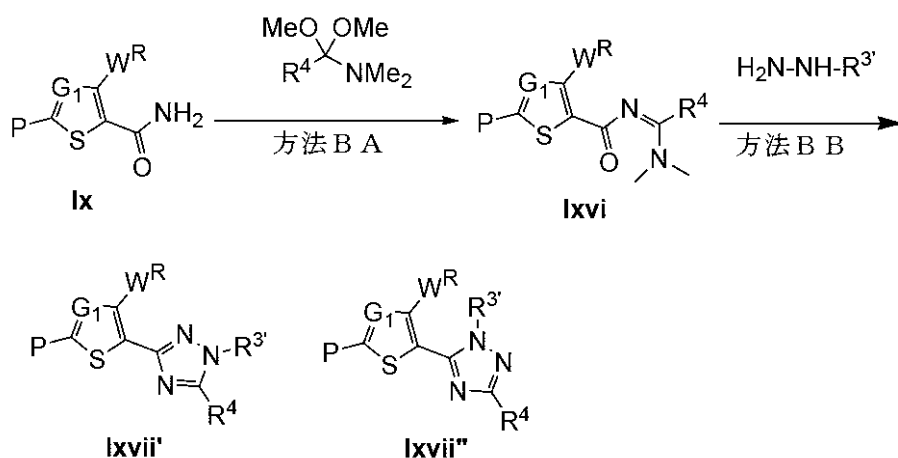
【 0 2 8 6】

スキーム 2 8 ～ 4 6 において、 R^1 としての代表的なアゾールの構築のための一般的な手順が記載される。スキーム 2 8 ～ 3 0 は、 R^1 としての 1, 2, 4-トリアゾリル基の形成を記載する。

【 0 2 8 7】

スキーム 2 8 : 1, 2, 4-トリアゾリルの構築のための一般的な経路

【化 1 0 4】



20

30

【 0 2 8 8】

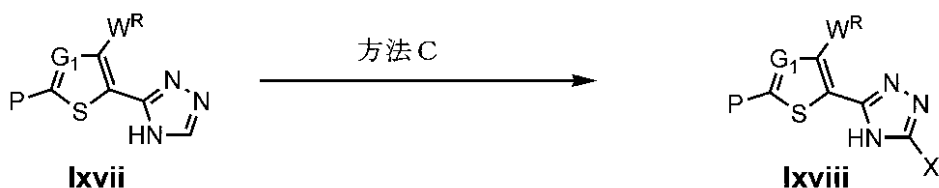
スキーム 2 8 において示されるように、スキーム 2 3 に記載された手順によって調製することができるアミド I x を、高温で、またはマイクロ波照射下に DMF-DMA で処理して中間のアミジン I x v i が得られ（方法 B A）、これは、高温でまたはマイクロ波照射下に、酢酸中でヒドラジンまたは置換ヒドラジンを使用して、1, 2, 4-トリアゾール I x v i i ' および I x v i i '' に転換することができる（方法 B B）。

【 0 2 8 9】

スキーム 2 9 : 5-ハロゲン化 1, 2, 4-トリアゾールの構築のための一般的な経路

40

【化 1 0 5】



【 0 2 9 0】

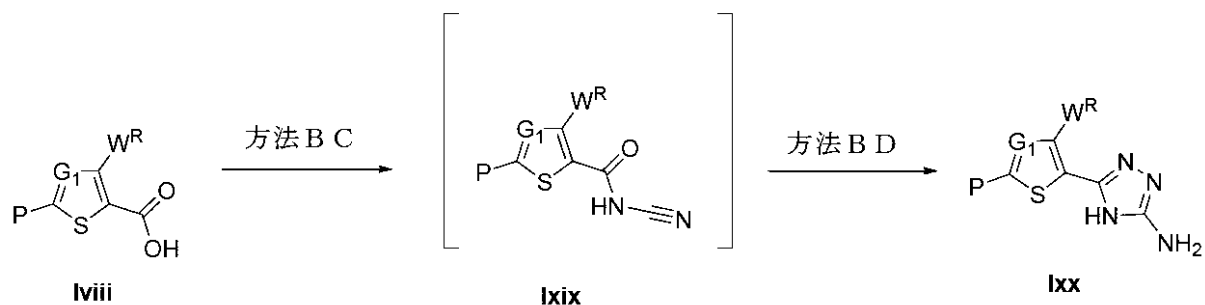
スキーム 2 9 に示されるように、スキーム 2 8 に記載された手順によって調製することができる 1, 2, 4-トリアゾール I x v i i を、NBS のような適切なハロゲン化剤で

50

、適切な溶媒、例えばテトラクロロメタン中で処理し、式 $lxviii$ の化合物を得ることができる（方法 C）。

【0291】

スキーム 30：5-アミノ-1, 2, 4-トリアゾルの構築のための一般的な経路
【化106】



10

【0292】

スキーム 30 において示されるように、酸 $lviii$ を、例えば DCM などの適切な溶媒中で中間の酸ハライド経由でシアナミドとアシルシアナミド $lxix$ にカップリングさせ（方法 BC）、これは、次に好適な条件、例えば高温で酢酸を使用して、ヒドラジンで処理し、式 lxx の化合物を得ることができる（方法 BD）。

20

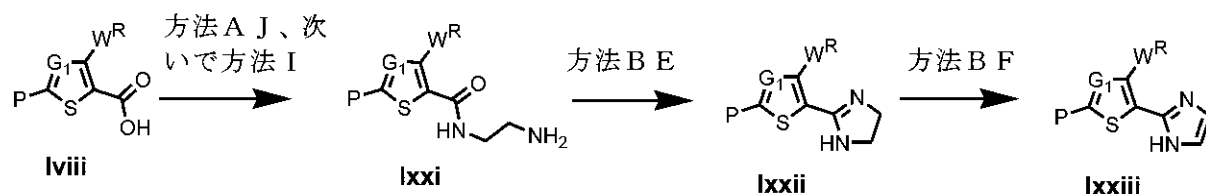
【0293】

スキーム 31～39 は、 R^1 としての 2-イミダゾリル基の形成を記載する。

【0294】

スキーム 31：2-イミダゾリルの構築のための一般的な経路

【化107】



30

【0295】

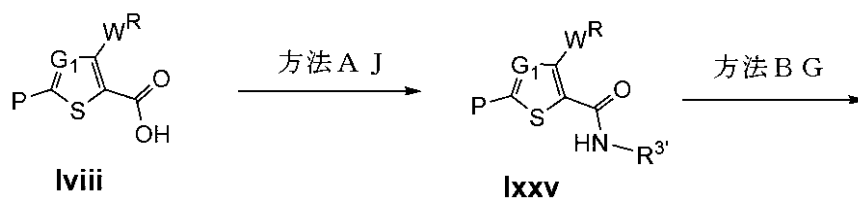
スキーム 31 に示されるように、酸 $lviii$ を、DCM 中 EDCI および HOBt などの標準カップリング条件を使用して Boc 保護エチレンジアミンで処理する（方法 AJ）。保護基を好適な酸、例えば DCM 中 TFA を使用して除去し、アミド $lxxi$ が得られる（方法 I）。 $lxxi$ の環化は、適切な条件、例えば $POCl_3$ を使用して達成され、ジヒドロイミダゾール $lxxii$ を形成する（方法 BE）。ジヒドロイミダゾール $lxxii$ は、適切な酸化法、例えば Magtrieve との加熱を使用して、イミダゾール $lxxiii$ に酸化することができる（方法 BF）。

40

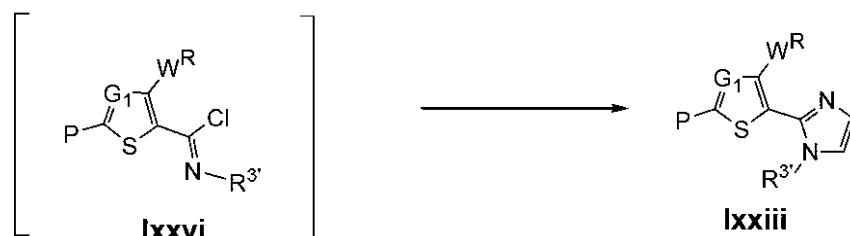
【0296】

スキーム 32：2-イミダゾリルの構築のための代替経路

【化 108】



10



【0297】

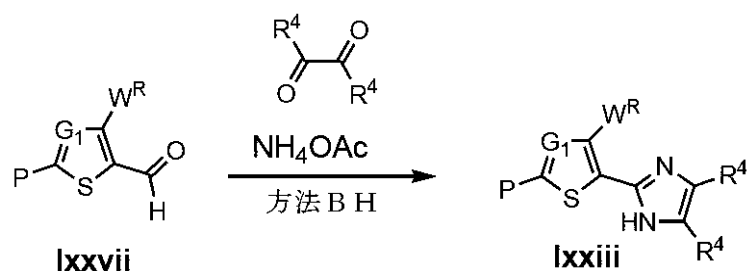
上記のスキーム 32 は式 **lxxiii** のイミダゾールの調製の代替経路を示す。スキーム 32 に示されるように、酸 **lviii** を DCM 中 EDCI および HOBT などの標準カップリング条件を使用して、アミンで処理し、アミド **lxxv** が得られる（方法 AJ）。イミダゾールへの環化は、五塩化リンおよびジオキサン中 HCl の処理を伴う 3 ステップの 1 ポットプロセスによって達成され、カルビミドイル（carbimidoyl）クロリド中間体 **lxxvi** を得ることができ、次いで、これは、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール、続いて高温でジオキサン中の HCl で処理し、**lxxiii** を得ることができる（方法 BG）。 $R^{3'}$ = アリル、ベンジルまたは置換ベンジルである場合、それはまた、保護基の役割も果たすことができる。

20

【0298】

スキーム 33：2-イミダゾリルの合成のための代替経路

【化 109】



30

【0299】

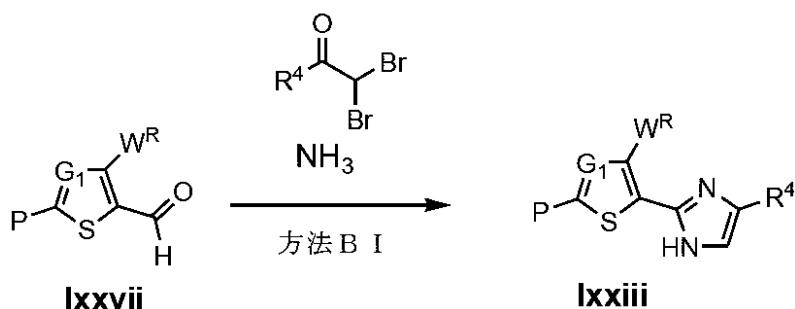
スキーム 33 に示されるように、アルデヒド **lxxvii** は、メタノールなどの溶媒中、酢酸などの適切な酸と酢酸アンモニウムなどの好適なアンモニア源と共に、ジケトン、ケトアルデヒドまたはグリオキサールなどのジカルボニル化合物と縮合し、イミダゾール **lxxiii** を形成することができる（方法 BH）。

40

【0300】

スキーム 34：置換 2-イミダゾリルの構築のための別法

【化 1 1 0】



10

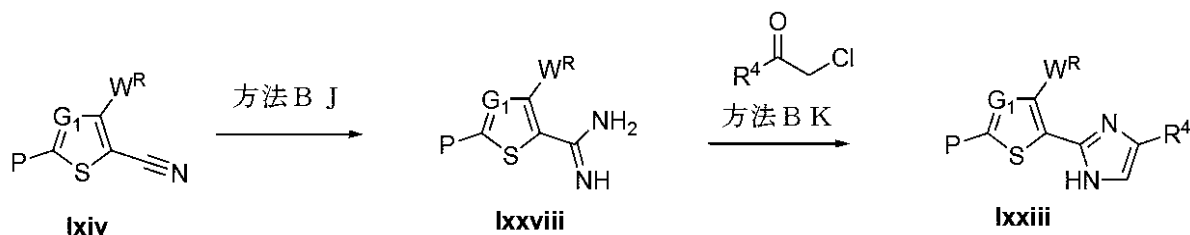
【0 3 0 1】

スキーム 3 4 に示されるように、式 l x x v i i のアルデヒドは、水酸化アンモニウム、酢酸ナトリウムなどの適切な条件下で好適な溶媒、例えばメタノールおよび水中で、アルファ、アルファージハロケトンで処理し、式 l x x i i i のイミダゾールを得ることができる（方法 B I）。

【0 3 0 2】

スキーム 3 5：置換 2-イミダゾールの構築のための別法

【化 1 1 1】



20

【0 3 0 3】

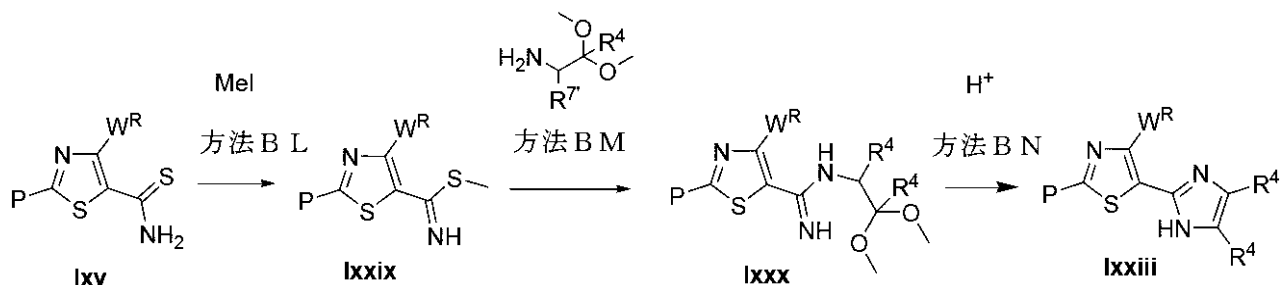
スキーム 3 5 に示されるように、スキーム 2 5 に記載された手順によって調製することができる、THF/エーテル/ヘキサンなどの適切な溶媒混合物中の LiHMDs でのニトリル l x i v の処理によって、式 l x x v i i i のアミジンが得られ（方法 B J）、これは、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で、DCMなどの好適な溶媒中、高温でハロケトンで処理し一般式 l x x i i i のイミダゾールを得ることができる（方法 B K）。

30

【0 3 0 4】

スキーム 3 6：置換 2-イミダゾールの構築のための別法

【化 1 1 2】



40

【0 3 0 5】

スキーム 3 6 に示されるように、スキーム 2 6 または 2 7 に記載された手順によって調製することができるチオアミド l x v の、ヨウ化メチルでの処理によって、イミドチオアート中間体 l x x i x が得られ（方法 B L）、次いで、これを、高温で酢酸のような適切な溶媒中、任意で置換されたアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールで処理し、中間のアミジン l x x x を得ることができる（方法 B M）。次いで、アミジン l x x x は、高温でエタノールのような適切な共溶媒中、水性 HCl などの酸で処理し、式 l x x i i i

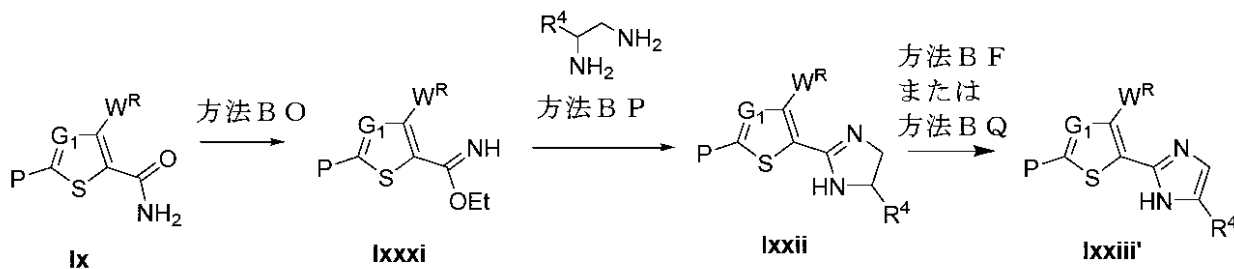
50

のイミダゾールを得ることができる（方法 B N）。

【0306】

スキーム 37：置換 2-イミダゾリルの構築のための別法

【化 113】



10

【0307】

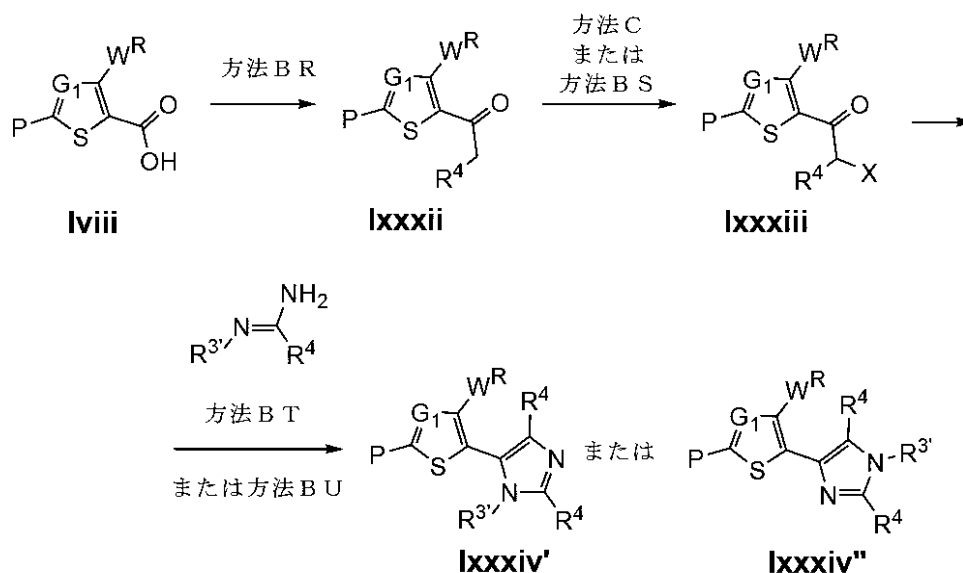
スキーム 37に示されるように、スキーム 23に記載された手順によって調製することができるアミド **Ix** を DCM 中で Meerwein 試薬などのアルキル化剤で処理すること（方法 B O）によってイミノエステル **Ixxxi** が得られ、次いで、これを、好適な条件、例えばエタノールを高温で使用して、ジアミンで処理し（方法 B P）、ジヒドロイミダゾール **Ixxii** を形成することができ、次いで、これは、スキーム 31に記載した方法 B F と同一の方式で酸化することができ、または、 R^4 が好適な脱離基である場合、脱離は DCM 中 DBU などの塩基を使用して実行することができる（方法 B Q）。

20

【0308】

スキーム 38：置換 4（5）-イミダゾリルの構築のための一般的な経路

【化 114】



30

【0309】

スキーム 38に示されるように、酸 **Ivi** は、適切な合成順序を使用して、例えば、N，O-ジメチルヒドロキシルアミンとのカップリング、および続いて THF のような適切な溶媒中、結果として得られたワインレブアミドをアルキルリチウムまたはグリニャール試薬で処理することによって、ケトン **Ixxxii** に転換することができる（方法 B R）。次いで、ケトン **Ixxxii** を、臭素または NBS などの適切な試薬で、DCM のような好適な溶媒中でハロゲン化し（方法 C）、アルファーハロゲン化ケトン **Ixxxiii** ($\text{X} = \text{ハロゲン}$) を形成することができる。代替として、適切な条件、例えばアセトニトリル中の加熱を使用するヒドロキシ（トシルオキシ）ヨードベンゼンのような適切な酸化スルホニル化剤でのケトン **Ixxxii** の処理（方法 A S）によって、式 **Ixxxii**

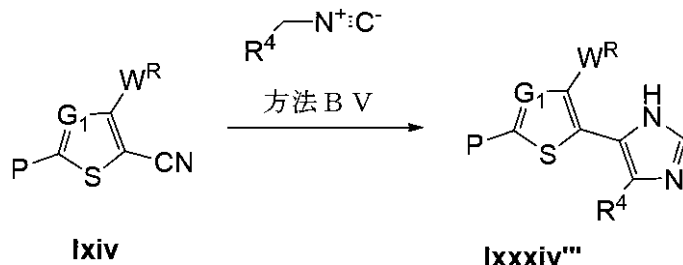
50

ii (X=OSO₂R) のスルホニルエステルが得られる。炭酸カリウムのような適切な塩基の存在下でTHF-水混合物などの適切な溶媒中で高温またはマイクロ波照射で、アミジン試薬でlxxxiiiを処理することによって、最終のイミダゾールlxxxiv'およびlxxxiv"が得られる(方法BT)。代替として、化合物lxxxiiiをマイクロ波照射を使用してホルムアミドなどの大過剰のアミドで処理し、イミダゾールlxxxiv'およびlxxxiv"を得ることができる(方法BU)。

【0310】

スキーム39：置換4(5)-イミダゾリルの構築のための別法

【化115】



10

【0311】

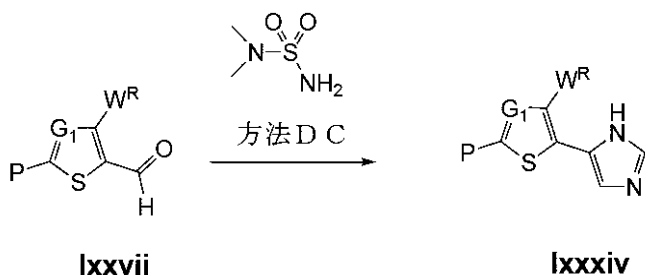
スキーム39に示されるように、スキーム25に記載された手順によって調製することができるニトリルlxiを、適切な溶媒、例えばTHF中、tOBuKなどの適切な塩基の存在下でイソシアナートで処理することによって式lxxxiv'のイミダゾールが得られる(方法BV)。

20

【0312】

スキーム40：4-イミダゾリルの構築のための別法

【化116】



30

【0313】

スキーム40に示されるように、適切な溶媒、例えばトルエン中、高温でN,N-ジメチルスルホンアミドでアルデヒドlxxviiを処理して共沸脱水し、中間のイミンを得るができ、これは、TOSMIC、炭酸カリウムのような適切な塩基、DMEなどの適切な溶媒中、高温で処理し、中間のイミダゾールスルホンアミドが得られ、これは、酸、例えば水性HBrで高温でイミダゾールlxxxivに加水分解することができる(方法DC)。

40

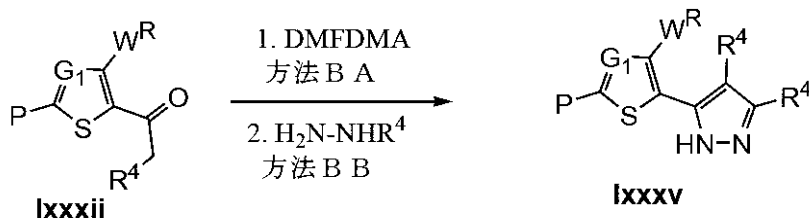
【0314】

スキーム41および42は、ピラゾリル基を導入するための手順を記載する。

【0315】

スキーム41：3(5)-ピラゾリルの構築のための一般的な経路

【化 1 1 7】



【0 3 1 6】

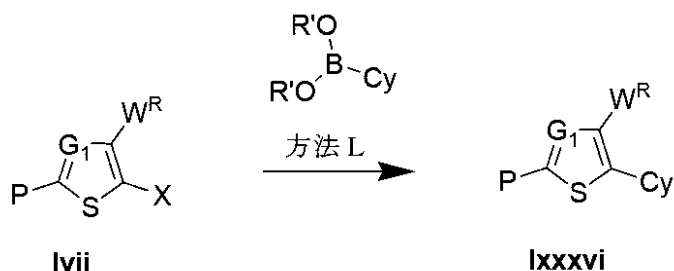
10

スキーム 4 1 に示されるように、スキーム 3 8 に記載した手順によって調製することができるケトン **lxxxii** は、DMF-DMA で処理し、中間のエナミンが得られ（方法 B A）、続いて適切な溶媒、例えば酢酸中の置換ヒドラジンまたはヒドラジン水和物との反応によってピラゾール **lxxxv** が得られる（方法 B B）。

【0 3 1 7】

スキーム 4 2：ヘテロ芳香族基の導入のための一般的な経路

【化 1 1 8】



20

【0 3 1 8】

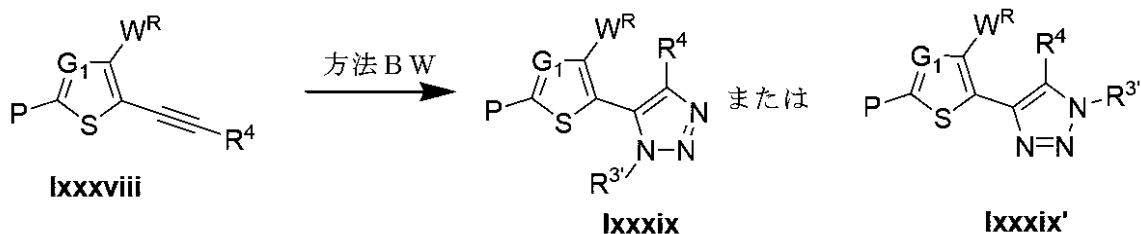
スキーム 4 2 に示されるように、スキーム 2 4 に記載した手順によって調製することができるハライド **lvii** は、ジオキサン-水混合物のような適切な溶媒中、炭酸セシウムなどの塩基を高温で使用する適切な触媒、例えば Pd(PPh₃)₄ の存在下でヘテロアールボロン酸またはボロン酸エステルで処理し、式 **lxxxvi** の化合物が得られる（方法 L）。

30

【0 3 1 9】

スキーム 4 3：1, 2, 3-トリアゾルの構築のための一般的な経路

【化 1 1 9】



40

【0 3 2 0】

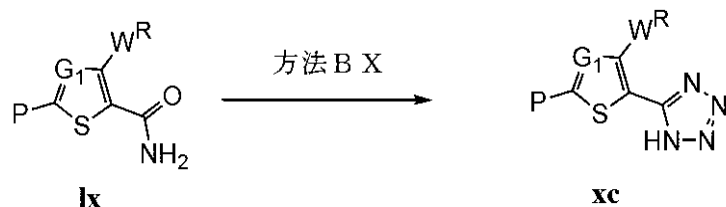
スキーム 4 3 に示されるように、スキーム 2 4 に記載した手順によって調製することができるハライド **lvii** および好適なアルキン誘導体がカップリングされる、公知の Stille または Sonogashira カップリング反応によって調製することができるアルキン **lxxxviii** を、無機または有機のアジド、ジオキサンなどの適切な溶媒で高温で処理し、式 **lxxxix** および **lxxxix'** のトリアゾールを得ることができる（方法 B W）。

【0 3 2 1】

スキーム 4 4：テトラゾルの構築のための一般的な経路

50

【化 1 2 0】



【0 3 2 2】

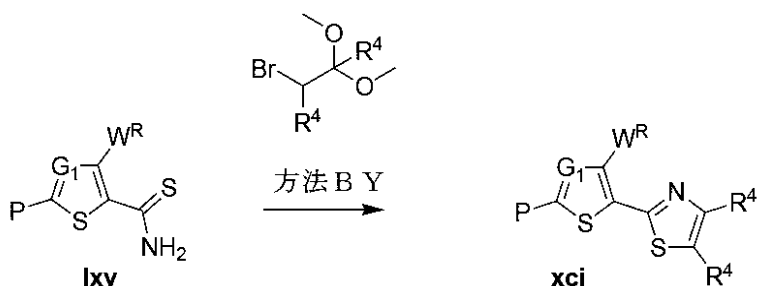
スキーム 4 4 に示されるように、スキーム 2 3 に記載された手順によって調製することができるアミド lx は、適切なルイス酸、例えば四塩化ケイ素を、アセトニトリルなどの好適な溶媒中で使用してアジド源、例えばアジ化ナトリウムで処理し、テトラゾール xc を得ることができる（方法 B X）。

10

【0 3 2 3】

スキーム 4 5：2-チアゾルの構築のための一般的な経路

【化 1 2 1】



20

【0 3 2 4】

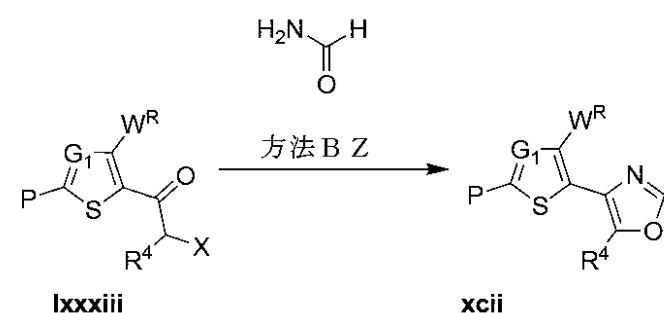
スキーム 4 5 に示されるように、スキーム 2 6 または 2 7 に記載された手順によって調製することができるチオアミド lxv を、置換ブロモアセトアルデヒドジメチルアセタールで処理し、式 xc i のチアゾールが得られる（方法 B Y）。

【0 3 2 5】

スキーム 4 6：4-オキサゾルの構築のための一般的な経路

30

【化 1 2 2】



40

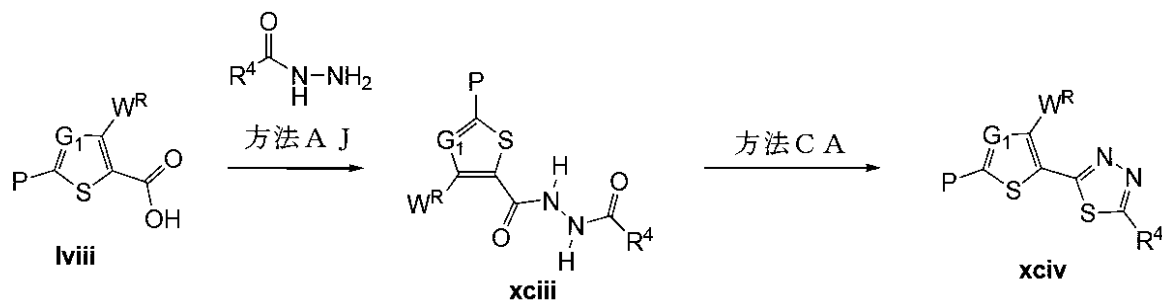
【0 3 2 6】

スキーム 4 6 に示されるように、スキーム 3 8 に記載された手順によって調製することができるアルファ-ハロゲン化ケトン lxxxiii を、高温またはマイクロ波照射下でホルムアミドで処理し、最終 4-オキサゾール xcii を得ることができる（方法 B Z）。

【0 3 2 7】

スキーム 4 7：1, 3, 4-チアジアゾルの構築のための一般的な経路

【化 1 2 3】



10

【0 3 2 8】

スキーム 47 に示されるように、酸 **lviii** を、高温で EDCI、HOBT、DMF などの標準カップリング条件を使用して、アシルヒドラジンとカップリングさせ、中間体 **xciii** が得られ（方法 A J）、これを、適切な条件、例えば還流下のトルエン中を使用して Lawesson 試薬で処理し、チアジアゾール **xciv** が得られる（方法 C A）。

【0 3 2 9】

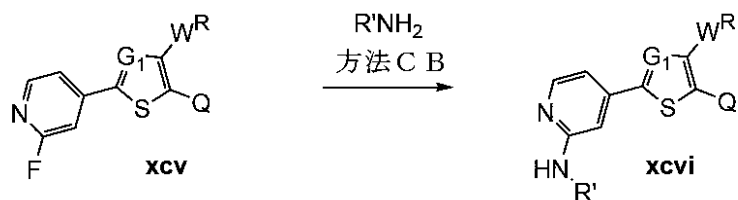
スキーム 48 ～ 51 は、HY 上の官能基転換のための一般的な手順を記載する。

【0 3 3 0】

スキーム 48：2-フルオロピリジルへのアミノ基の導入のための一般法

20

【化 1 2 4】



【0 3 3 1】

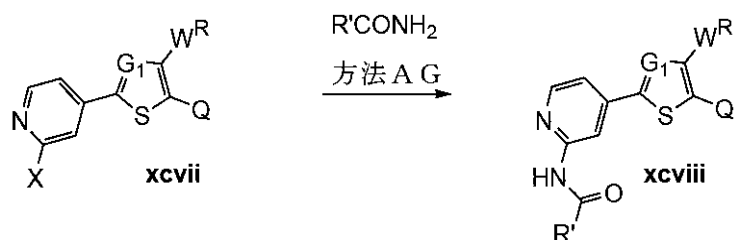
スキーム 48 は、式 **xcvi** の化合物を得るために、2-置換アミノピリジルへの 2-フルオロピリジルの転換のための一般的な経路を示す。スキーム 48 において示されるように、化合物 **xcv** を、高温でまたはマイクロ波照射下にアミンで処理し、2-アミノピリジン **xcvi** を得ることができる（方法 C B）。

30

【0 3 3 2】

スキーム 49：Buchwald 反応による 2-アシルアミノピリジンの導入のための一般法

【化 1 2 5】



40

【0 3 3 3】

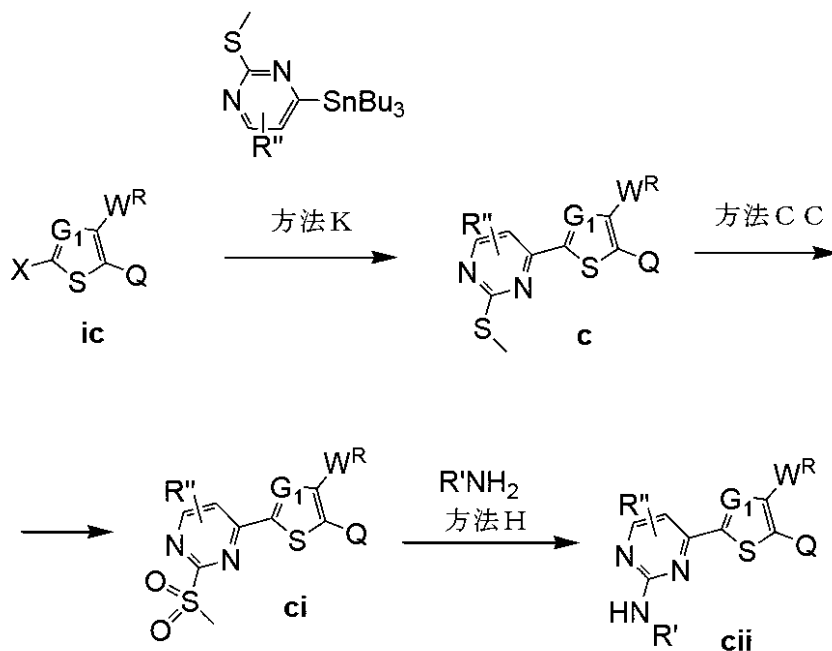
スキーム 49 は、化合物式 **xcvi** を得るための、Buchwald 反応による 2-アシルアミノピリジルへの 2-ハロピリジルの転換のための一般的な経路を示す。スキーム 49 において示されるように、化合物 **xcvii** を、 Pd_2dba_3 、XantPhos などの適切な触媒、炭酸セシウムのような塩基の存在下で好適な溶媒、例えばジオキサン中、高温でまたはマイクロ波照射下で、アミドまたはカルボキサミドで処理しアシル

50

アミノピリジン xcvi を得ることができる（方法AG）。

【0334】

スキーム50：2-アミノピリミジニルチオフェン／チアゾールの合成のための一般法
【化126】

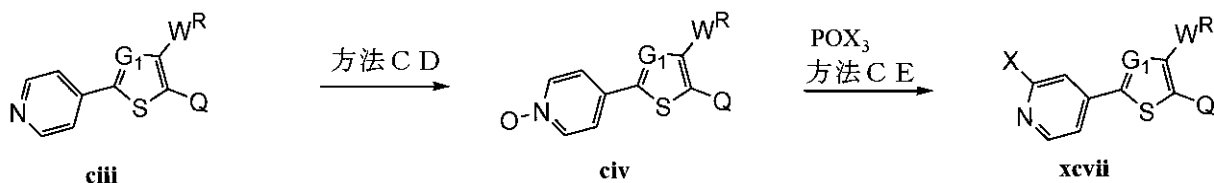


【0335】

スキーム50において示されるように、化合物icを、適切な条件下、例えばジオキサン中のPd(PPh₃)₄、CuI、LiClで高温でスタンナンとカップリングさせ、化合物cを得ることができる（方法K）。スルホンciへのチオエーテルcの酸化は、適切な酸化剤、例えばDCM中mCPBAを使用して達成することができる（方法CC）。スルホンciのメタンスルホニル基は、適切な溶媒、例えばTHF中のアミンでの処理によって置き換え、2-アミノピリミジンciiを得ることができる（方法H）。

【0336】

スキーム51：4-ピリジル基上の2-ハロ置換基の導入のための一般法
【化127】



【0337】

スキーム51は、2-ハロ-4-ピリジル化合物式xcviへの4-ピリジルの転換のための一般的な経路を示す。スキーム51に示されるように、化合物ciiiを、DCMなどの適切な溶媒中で酸化剤、例えばmCPBAで処理し、中間のN-オキシドcivを得ることができ（方法CD）、これは、ホスホリルハライド、例えば塩化ホスホリルを高温で使用して2位にハロゲン化し、式xcviの化合物を得ることができる（方法CE）。

【0338】

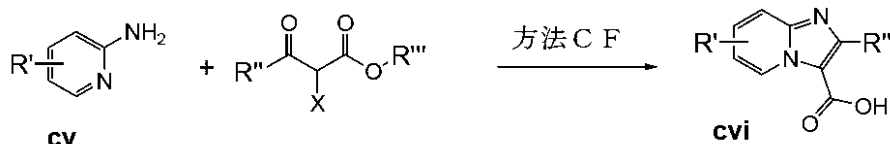
スキーム52～58は、HYの構成要素の合成のための手順を記載する。

【0339】

スキーム52：イミダゾ[1,2-a]ピリジン構成要素の合成のための一般法

40

【化 1 2 8】



【0 3 4 0】

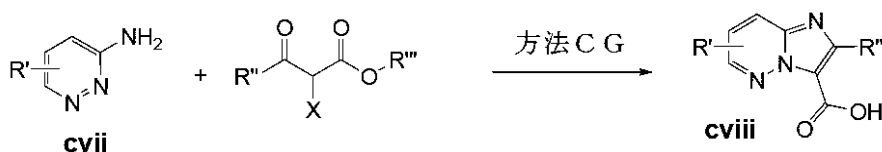
スキーム 5 2 は、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン cvi の合成のための一般法を示す。スキーム 5 2 に示されるように、2-アミノピリジン cv を、適切な溶媒、例えばエタノール中高温でアルファ-ハロゲン化ベータ-ケトエステルと縮合し中間のエステルを得、これを、THF 中の水性水酸化ナトリウムなどの標準条件を使用して加水分解し、続いて酸の後処理をして、酸 cvi が得ることができる（方法 CF）。

10

【0 3 4 1】

スキーム 5 3：イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン構成要素の合成のための一般法

【化 1 2 9】



20

【0 3 4 2】

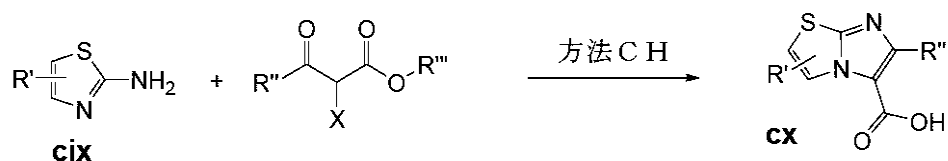
スキーム 5 3 は、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン cviii の合成のための一般法を示す。スキーム 5 3 に示されるように、2-アミノピリダジン cvii を、高温で適切な溶媒、例えばエタノール中、α-ハロゲン化ベータ-ケトエステルと縮合させ、中間のエステルを得、これを、THF 中の水性水酸化ナトリウムなどの標準条件を使用して加水分解し、続いて酸の後処理をして、酸 cviii が得ることができる（方法 CG）。

【0 3 4 3】

スキーム 5 4：イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール構成要素の合成のための一般法

【化 1 3 0】

30



【0 3 4 4】

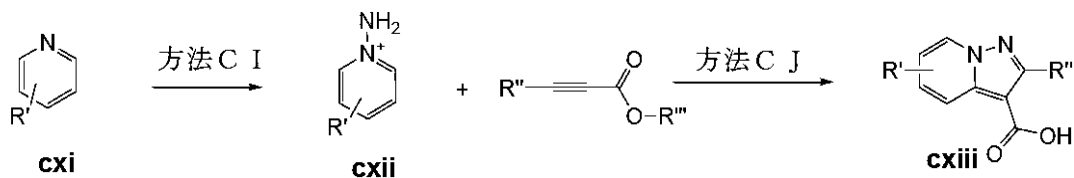
スキーム 5 4 は、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール cx の合成のための一般法を示す。スキーム 5 4 に示されるように、2-アミノチアゾール cix を、適切な溶媒、例えばエタノール中高温で α-ハロゲン化 β-ケトエステルと縮合させ、中間のエステルを得ることができ、これを、THF 中の水性水酸化ナトリウムなどの標準条件を使用して加水分解し、続いて酸の後処理をして、酸 cx を得ることができる（方法 CH）。

40

【0 3 4 5】

スキーム 5 5：ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン構成要素の合成のための一般法

【化 1 3 1】



【0 3 4 6】

50

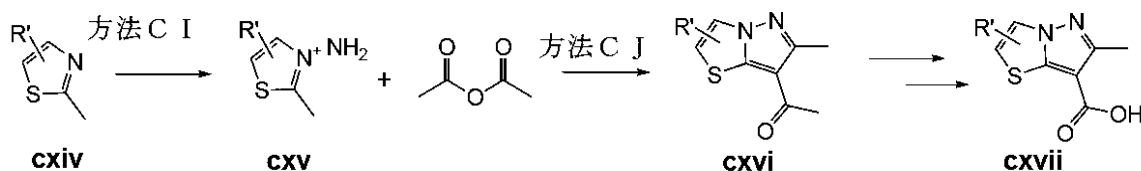
スキーム 55 は、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン c x i i i の合成のための一般法を示す。スキーム 55 に示されるように、ピリジン c x i は、好適な条件、例えば溶媒としてトルエンまたは酢酸エチルを使用して、O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミンなどの適切な薬剤で N-アミノ化することができる（方法 C I）。次いで、結果として得られた N-アミノピリジニウム塩 c x i i は、適切な溶媒、例えば DMF 中、炭酸カリウムなどの適切な塩基を用いてアルキニルカルボン酸エステルと縮合させ中間のエステルを得ることができ、これは、THF 中の水性水酸化ナトリウムなどの標準条件を使用して加水分解し、続いて酸の後処理をし、酸 c x i i i を得ることができる（方法 C J）。

【0347】

スキーム 56：ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール構成要素の合成のための一般法

10

【化132】



【0348】

スキーム 56 は、ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール c x v i i の合成のための一般法を示す。スキーム 56 に示されるように、2-メチルチアゾール c x i v を、O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミンなどの適切な薬剤で好適な条件、例えば溶媒としてトルエンまたは酢酸エチルを使用して N-アミノ化することができる（方法 C I）。次いで、結果として得られた N-アミノチアゾリウム塩 c x v を高温で無水酢酸および酢酸カリウムと縮合させ、メチルケトン中間体 c x v i を得ることができ（方法 C J）、これは、カルボン酸へのメチルケトンの周知の官能基転換によって、カルボン酸 c x v i i 部分に変換することができる。

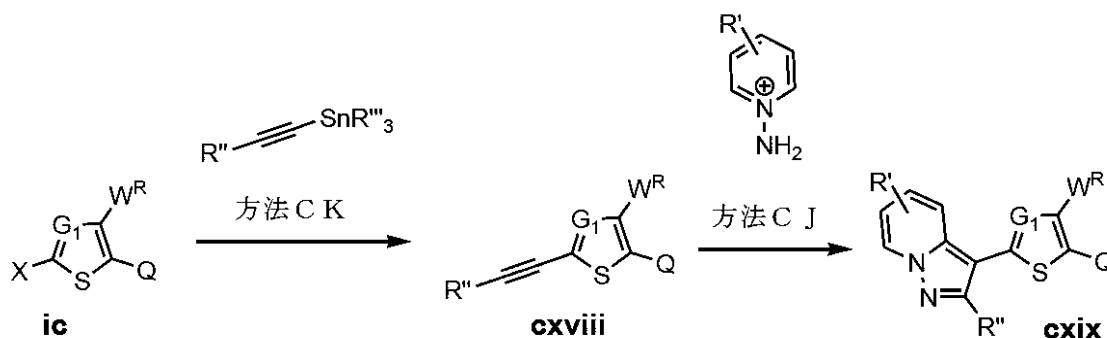
20

【0349】

スキーム 57：ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール誘導体の合成のための別法

【化133】

30



40

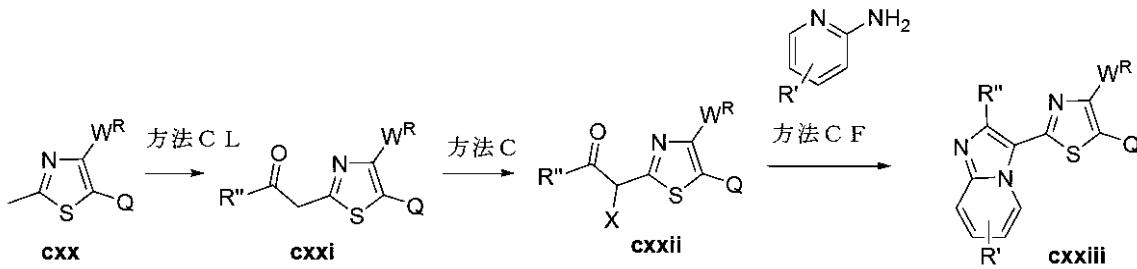
【0350】

スキーム 57 は、ピラゾロピリジン c x i x の合成のための別法を示す。スキーム 57 に示されるように、ハライド ic を、ジオキサンのような好適な溶媒中、適切な触媒、Pd(PPh₃)₄、LiCl を含む CuI などの存在下で高温でアルキニルスタナンで処理し、式 c x v i i i のアルキンが得られる（方法 C K）。次いで、アルキン c x v i i i を、炭酸カリウムのような塩基を用いて適切な溶媒、例えば DMF 中、N-アミノピリジニウム塩とカップリングさせ、式 c x i x の化合物が得られる（方法 C J）。

【0351】

スキーム 58：イミダゾ [1, 2-a] ピリジン構成要素の合成のための別法

【化 1 3 4】



10

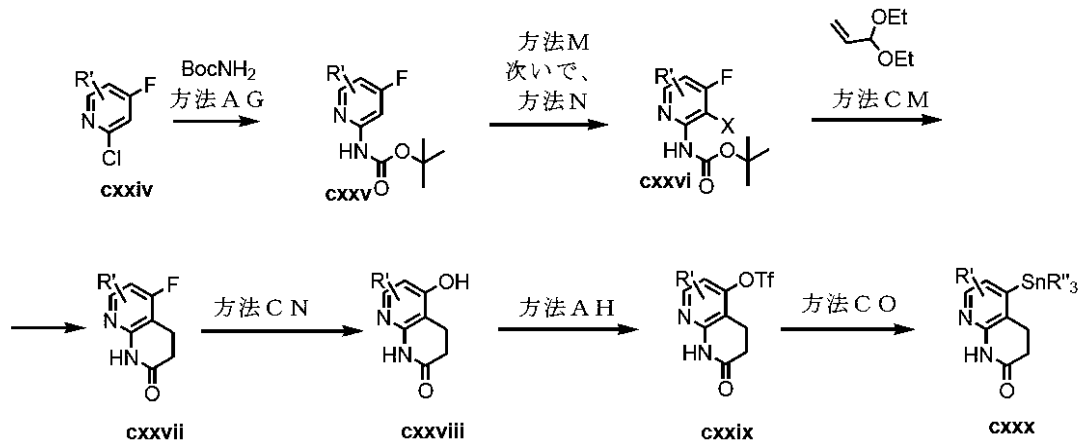
【0 3 5 2】

スキーム 58 は、イミダゾロピリジン **cxiii** の合成のための別法を示す。スキーム 58 に示されるように、2-メチルチアゾール **cx** を、 $n\text{-BuLi}$ などの適切な試薬で脱プロトン化し、続いて、THF などの適切な溶媒中、ワインレブアミドで処理し、ケトン **cxix** を得ることができる (方法 **CL**)。ケトンのハロゲン化は、標準条件、例えば DCM 中 NBS を使用して達成することができ (方法 **C**)、次いで、結果として得られたハロケトン **cxix** を、高温で適切な溶媒、例えばエタノール中でアミノピリジンで処理し、式 **cxiii** の化合物が得られる (方法 **CF**)。

【0 3 5 3】

スキーム 59：二環式ラクタム構成要素の合成のための一般法

【化 1 3 5】



30

【0 3 5 4】

スキーム 59 は、二環式ラクタム構成要素 **cxix** および **cxxx** の合成のための一般法を示す。スキーム 59 に示されるように、置換 2-クロロ-4-フルオロピリジンは、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下でジオキサンのような好適な溶媒中、例えば、 BocNH_2 、 Pd_2dba_3 および X-Phos などの適切なリガンドを用いてアミド化し、**Boc** 保護 2-アミノピリジン **cxix** を得ることができる (方法 **AG**)。化合物 **cxix** は、例えば THF 中低温で $n\text{-BuLi}$ / TMEDA を使用して、脱プロトンし (方法 **M**)、次いで、THF 中のヨウ素などのハロゲン分子でクエンチし (方法 **N**)、ハロゲン化合物 **cxix** を得ることができる。化合物 **cxix** を、ジ-メュークロロビス [5-ヒドロキシ-2-[1-(ヒドロキシイミノ-カッパ N)エチル]フェニル-カッパ C]パラジウム (II) 二量体などの適切な Pd 触媒を使用して、N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような好適な塩基を用いて適切な溶媒、例えば DMF-水混合物中でジエトキシプロペンとカップリングさせ (方法 **CM**)、式 **cxix** のラクタムを得ることができる。ヒドロキシル類似体 **cxix** へのフルオロ **cxix** の転換は、高温で、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、標準手順、例えばベンジルアルコールでの処理、続いてエタノールなどの適切な溶媒中 Pd / C 触媒を用いて水素化を使用する

40

50

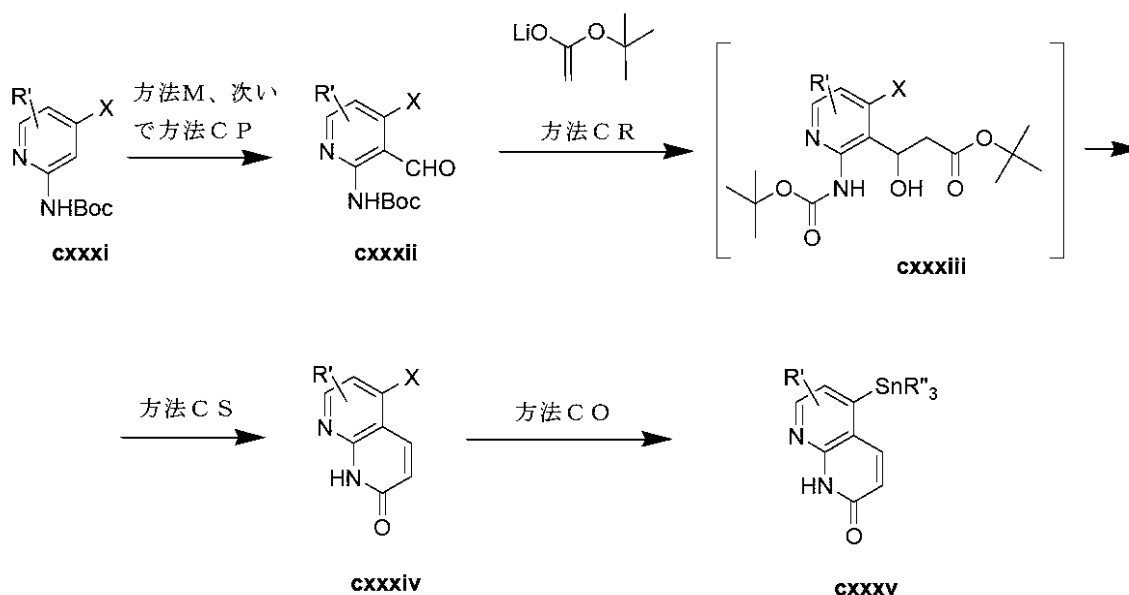
などの脱ベンジル化を使用して実行することができる（方法C N）。トリフラート $cxxix$ は、DCM中塩基としてのピリジンなどの好適な条件を使用して、適切な試薬、例えばトリフル酸無水物で $cxxviii$ を処理することによって形成することができる（方法A H）。トリフラート $cxxix$ は、標準 *Stille* 条件を使用してスキーム6で得られたスタンナン $xxix$ とカップリングさせることができる（方法K）。代替として、トリフラート $cxxix$ は、適切な方法、THFのような適切な溶媒中、ヘキサメチルジスタンナン、 $Pd(PPh_3)_4$ と共に加熱するなどを使用して、スタンナン $cxxx$ に転換することができる（方法C O）。次いで、スタンナン $cxxx$ はチオフェン／チアゾールハライド ic とカップリングさせることができ、標準 *Stille* 条件を使用して、スキーム3、5、6に記載した手順によって調製することができる（方法K）。

10

【0355】

スキーム60：二環式ラクタム構成要素の合成のための別法

【化136】



20

【0356】

30

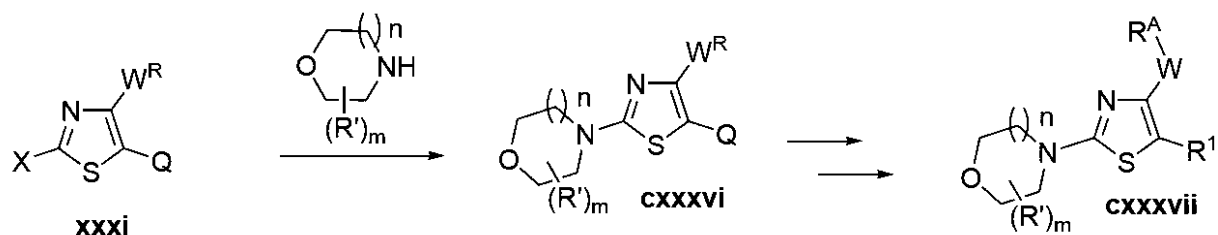
スキーム60は、二環式ラクタム構成要素 $cxxxv$ の合成のための別法を示す。スキーム60に示されるように、化合物 $cxxxix$ は、低温でTHF中の $n-BuLi$ などの適切な試薬で脱プロトンさせ（方法M）、次いで、DMFで処理して、カルバルデヒド $cxxxix$ を得ることができる（方法C P）。次いで、 $cxxxix$ 中のアルデヒド基は、低温でTHFなどの適切な溶媒中の酢酸 t -ブチルおよびLDAから生成されるエノラートで処理し（方法C R）、中間体 β -ヒドロキシエステル $cxxxix$ を形成することができ、これを、高温で水中、HClなどの酸を使用して、ラクタム $cxxxiv$ へ環化することができる（方法C S）。ハライド $cxxxiv$ は、標準 *Stille* 条件を使用して、スキーム6で得られたスタンナン $xxix$ とカップリングさせることができる（方法K）。代替として、スタンナン $cxxxv$ へのハロゲン化アリール $cxxxiv$ の転換は、THFのような適切な溶媒中、ヘキサメチルジスタンナン、 $Pd(PPh_3)_4$ を使用して実行することができる（方法C O）。次いで、スタンナン $cxxxv$ は、標準 *Stille* 条件を使用して、スキーム3、5、6に記載された手順によって調製することができるチオフェン／チアゾールハライド ic とカップリングさせることができる（方法K）。

40

【0357】

スキーム61：2-アミノチアゾールの調製物のための一般法

【化 1 3 7】



【0 3 5 8】

10

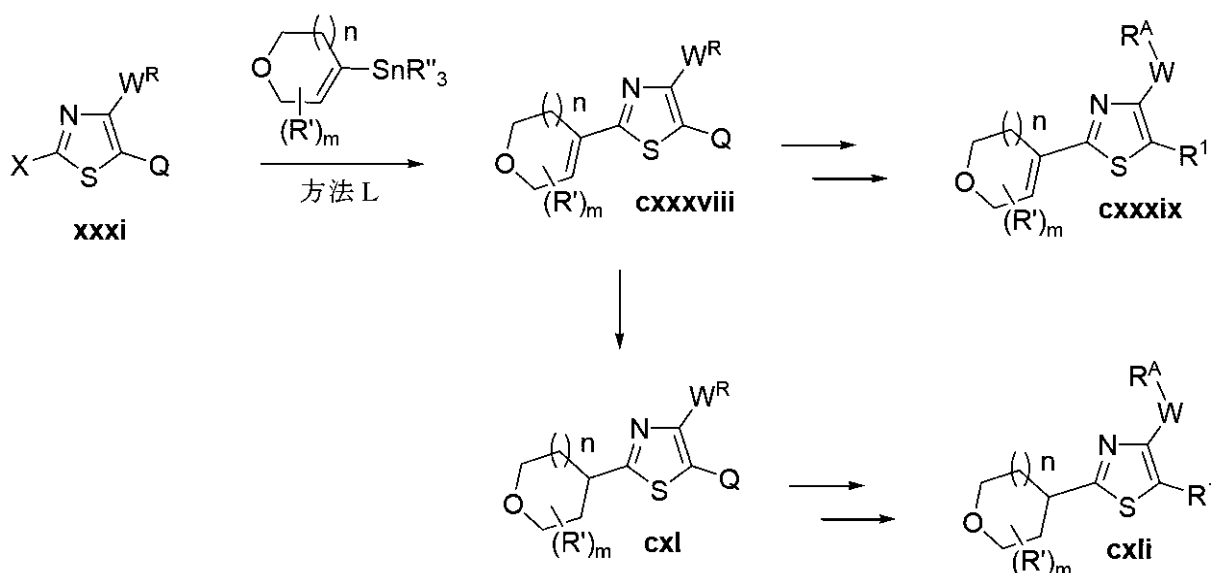
スキーム 6 1 は、式 c x x x v i i の化合物の調製のための一般法を示す。スキーム 6 1 において示されるように、2-ハロチアゾールを、無希釈または NMP などの適切な溶媒中のいずれかで好適な塩基、例えば K_2CO_3 と共に、高温でアミンで処理して（方法 H）、2-アミノチアゾール c x x x v i が得られ、これを、一般に公知の方法を使用して、化合物 c x x x v i i にさらに転換することができる。

【0 3 5 9】

スキーム 6 2：ハロチアゾールのビニルスタンナンとのカップリングをするための一般法

【化 1 3 8】

20



30

【0 3 6 0】

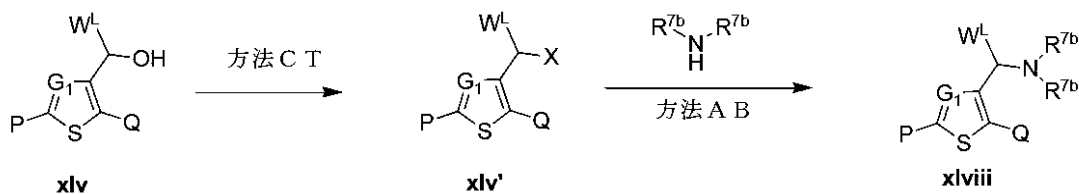
スキーム 6 2 は、式 c x x x i x および c x l i の化合物の調製のための一般法を示す。スキーム 6 2 に示されるように、化合物 x x x i を、適切な条件下、例えばジオキサン中の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 、 LiCl で高温下でビニルスタンナン*vinyl stannanes とカップリングさせ、アルケン c x x x v i i i を得ることができ（方法 K）、これは、一般に公知の方法によって化合物 c x x x i x へさらに転換することができる。代替として、例えば、エタノールなどの適切な溶媒中、触媒として Pd/C を使用する c x x x v i i i の水素化（方法 V）によって、化合物 c x l を得ることができ、これは、一般に公知の方法によって c x l i へさらに転換することができる。

40

【0 3 6 1】

スキーム 7 1：アミンの合成のための一般法

【化 1 3 9】



【 0 3 6 2】

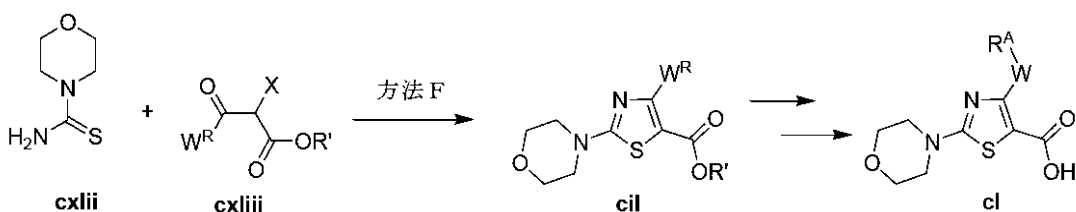
スキーム 7 1 は、アミン x l v i i i の合成のための一般法を示す。スキーム 7 1 に示されるように、アルコール x l v を、DCM などの適切な溶媒中、PCl₅ などの適切な試薬での処理を使用してハライド x l v ' に転換することができる。次いで、ハライド x l v ' を高温でアミンで処理し、目標アミン x l v i i i が得られる（方法 A B）。

10

【 0 3 6 3】

スキーム 6 3：置換チアゾールの合成のための一般法

【化 1 4 0】



20

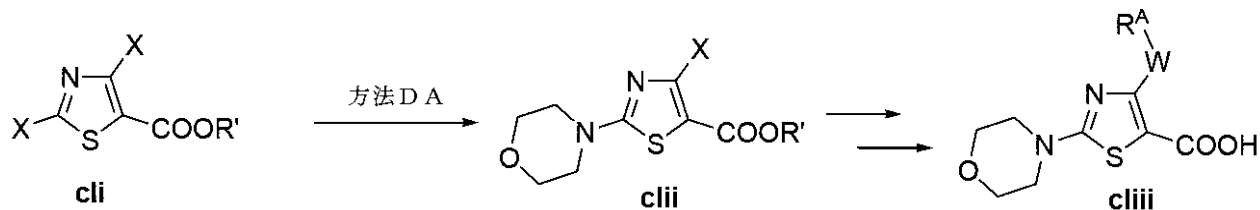
【 0 3 6 4】

スキーム 6 3 は、式 c l の化合物の合成のための一般的な経路を示す。チオアミド c x l i i i は、イソプロパノールなどの適切な溶媒中高温で、アルファハロゲン化カルボニル化合物 c x l i i i で処理し、チアゾール c i l を得ることができる（方法 F）。c i l から化合物 c l への変換反応は、一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。

【 0 3 6 5】

スキーム 6 4：チアゾール核の 2 位へのモルホリンの導入のための一般法

【化 1 4 1】



30

【 0 3 6 6】

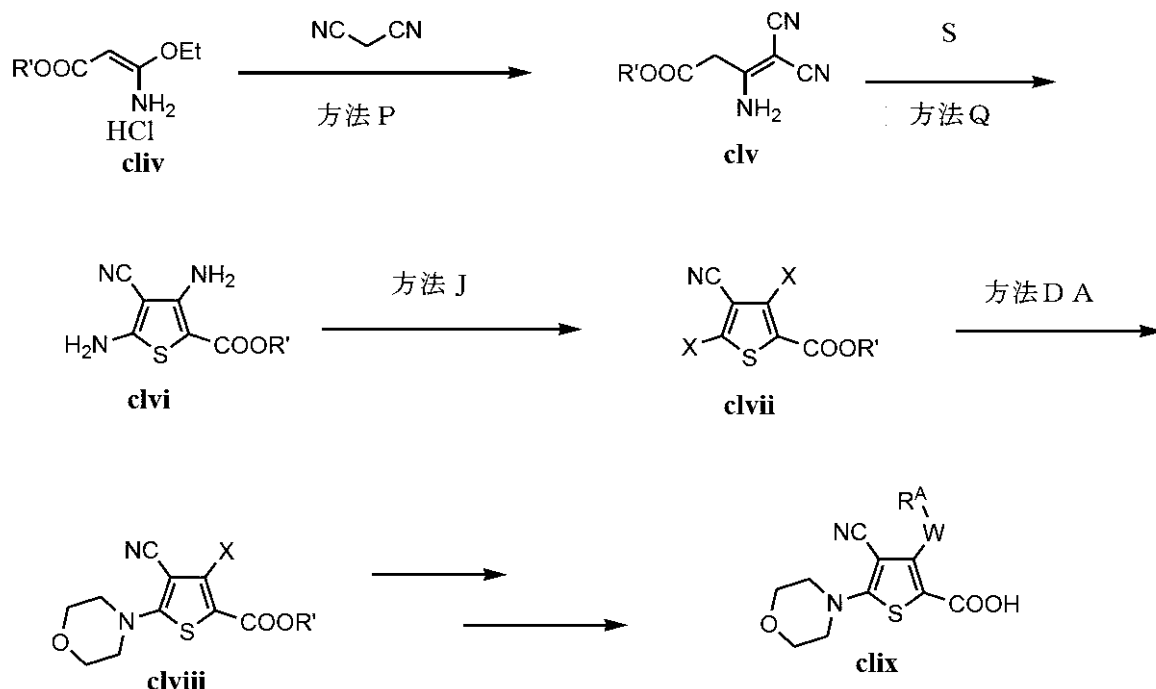
スキーム 6 4 は、チアゾール核骨格の 2 位にモルホリンを導入するための一般的な経路を示す。メチル 2, 4-ジブロモ-5-チアゾールカルボキシレートなどのジハロチアゾールエステルを、THF または他の好適な溶媒中、炭酸セシウムなどの適切な塩基を用いて高温でモルホリンで処理し（方法 D A）、式 c l i i i の化合物を得ることができる。次いで、化合物 c l i i i は、一般に公知の官能基変換反応を使用して、化合物 c l i i i に転換することができる。

40

【 0 3 6 7】

スキーム 6 5：3-シアノチオフェンの合成のための一般法

【化 1 4 2】



10

20

【0 3 6 8】

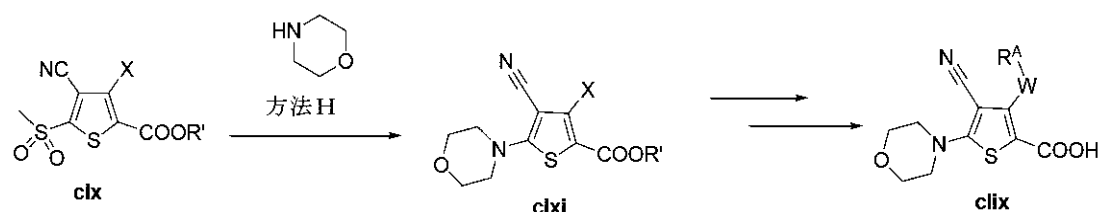
スキーム 65 は、3-シアノチオフエン c l i x の合成のための手順を記載する。置換アルコキシエテンアミン c l i v を、クロロホルムのような適切な溶媒中、T E A などの適切な塩基の存在下で高温でマロノニトリルで処理し、置換アミノエチレンマロノニトリル c l v を得ることができ（方法 P）、これを、DMF および高温下などの適切な条件で硫黄で処理し、ジアミノシアノチオフエン x c l v i が得られる（方法 Q）。次いで、ジアミン c l v i は、高温で、A C N 中臭化銅（I I）、亜硝酸アミルなどの好適な試薬を使用して、S a n d m e y e r 反応に供し（方法 J）、式 c l v i i の化合物を得ることができる。次いで、ジハロシアノチオフエンは、T H F または他の好適な溶媒中、炭酸セシウムなどの適切な塩基を用いて、高温でモルホリンで処理し（方法 D A）、式 c l v i i i の化合物を得ることができる。次いで、化合物 c l v i i i は、一般に公知の官能基変換反応物を使用して、化合物 c l v i x に転換することができる。

30

【0 3 6 9】

スキーム 66：シアノチオフエンの合成のための別法

【化 1 4 3】



40

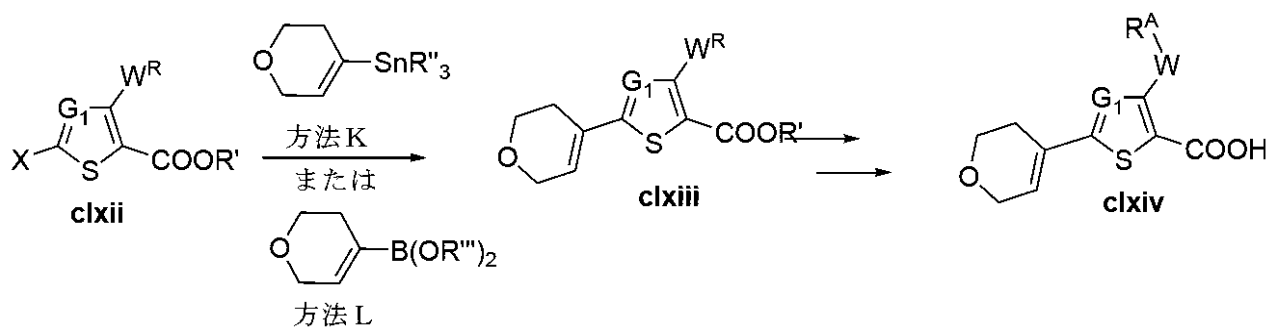
【0 3 7 0】

スキーム 66 は、3-シアノチオフエン類似体へのモルホリンの導入のための手順を記載する。スキーム 66 において示されるように、式 c l x のスルホン（合成例は M a n s a n e t e t a l、国際公開第 2 0 0 5 0 7 0 9 1 6 号にある）を、高温で適切な溶媒、例えば、T H F 中、モルホリンで処理し（方法 H）、c l x i を得ることができる。c l x i から化合物 c l i x への変換反応は、例えば、一般に公知の官能基変換反応の組み合わせによって実施することができる。

【0 3 7 1】

50

スキーム 67：ハロチオフェン／チアゾールのビニルスタンナン／ボロン酸エステルとのカップリングのための一般法
【化 1 4 4】



10

【0372】

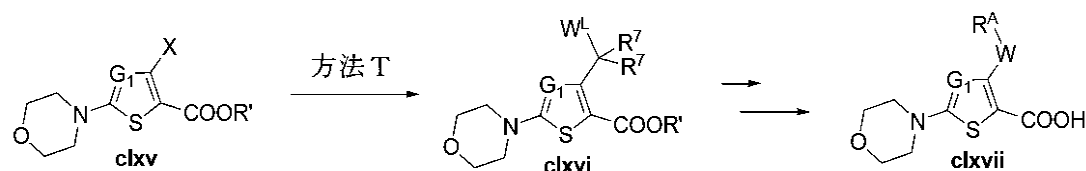
スキーム 67 は、式 clxiv の化合物の調製のための一般法を示す。スキーム 67 において示されるように、化合物 clxii を、適切な条件下、例えばジオキサン中の Pd (PPh₃)₄、CuI、LiCl で高温下で、ビニルスタンナン (vinylstananes) とカップリングさせ、アルケン clxiii を得ることができる (方法 K)。代替として、Pd (PPh₃)₄、CsCO₃、ジオキサン、高温でなどの Suzuki 条件 (方法 L) を使用することができる。次いで、化合物 clxiii は、一般に公知の方法によって、化合物 clxiv にさらに転換することができる。

20

【0373】

スキーム 68：ハロゲン化チオフェン／チアゾールに炭素官能基を導入するための一般法

【化 1 4 5】



30

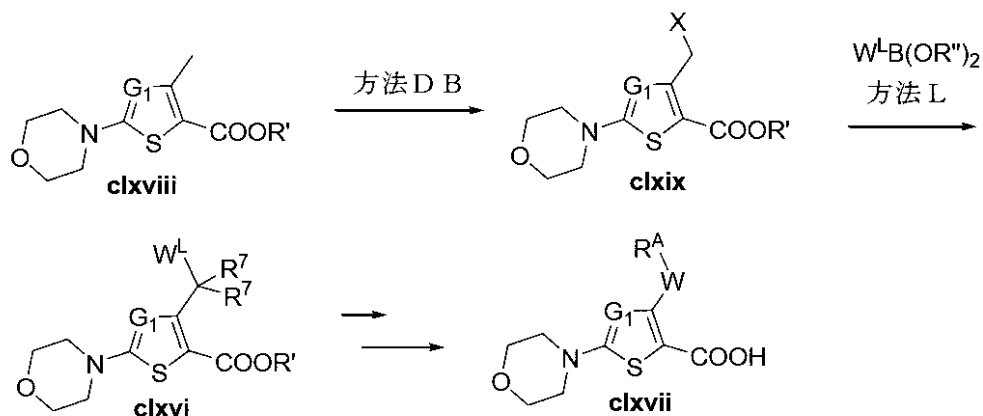
【0374】

スキーム 68 において示されるように、炭素官能基は、周知の Negishi クロスカップリング技法で導入することができる。ハロゲン化チオフェン／チアゾール clxv を、高温で THF などの標準 Negishi カップリング条件下で、Pd (tBu₃P)₂ などの Pd 触媒を使用して、アルキル亜鉛ハライドで処理し (方法 T)、化合物 clxvi を得ることができ、これは一般に公知の方法を使用して、化合物 clxvii へさらに転換することができる。

【0375】

スキーム 69：チオフェン／チアゾールに炭素官能基を導入するための別法

【化 1 4 6】



10

【0 3 7 6】

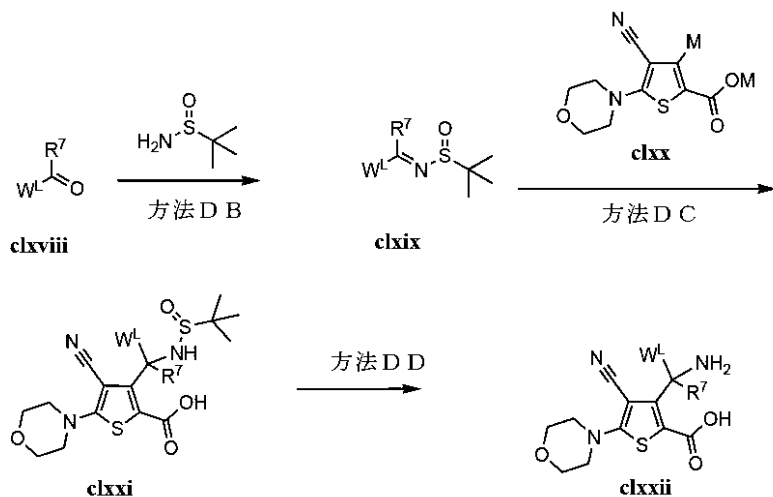
スキーム 6 9 に示されるように、チオフエン／チアゾール **clxviii** のメチル置換基は、DCM のような好適な溶媒中、AIBN などのラジカル源と共に適切な試薬、例えば NBS を使用してハロゲン化し（方法 DB）、ハライド **clxix** を得ることができる。次いで、ハライド **clxix** は、周知の Suzuki クロスカップリング技法、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサンー水、高温を使用してボロン酸またはボロン酸エステルとカップリングさせ（方法 L）、化合物 **clxvi** を得ることができ、これは、一般に公知の方法を使用して、化合物 **clxvii** へさらに転換することができる。

20

【0 3 7 7】

スキーム 7 0 : アミノ酸の合成のための一般法

【化 1 4 7】



30

【0 3 7 8】

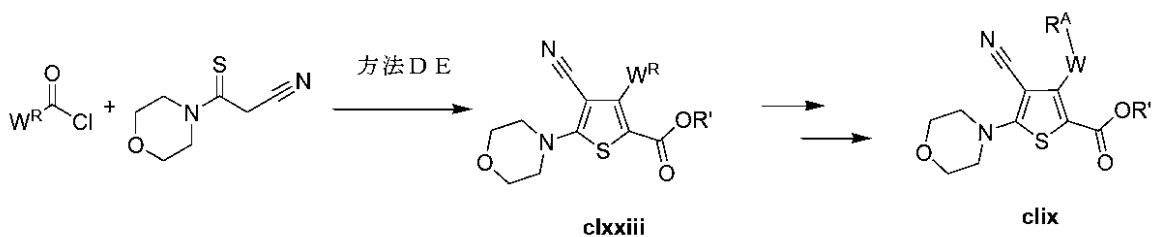
40

スキーム 7 0 において示されるように、アルデヒドまたはケトン **clxx** を、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ などの適切なルイス酸の存在下で無水 THF または他の適切な溶媒中、2-メチル-2-プロパンスルフィナムドで処理し、スルフィナムド **clxxix** を得ることができ（方法 DC）、これは、続いて対応するチオフエンハライドからハロゲン金属交換によって、例えばチオフエンプロミドから低温で過剰のフェニルリチウムを使用して得られたチオフエン金属化合物 **clxxii** で処理することができる（方法 DD）。次いで、形成されたスルフィニルアミン **clxxiii** は、任意選択の共溶媒、例えば DCM と共にジオキサン中の HCl などの酸で処理し（方法 DE）、アミノ酸 **clxxiv** を得ることができる。

【0 3 7 9】

50

スキーム 7 2 : シアノチオフエンの合成のための別法
【化 1 4 8】



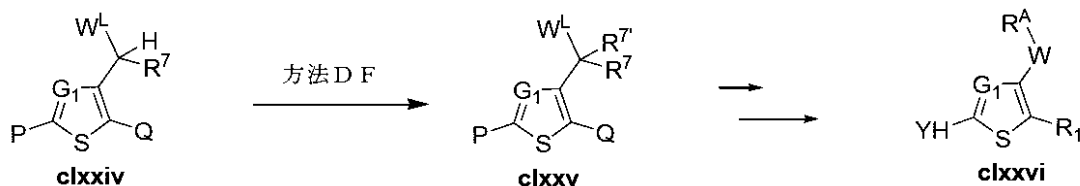
【0 3 8 0】

10

スキーム 7 2 において示されるように、ハロゲン化アシルを、ジイソプロピルアミンなどの適切な塩基の存在下で好適な溶媒、例えば MeCN 中高温で、チオモルホリンおよびハロ酢酸アルキルとカップリングさせ、シアノチオフエン clxxiii を得ることができる (方法 DE)。clxxiii から化合物 clx への変換反応は、一般に公知の官能基操作の組み合わせによって実施することができる。

【0 3 8 1】

スキーム 7 3 : ベンジルアルキル化のための一般法
【化 1 4 9】



20

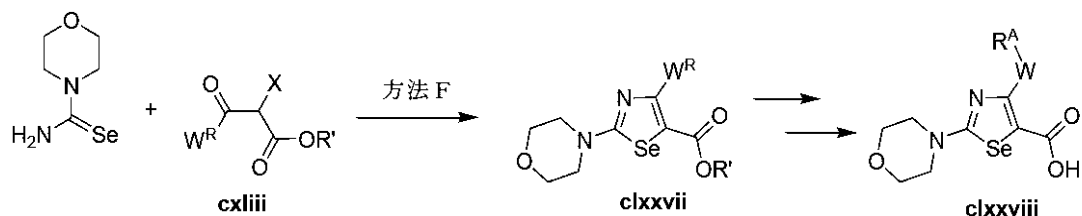
【0 3 8 2】

スキーム 7 3 に示されるように、化合物 clxxv (この場合、 W^L は芳香族基またはヘテロ芳香族基である) は、好適な溶媒、例えば THF 中の KOtBu などの適切な塩基を使用して脱プロトン化し、続いて、ハロゲン化アルキル R^7-X を使用してアルキル化し (方法 DF)、ベンジルアルキル化生成物 clxxv を得ることができる。一般に公知の方法を使用して、化合物 clxxv は、化合物 clxxvi にさらに転換することができる。

30

【0 3 8 3】

スキーム 7 4 : 置換セレナゾールの合成のための一般法
【化 1 5 0】



40

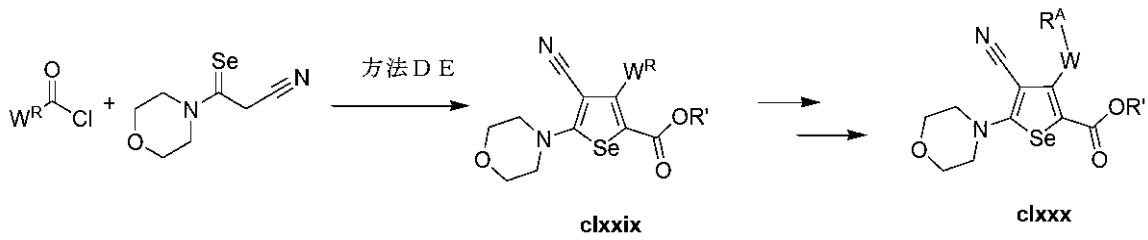
【0 3 8 4】

スキーム 7 4 は、式 clxxviii の化合物の合成のための一般的な経路を示す。セレノアミドは、イソプロパノールなどの適切な溶媒中高温で、アルファーハロゲン化カルボニル化合物 cxliii で処理し、セレナゾール clxxvii を得ることができる (方法 F)。clxxvii から化合物 clxxviii への変換反応は、一般に公知の官能基操作の組み合わせによって実施することができる。

【0 3 8 5】

スキーム 7 5 : セレノフェンの合成のための一般法

【化 1 5 1】



【0386】

スキーム 75 において示されるように、ハロゲン化アシルを、ジイソプロピルアミンなどの適切な塩基の存在下で、好適な溶媒、例えば MeCN 中高温で、セレノモルホリン構成単位およびハロ酢酸アルキルとカップリングさせ、セレノフェン **clxxix** を得ることができる（方法 D E）。**clxxix** から化合物 **clxxx** への変換反応は、一般に公知の官能基操作の組み合わせによって実施することができる。

【実施例】

【0387】

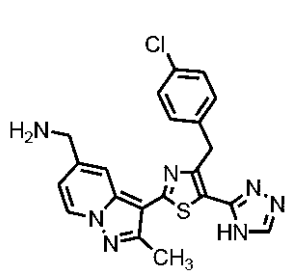
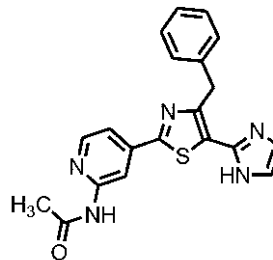
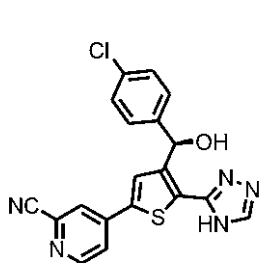
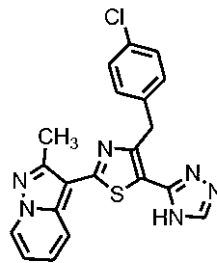
実施例

【0388】

下記の表 1 は、一般式 I A および I B の化合物によって表される特定の化合物を表す。

【0389】

【表 1-01】

**1****2****3****4**

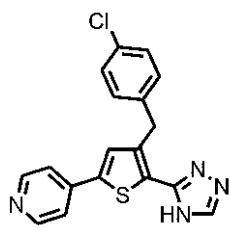
10

20

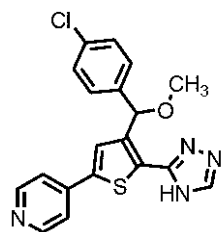
30

40

【表 1 - 0 2】

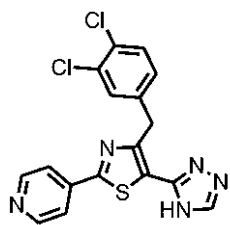


5

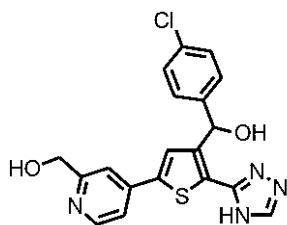


6

10

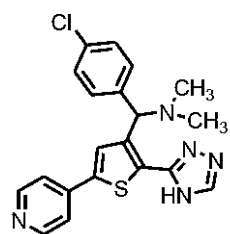


7

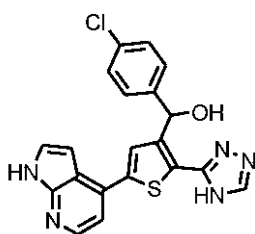


8

20

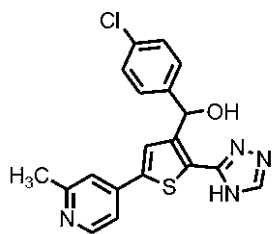


9

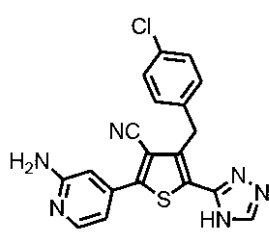


10

30



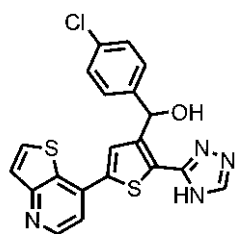
11



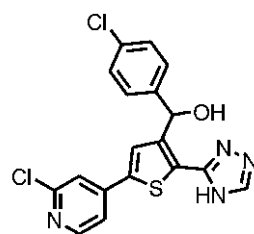
12

40

【表 1 - 0 3】

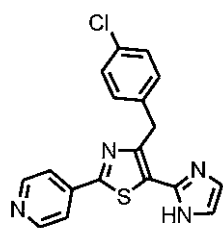


13

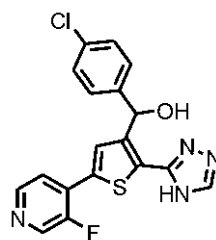


14

10

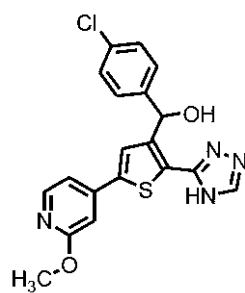


15

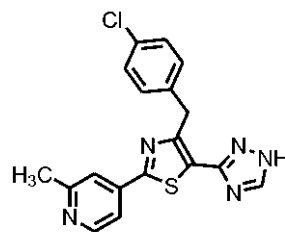


16

20

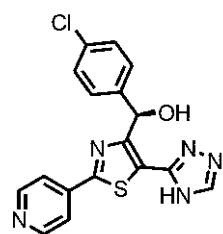


17

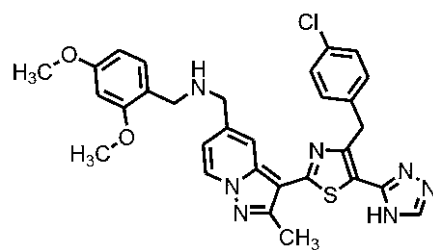


18

30



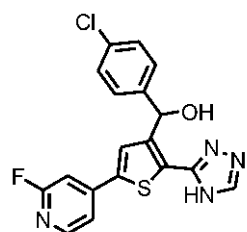
19



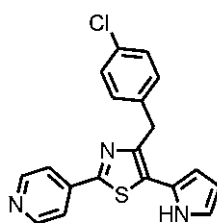
20

40

【表 1 - 0 4】

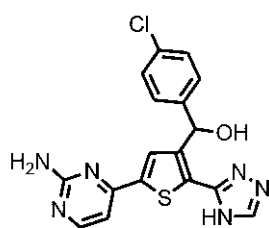


21

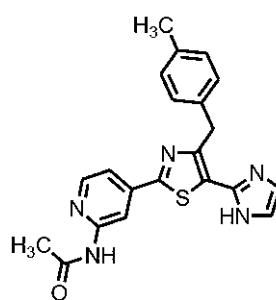


22

10

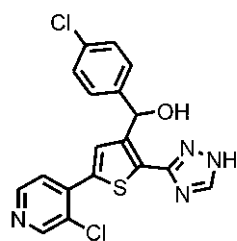


23

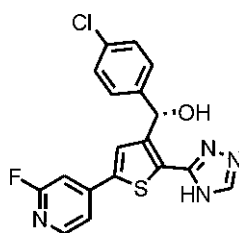


24

20

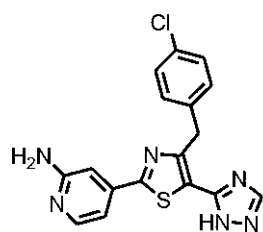


25

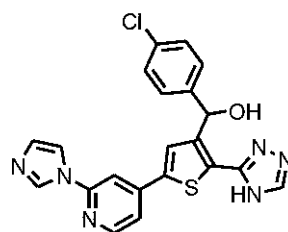


26

30



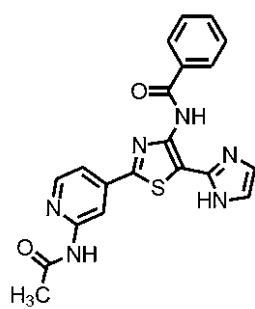
27



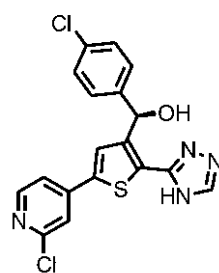
28

40

【表 1 - 0 5】

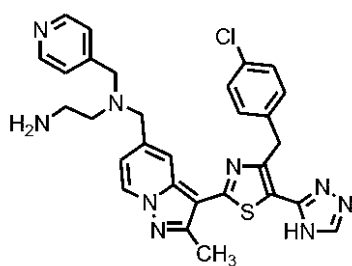


29

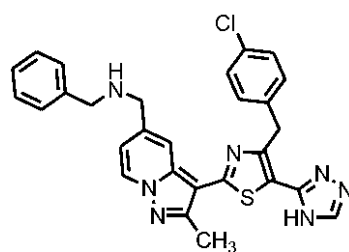


30

10

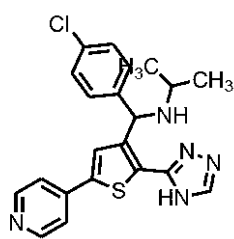


31

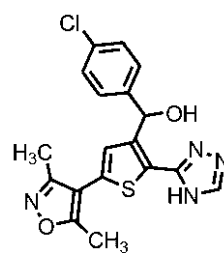


32

20



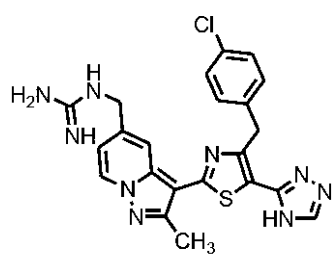
33



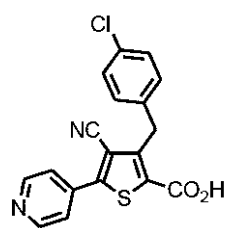
34

30

【表 1 - 0 6】

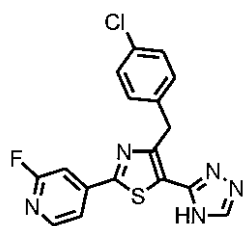


35

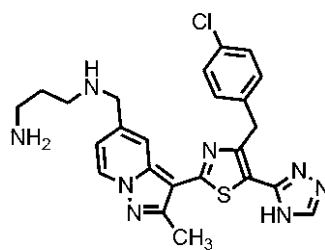


36

10

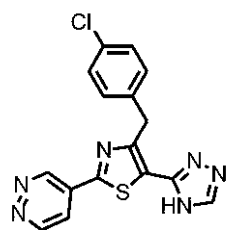


37

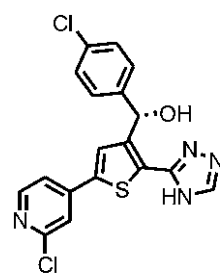


38

20

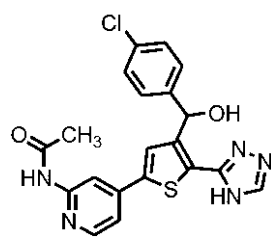


39

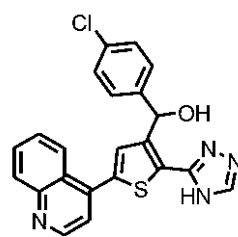


40

30



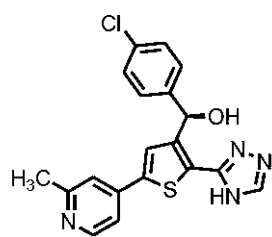
41



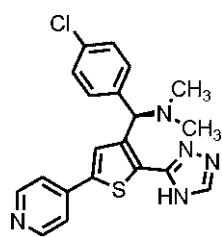
42

40

【表 1 - 0 7】

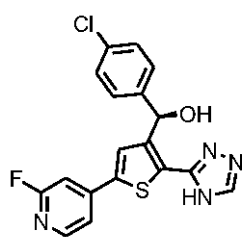


43

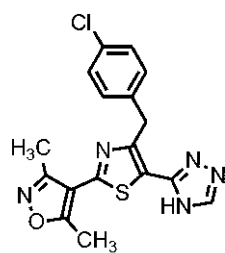


44

10

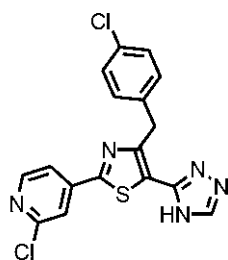


45

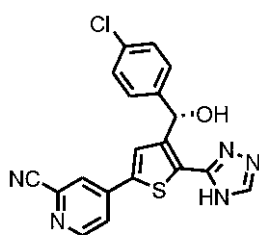


46

20



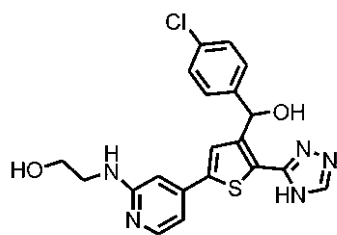
47



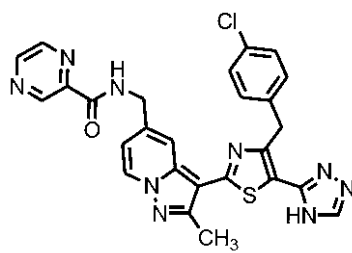
48

30

【表 1 - 0 8】

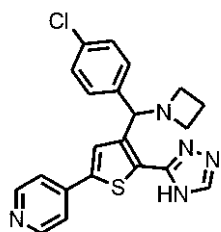


49

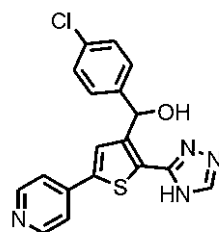


50

10

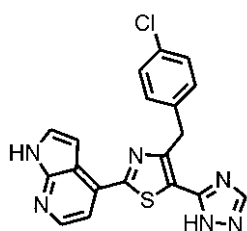


51

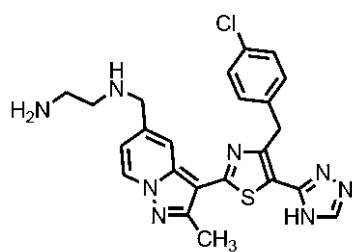


52

20

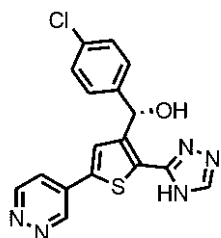


53

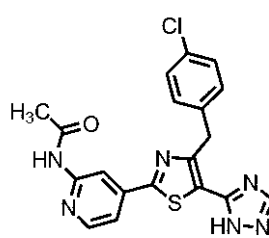


54

30



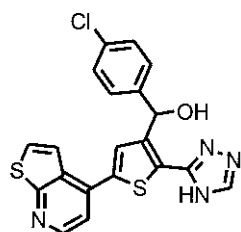
55



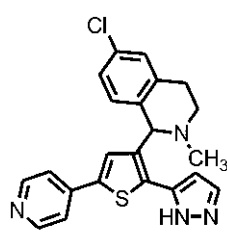
56

40

【表 1 - 0 9】

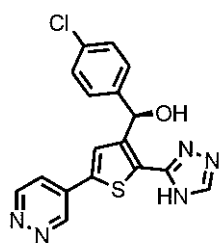


57

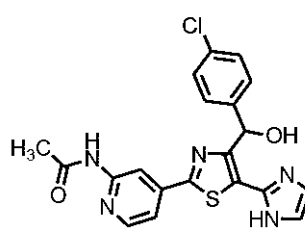


58

10

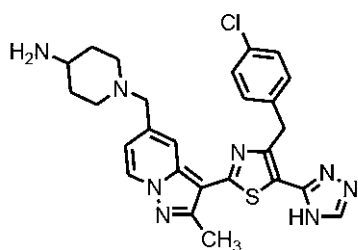


59

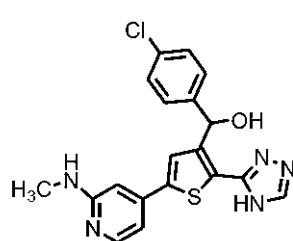


60

20

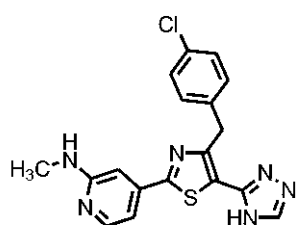


61

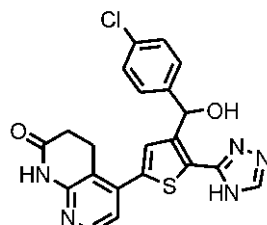


62

30



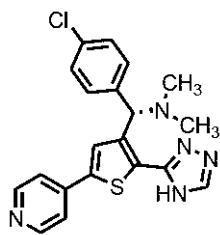
63



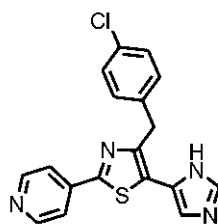
64

40

【表 1 - 1 0】

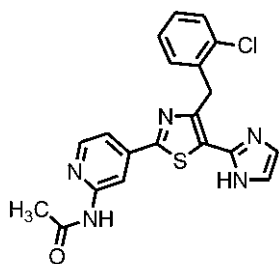


65

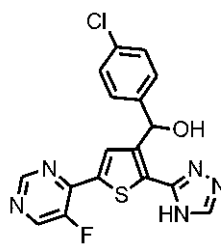


66

10

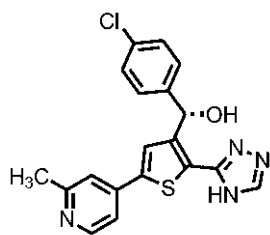


67

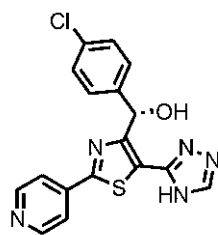


68

20



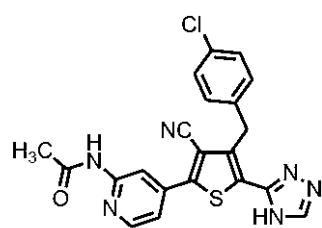
69



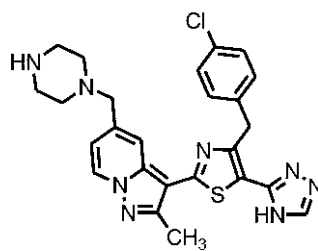
70

30

【表 1 - 1 1】

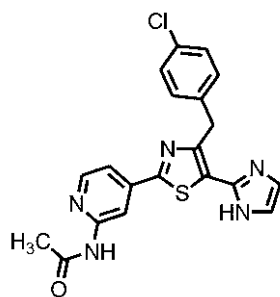


71

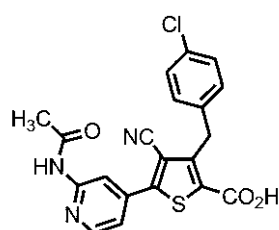


72

10

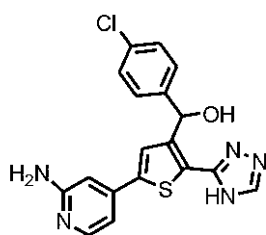


73

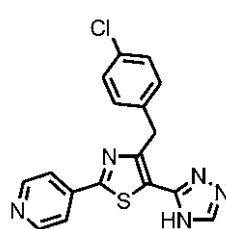


74

20

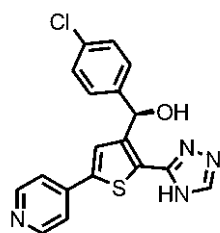


75

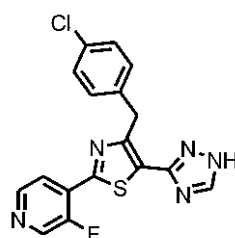


76

30



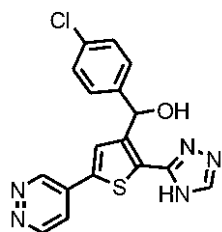
77



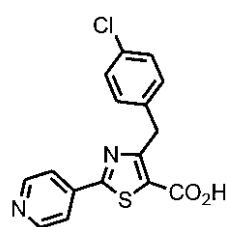
78

40

【表 1 - 1 2】

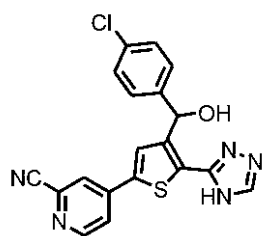


79

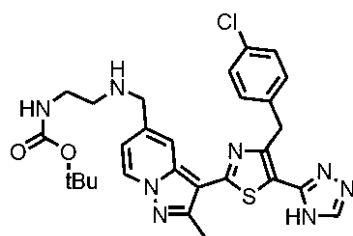


80

10

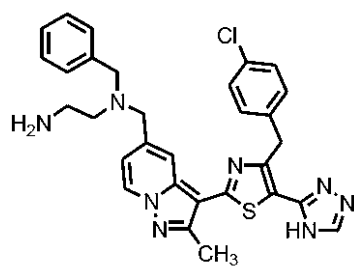


81

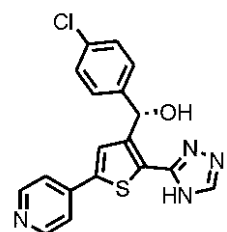


82

20



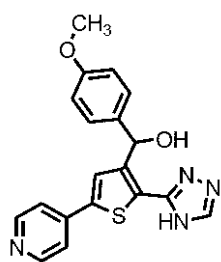
83



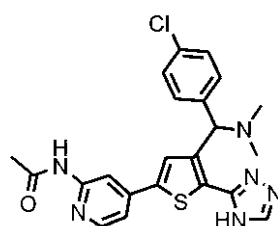
84

30

【表 1 - 1 3】

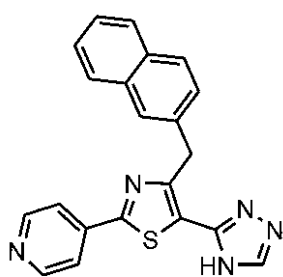


85

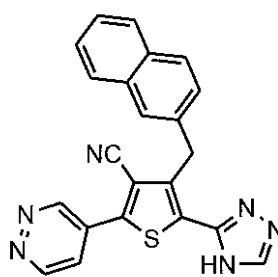


86

10

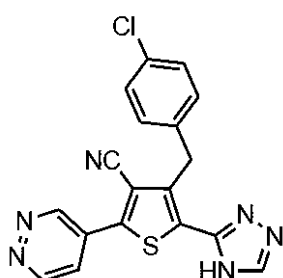


87

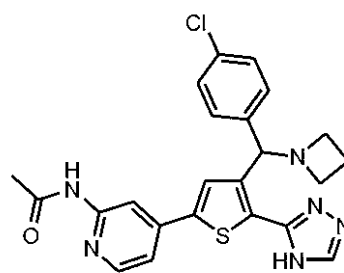


88

20

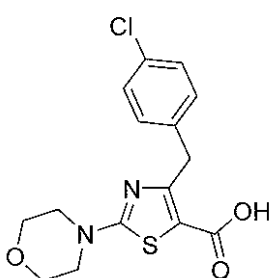


89

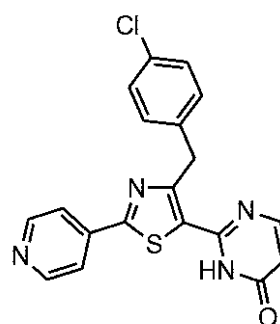


90

30



91

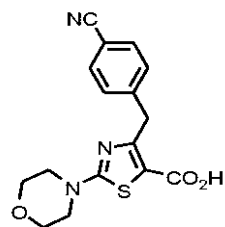


92

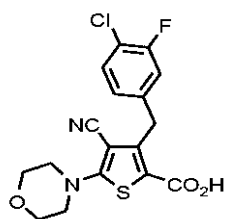
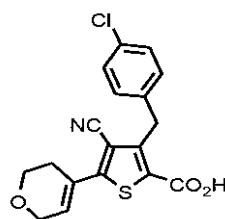
40

50

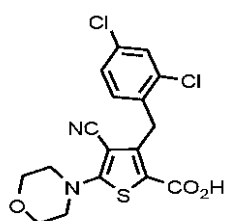
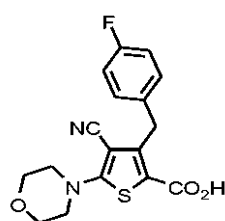
【表 1 - 1 4】

**93**

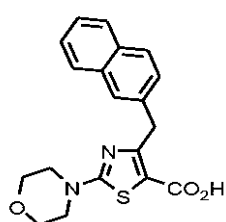
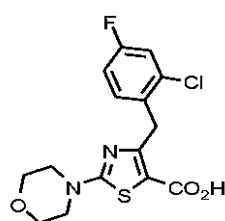
10

**94****95**

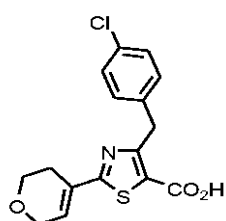
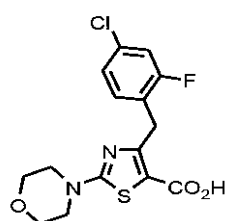
20

**96****97**

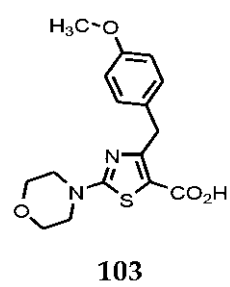
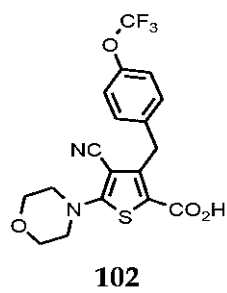
30

**98****99**

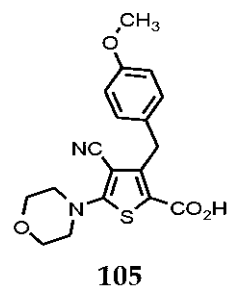
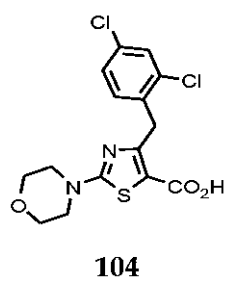
40

**100****101**

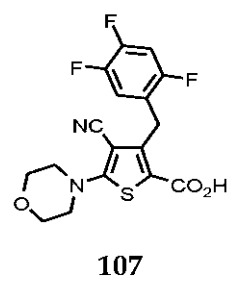
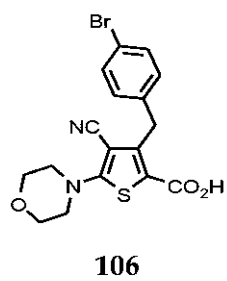
【表 1 - 1 5】



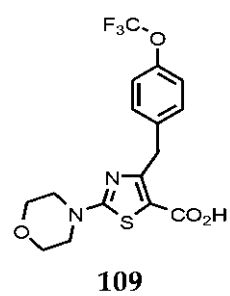
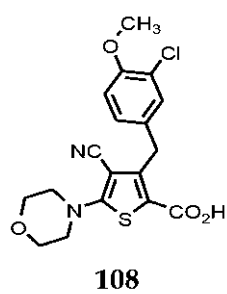
10



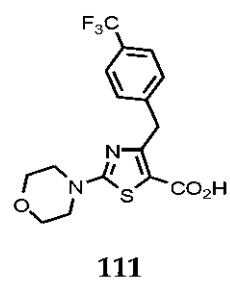
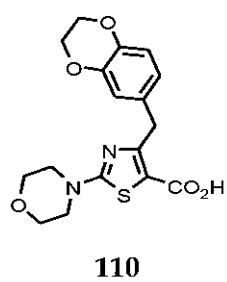
20



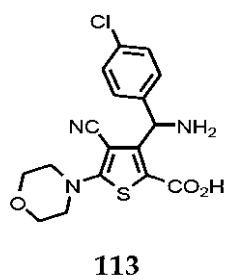
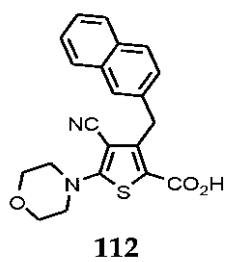
30



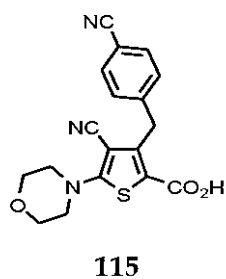
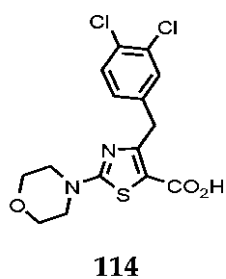
40



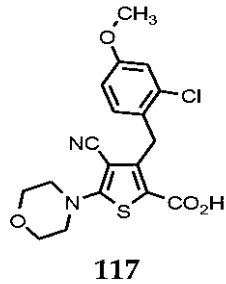
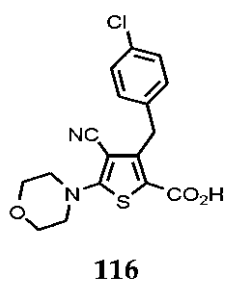
【表 1 - 1 6】



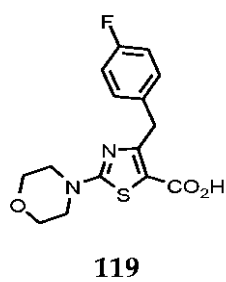
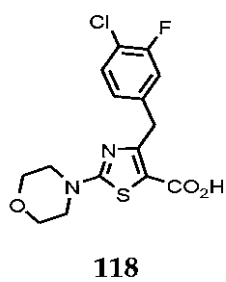
10



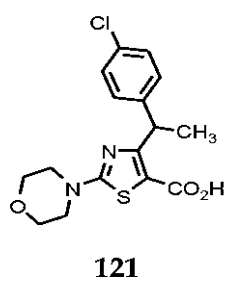
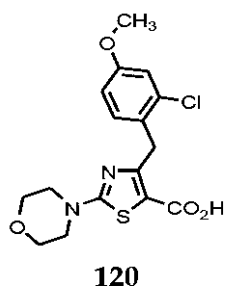
20



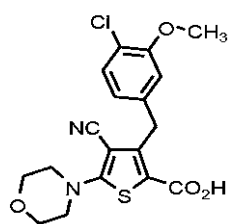
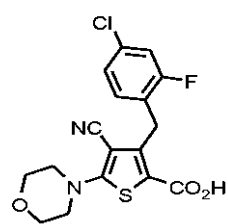
30



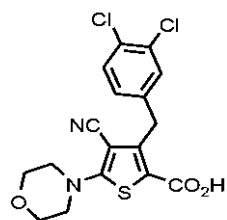
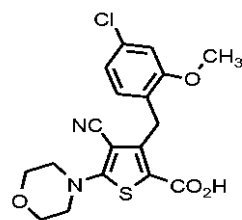
40



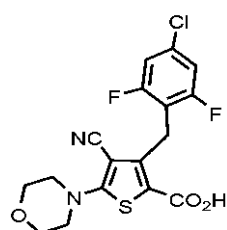
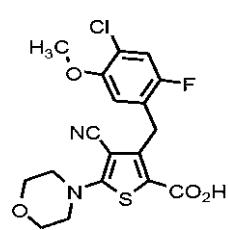
【表 1 - 1 7】

**122****123**

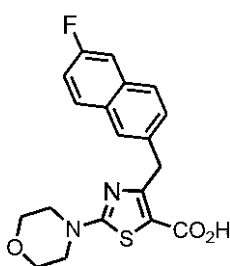
10

**124****125**

20

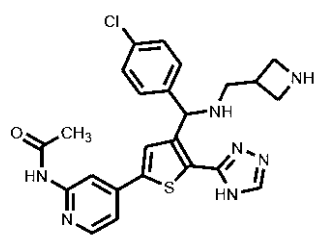
**126****127**

30

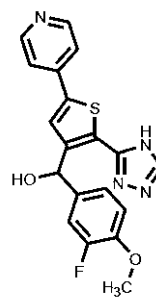
**128**

40

【表 1 - 1 8】

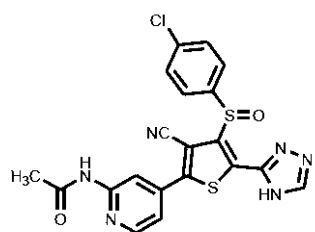


129

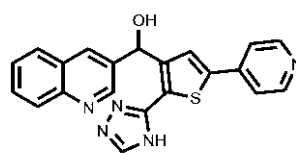


130

10

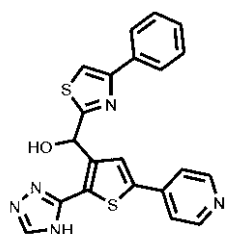


131

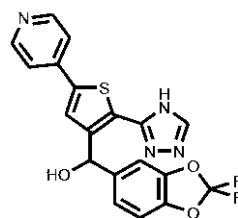


132

20

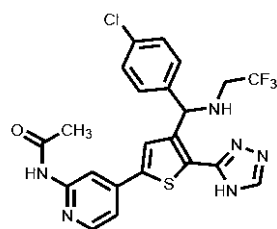


133

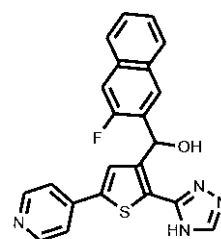


134

30



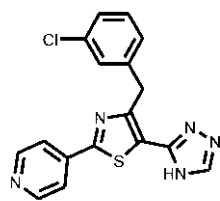
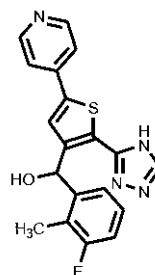
135



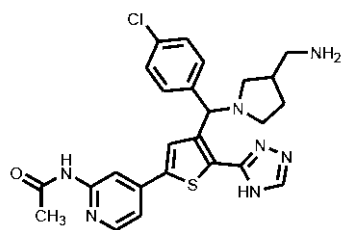
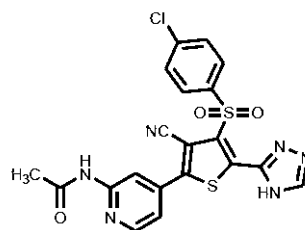
136

40

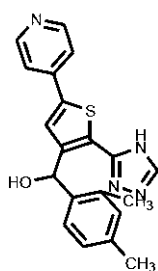
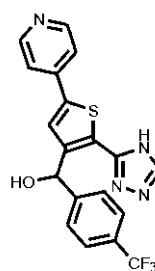
【表 1 - 1 9】

**137****138**

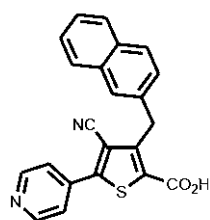
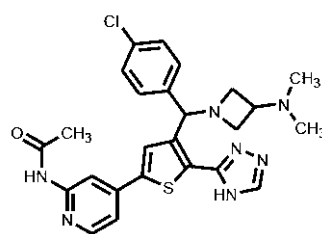
10

**139****140**

20

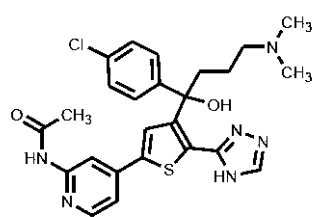
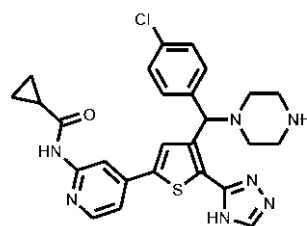
**141****142**

30

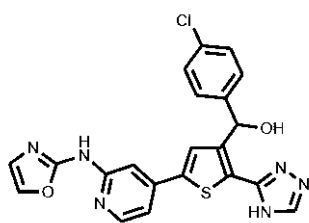
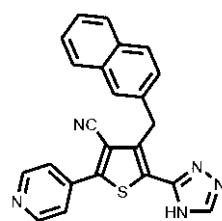
**143****144**

40

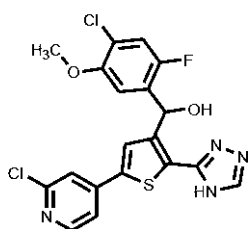
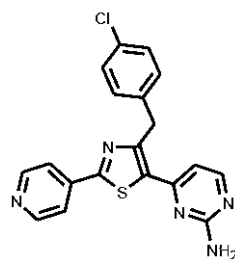
【表 1 - 20】

**145****146**

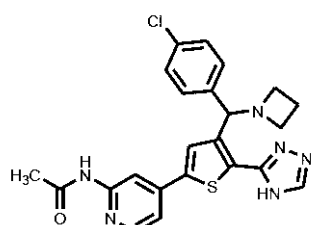
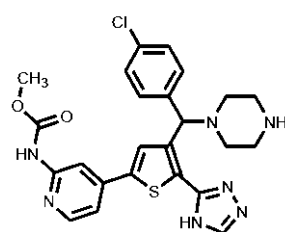
10

**147****148**

20

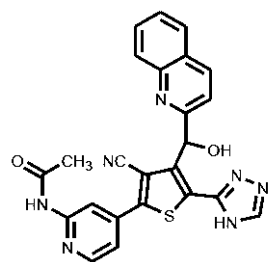
**149****150**

30

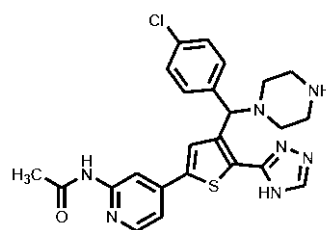
**151****152**

40

【表 1 - 2 1】

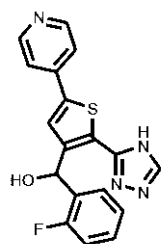


153



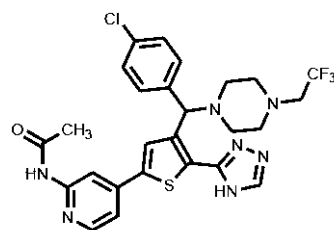
154

10

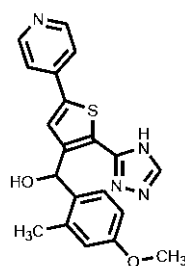


155

20

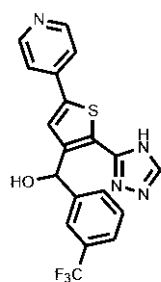


157

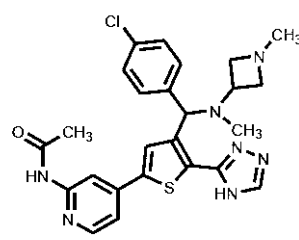


158

30



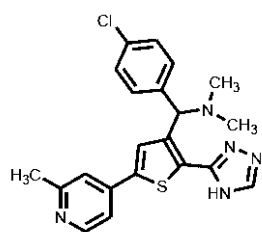
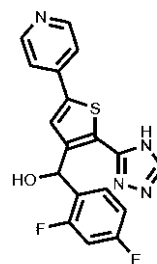
159



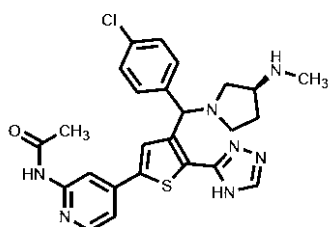
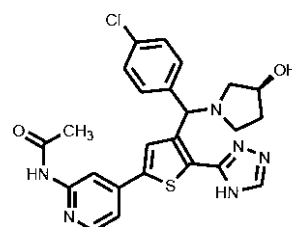
160

40

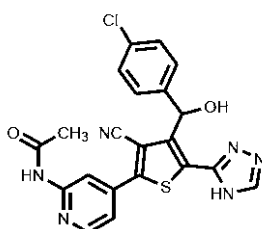
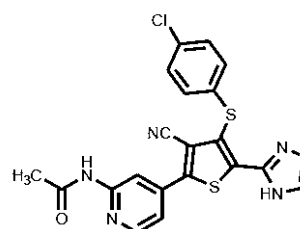
【表 1 - 2 2】

**161****162**

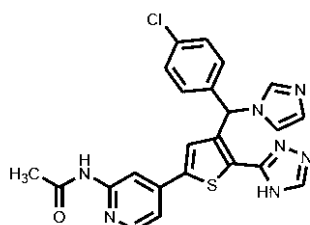
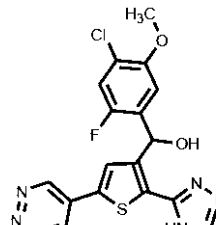
10

**163****164**

20

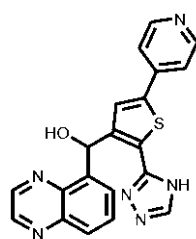
**165****166**

30

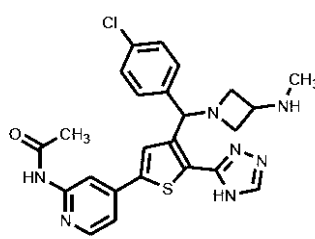
**167****168**

40

【表 1 - 2 3】

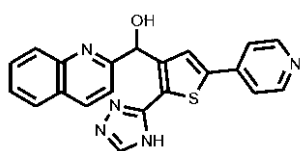


169

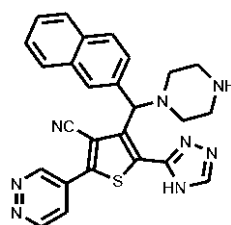


170

10

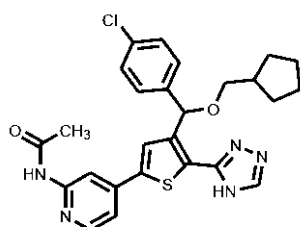


171

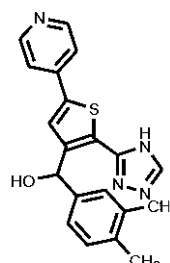


172

20

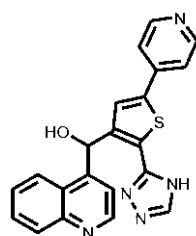


173

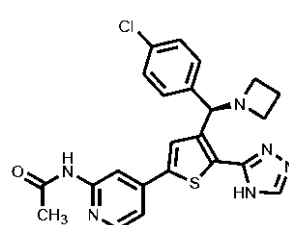


174

30



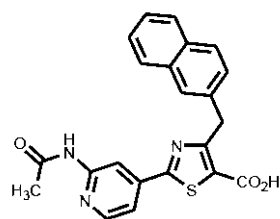
175



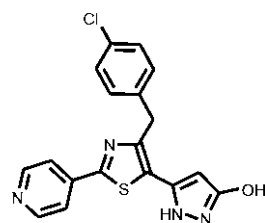
176

40

【表 1 - 2 4】

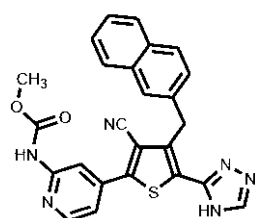


177

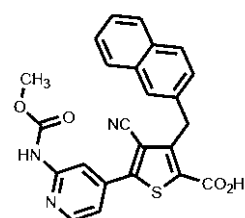


178

10

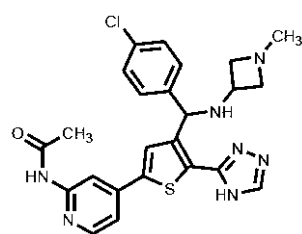


179

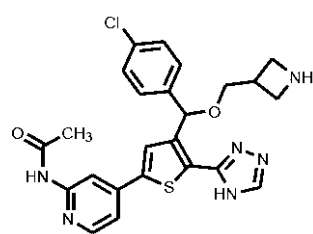


180

20

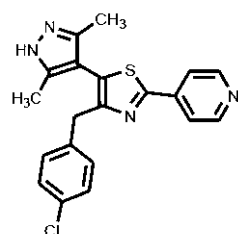


181

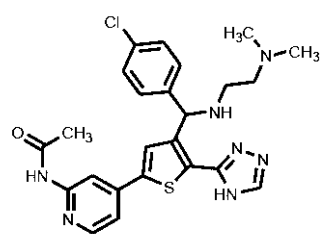


182

30



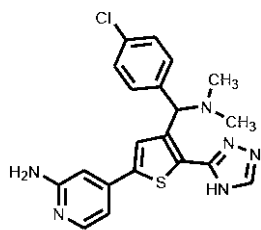
183



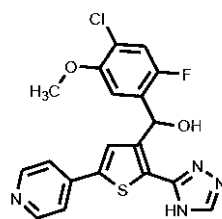
184

40

【表 1 - 2 5】

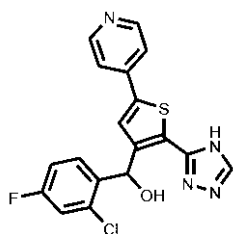


185

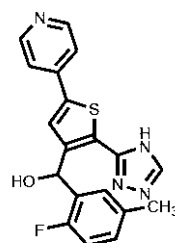


186

10

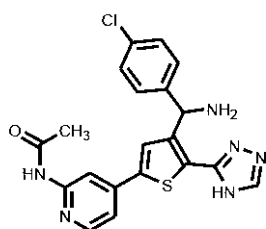


187

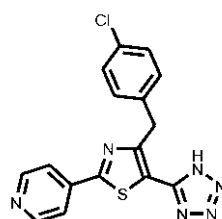


188

20

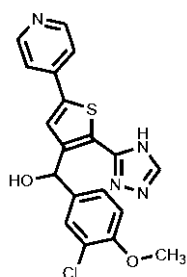


189

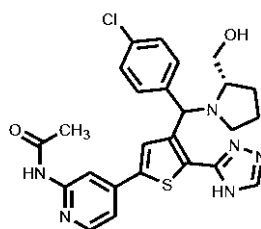


190

30



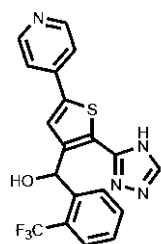
191



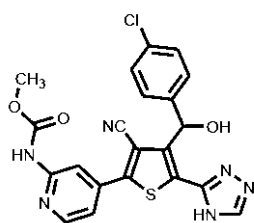
192

40

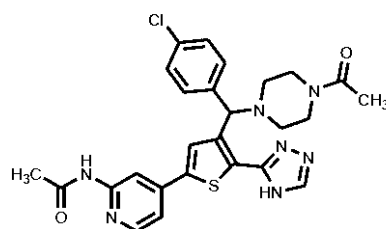
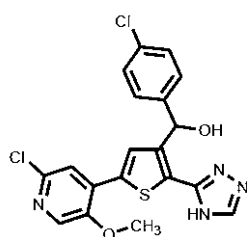
【表 1 - 2 6】

**193**

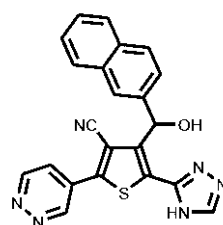
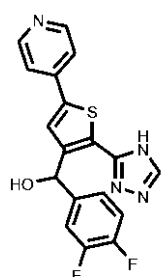
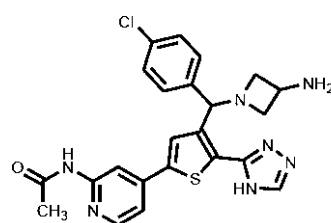
10

**195**

20

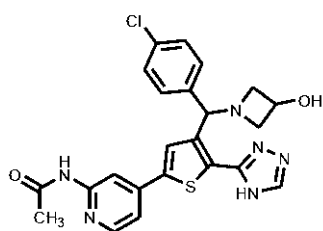
**196****197**

30

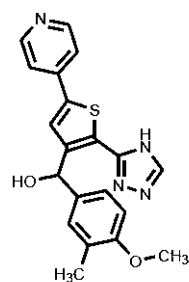
**198****199****200**

40

【表 1 - 2 7】

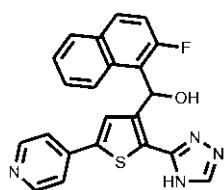


201

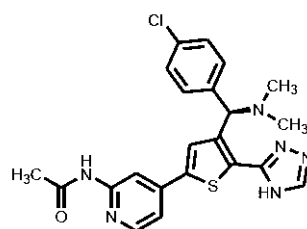


202

10

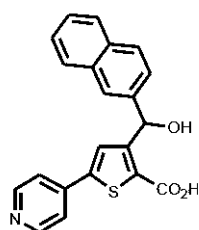


203

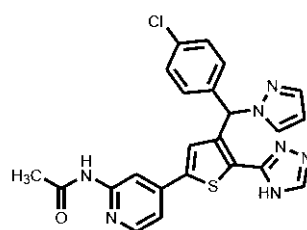


204

20

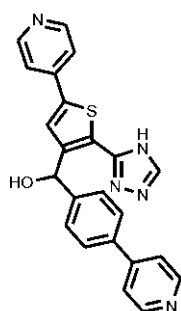


205

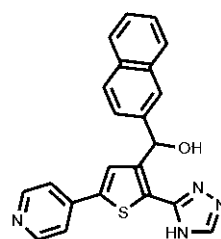


206

30



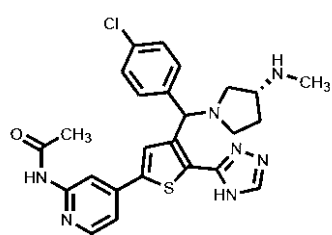
207



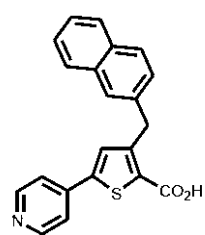
208

40

【表 1 - 2 8】

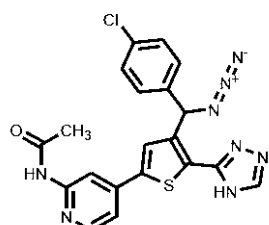


209

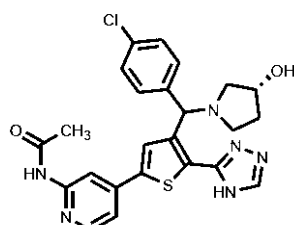


210

10

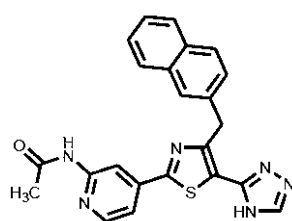


211

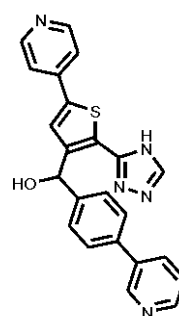


212

20

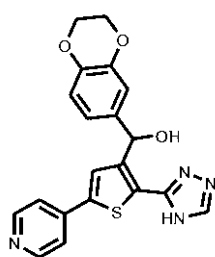


213

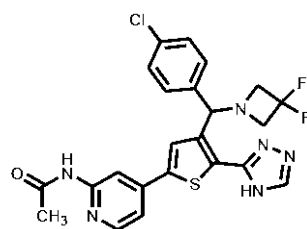


214

30



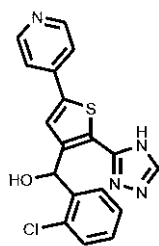
215



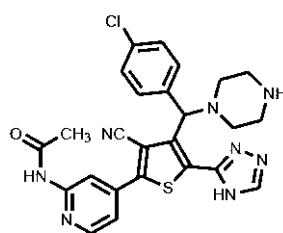
216

40

【表 1 - 2 9】

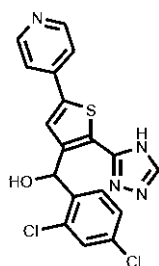


217

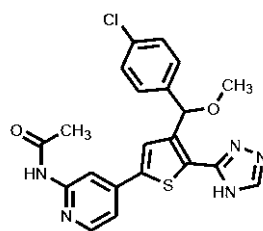


218

10

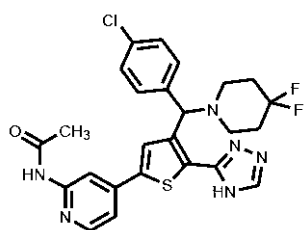


219

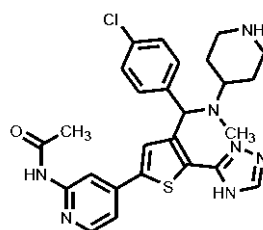


220

20

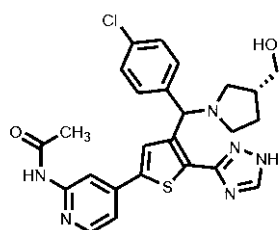


221

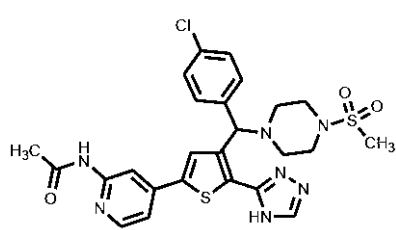


222

30



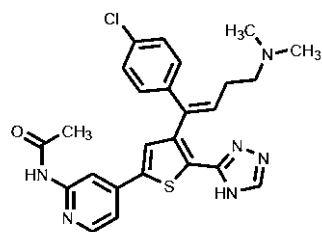
223



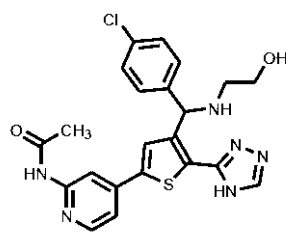
224

40

【表 1 - 3 0】

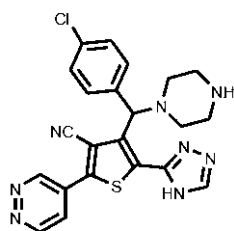


225

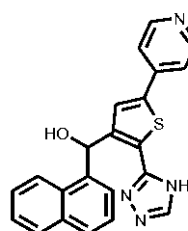


226

10

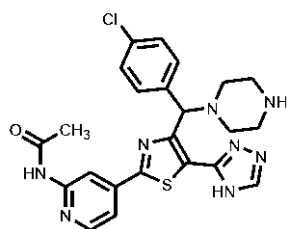


227

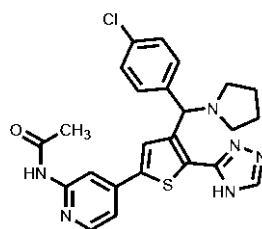


228

20

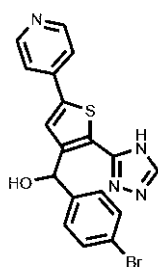


229

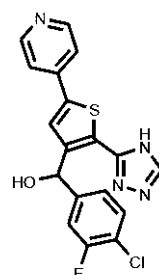


230

30



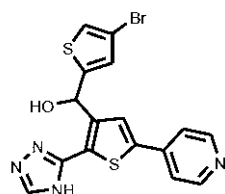
231



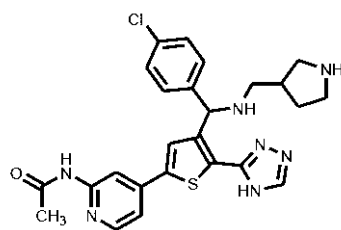
232

40

【表 1 - 3 1】

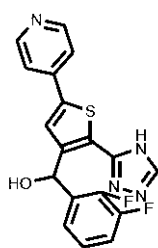


233

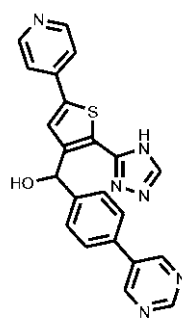


234

10

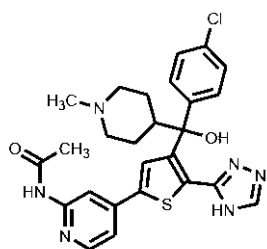


235

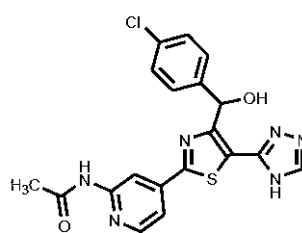


236

20

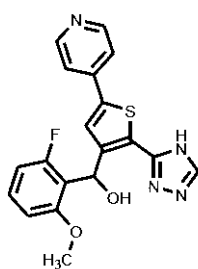


237

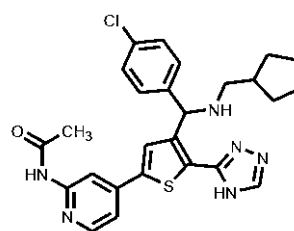


238

30



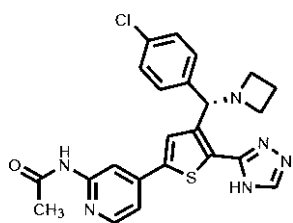
239



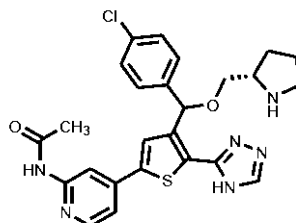
240

40

【表 1 - 3 2】

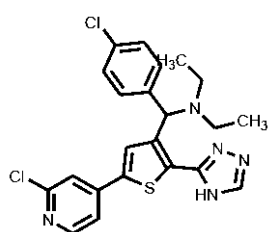


241

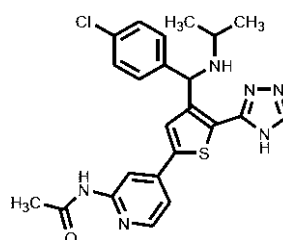


242

10

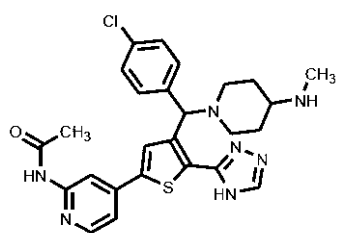


243

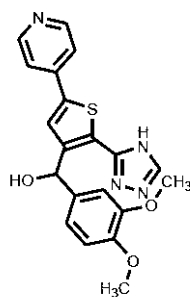


244

20

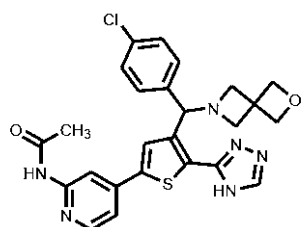


245

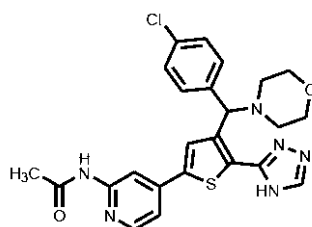


246

30



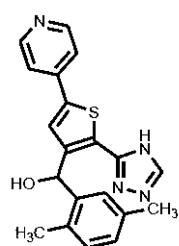
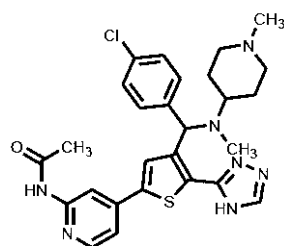
247



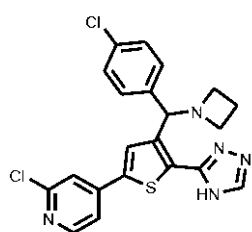
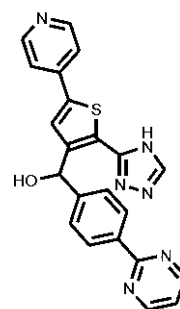
248

40

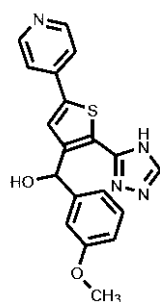
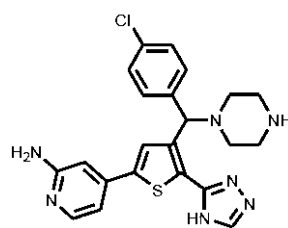
【表 1 - 3 3】

**249****250**

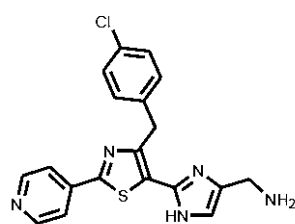
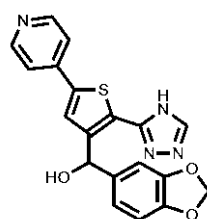
10

**251****252**

20

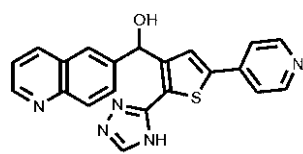
**253****254**

30

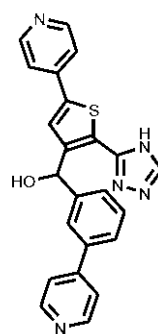
**255****256**

40

【表 1 - 3 4】

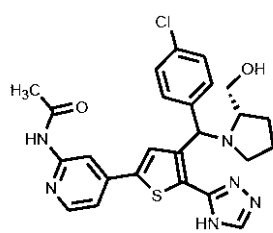


257

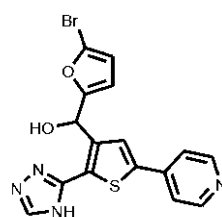


258

10

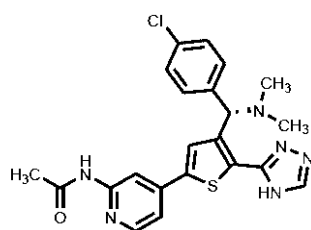


259

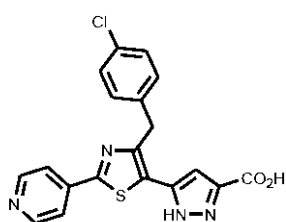


260

20

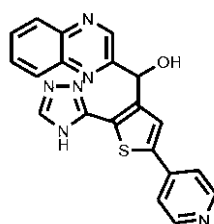


261

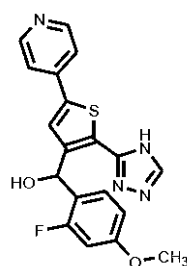


262

30



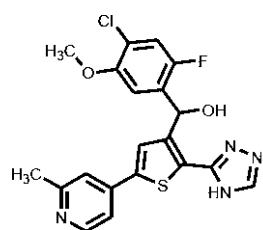
263



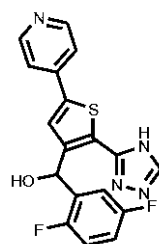
264

40

【表 1 - 3 5】

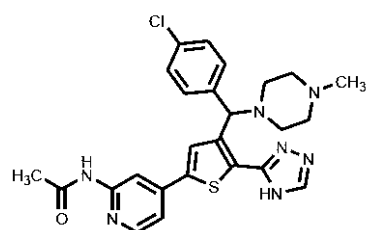


265

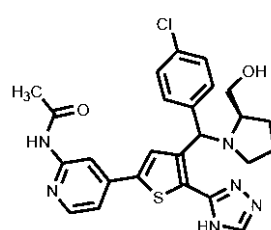


266

10

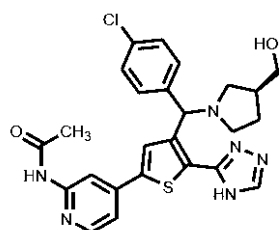


267

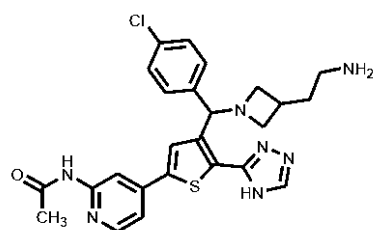


268

20

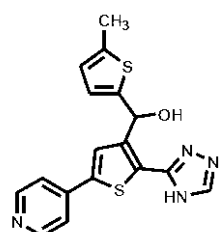


269

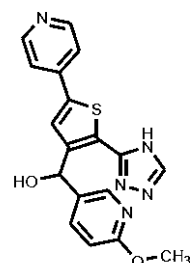


270

30



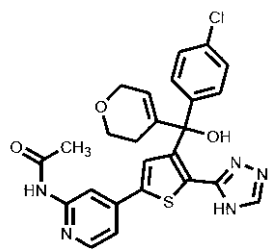
271



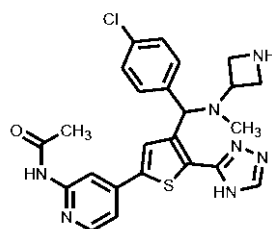
272

40

【表 1 - 3 6】

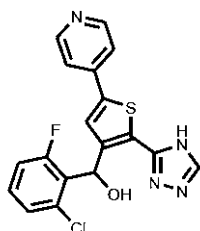


273

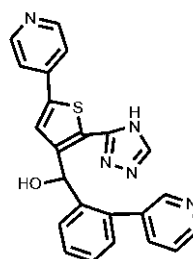


274

10

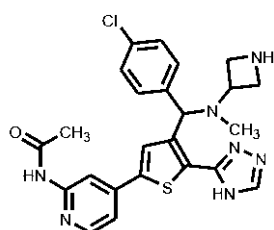


275

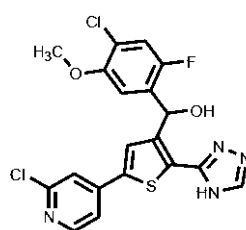


276

20

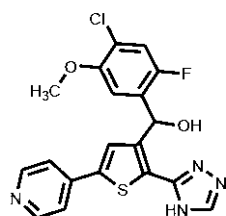


277

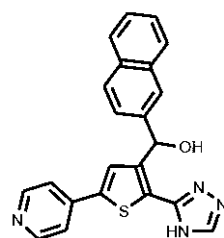


278

30



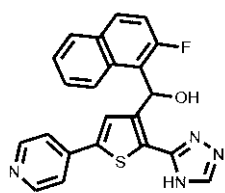
279



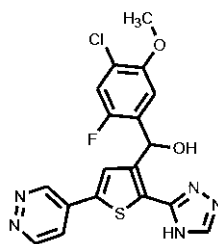
280

40

【表 1 - 3 7】

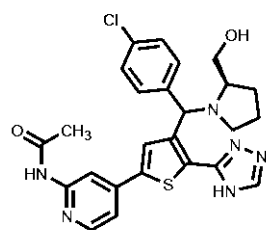


281

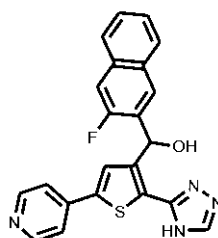


282

10

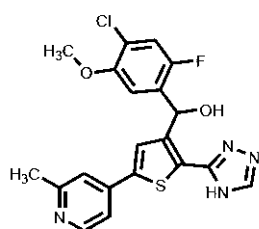


283



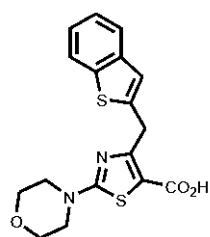
284

20

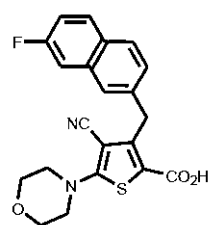


285

30



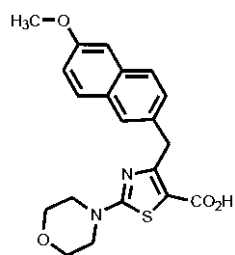
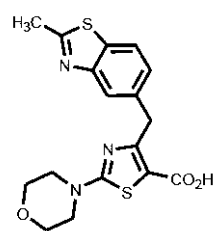
286



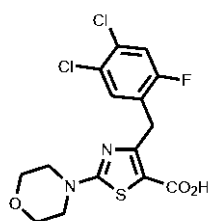
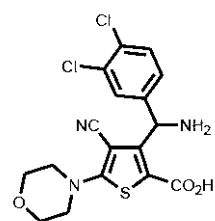
287

40

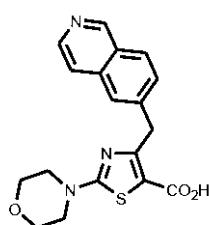
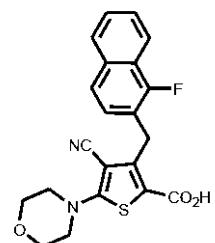
【表 1 - 3 8】

**288****289**

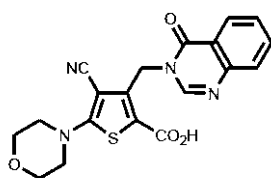
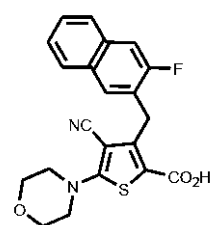
10

**290****291**

20

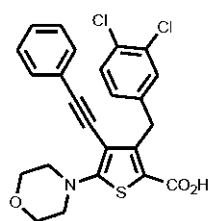
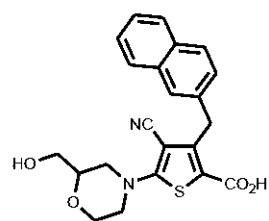
**292****293**

30

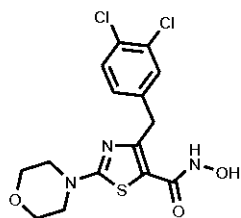
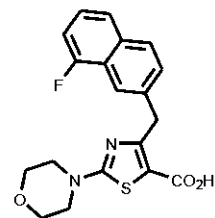
**294****295**

40

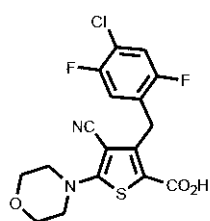
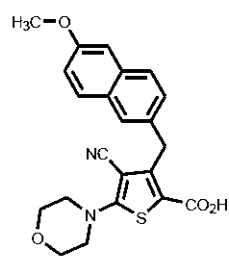
【表 1 - 3 9】

**296****297**

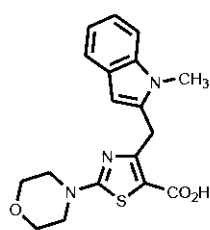
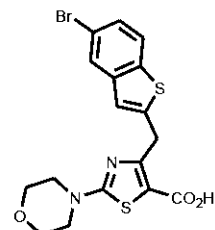
10

**298****299**

20

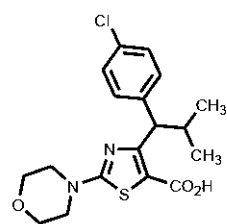
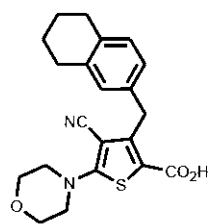
**300****301**

30

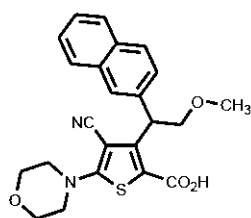
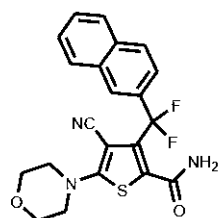
**302****303**

40

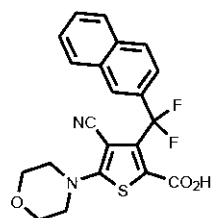
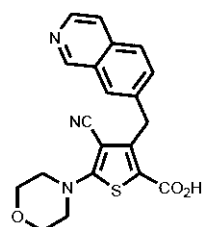
【表 1 - 4 0】

**304****305**

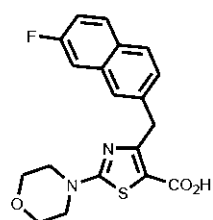
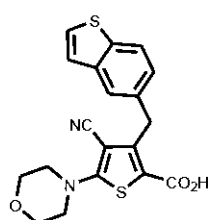
10

**306****307**

20

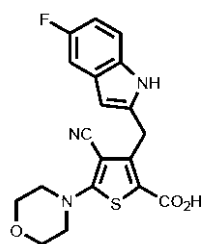
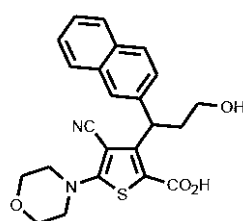
**308****309**

30

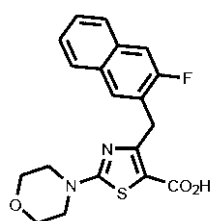
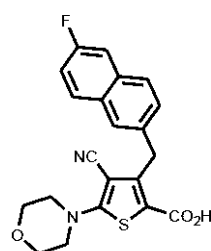
**310****311**

40

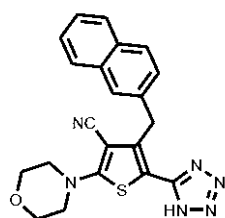
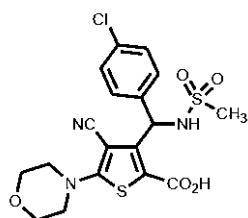
【表 1 - 4 1】

**312****313**

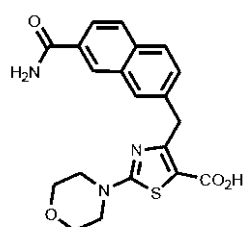
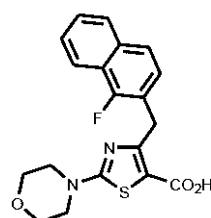
10

**314****315**

20

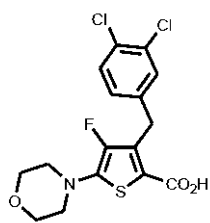
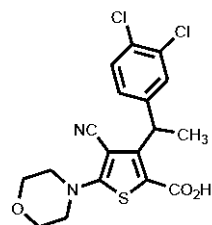
**316****317**

30

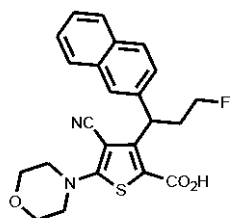
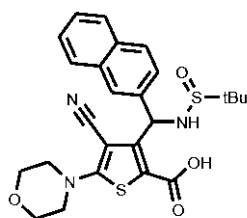
**318****319**

40

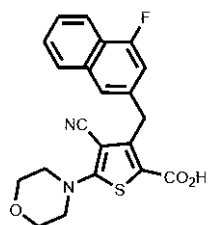
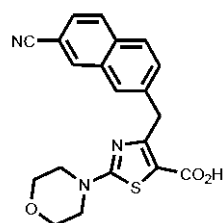
【表 1 - 4 2】

**320****321**

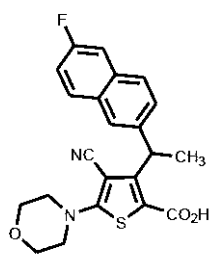
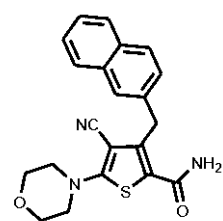
10

**322****323**

20

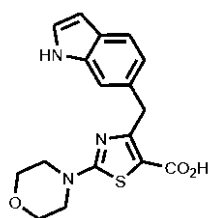
**324****325**

30

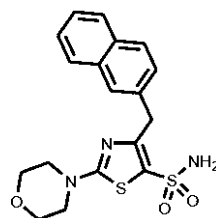
**326****327**

40

【表 1 - 4 3】

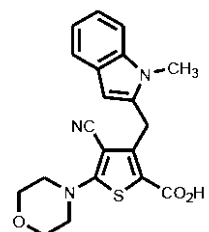


328

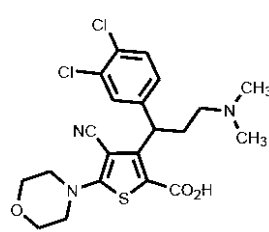


329

10

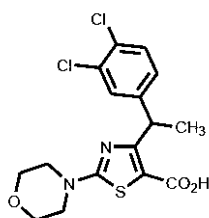


330

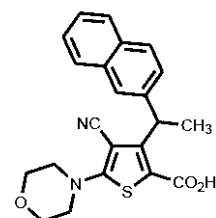


331

20

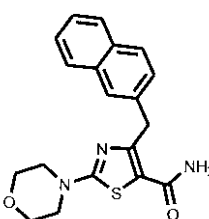


332

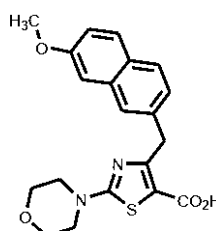


333

30



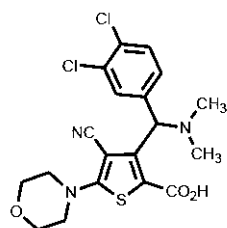
334



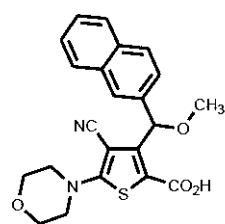
335

40

【表 1 - 4 4】

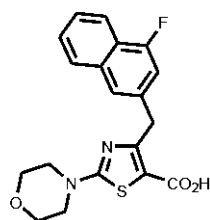


336

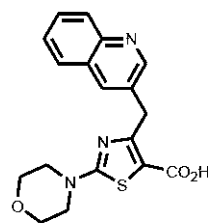


337

10

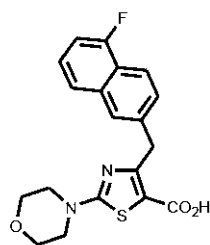


338

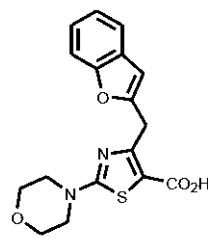


339

20

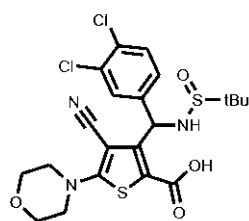


340

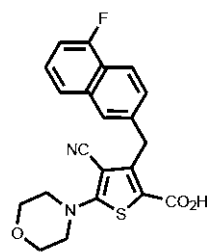


341

30



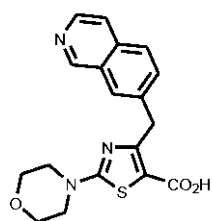
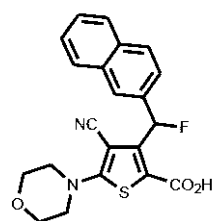
342



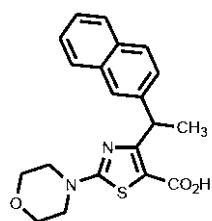
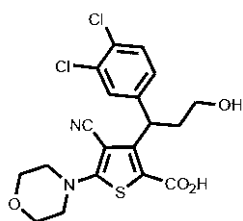
343

40

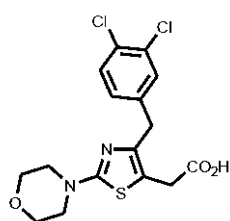
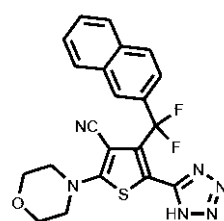
【表 1 - 4 5】

**344****345**

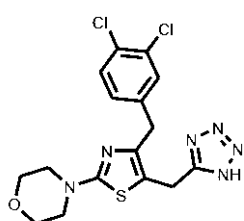
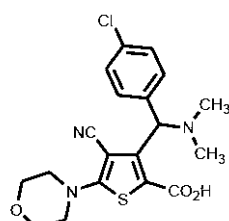
10

**346****347**

20

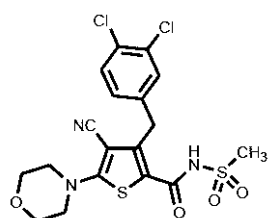
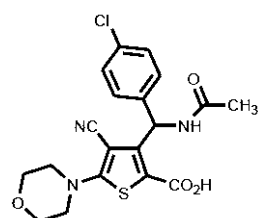
**348****349**

30

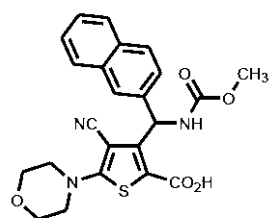
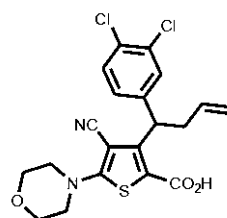
**350****351**

40

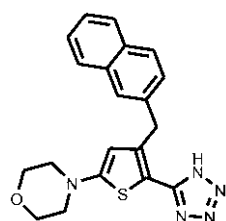
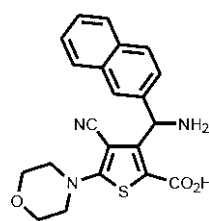
【表 1 - 4 6】

**352****353**

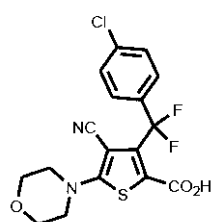
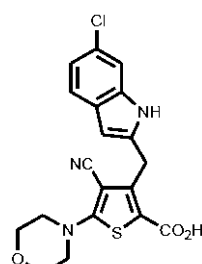
10

**354****355**

20

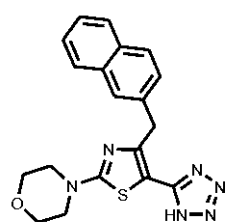
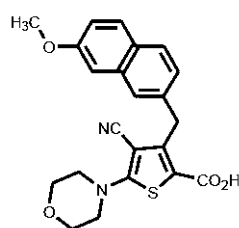
**356****357**

30

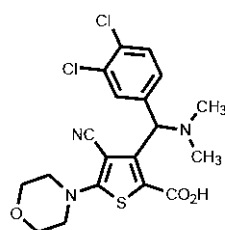
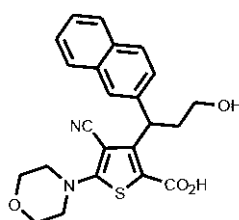
**358****359**

40

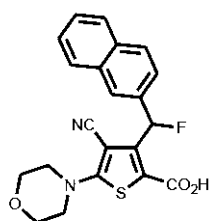
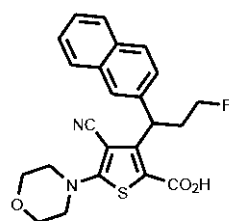
【表 1 - 4 7】

**360****361**

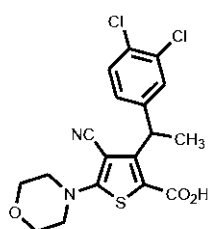
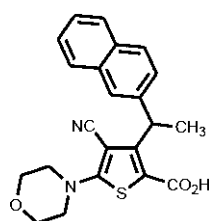
10

**362****363**

20

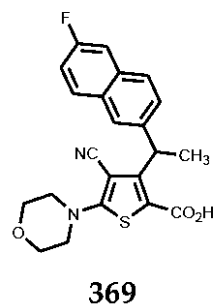
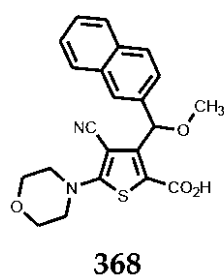
**364****365**

30

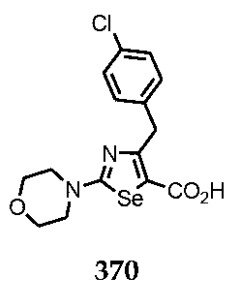
**366****367**

40

【表 1 - 4 8】



10



20

【 0 3 9 0 】

定義

A c O H 酢酸

A C N アセトニトリル

A T P アデノシン三リン酸

b r 幅の広い

B C A ビシンコニン酸

B S A ウシ血清アルブミン

B O C t e r t -ブトキシカルボニル

B u L i ブチルリチウム

m - C P B A m -クロロ過安息香酸

d 二重線

d d 二重の二重線

D C E ジクロロエタン

D C M ジクロロメタン

D D Q 2, 3 -ジクロロ - 5, 6 -ジシアノ - 1, 4 -ベンゾキノン

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

D M A P N, N -ジメチルアミノピリジン

D M E 1, 2 -ジメトキシエタン

D M E M ダルベッコ変性イーグル培地

D M F N, N -ジメチルホルムアミド

D M F - D M A N, N -ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

D M S O ジメチルスルホキシド

D P P A ジフェニルホスホイルアジド

D T T ジチオトレイトール

d p p f ジフェニルホスフィノフェロセン

E D C I N - (3 -ジメチルアミノプロピル) - N ' -エチルカルボジイミド塩酸塩

30

40

50

EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FA	ギ酸	
FBS	ウシ胎児血清	
J	カプリング定数	
h	時間	
Hz	ヘルツ	
HATU	N, N, N', N' - テトラメチル- <i>o</i> -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム (ヘキサフルオロホスファート)	10
HBTU	<i>o</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N' - テトラメチルユーロニウムヘキサフルオロホスファート	
HEPES	N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (benzotriazole) 水和物	
HRMS	高分解能質量スペクトル	
LAH	水素化リチウムアルミニウム	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量スペクトル	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
m	多重線	20
m/z	質量対電荷	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MS	質量スペクトル	
MTT	メチルチアゾールテトラゾリウム	
MWI	マイクロ波照射	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
PKA	cAMP依存性プロテインキナーゼ	30
rt	室温	
s	一重線	
t	三重線	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFFA	トリフルオロ酢酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	
TMB	3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン	
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン	
q	四重線	40
WST	(4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-5-テトラゾリオ]-1, 3-ベンゼン二スルホン酸ナトリウム塩	
【0391】	以下の分析法を使用した。	
【0392】	LCMSスペクトル (spectra) を Hewlett-Packard HP1100 で Phenomenex Luna 5 μ m C18 50 x 4.6 mm カラムで以下の勾配を使用して行った。	
	ーギ酸法 (FA) : 水中の 0.1% ギ酸を 0 から 100 パーセント含有するアセトニトリル (2.5 ml/分、3 分の運転)。	50

酢酸アンモニウム法 (A A) : 水中の 10 mM 酢酸アンモニウムを 0 から 100 パーセント含有するアセトニトリル (2.5 ml / 分、3 分の運転)。

【0393】

キラル異性体は、キラル HPLC を使用して Chiralpak IC 250 x 25 mm 5 ミクロンのカラムで移動 (mobile) 相としてヘキサン / エタノール / ジエチルアミンまたはヘキサン / イソプロピルアルコール / エタノール / ジエチルアミンを使用して分離した。分離した異性体の絶対配置は不明であり、構造は任意に割当てた。

【0394】

内標準としてテトラメチルシランを用い、5 mm の QNP プローブを装備した 300 MHz Bruker Avance スペクトロメーター、および 5 mm の QNP プローブを装備した 400 MHz Bruker Avance II スペクトロメーターを測定のために使用して、NMR スペクトルをプロトン NMR によって示す。δ 値は ppm で表す。

10

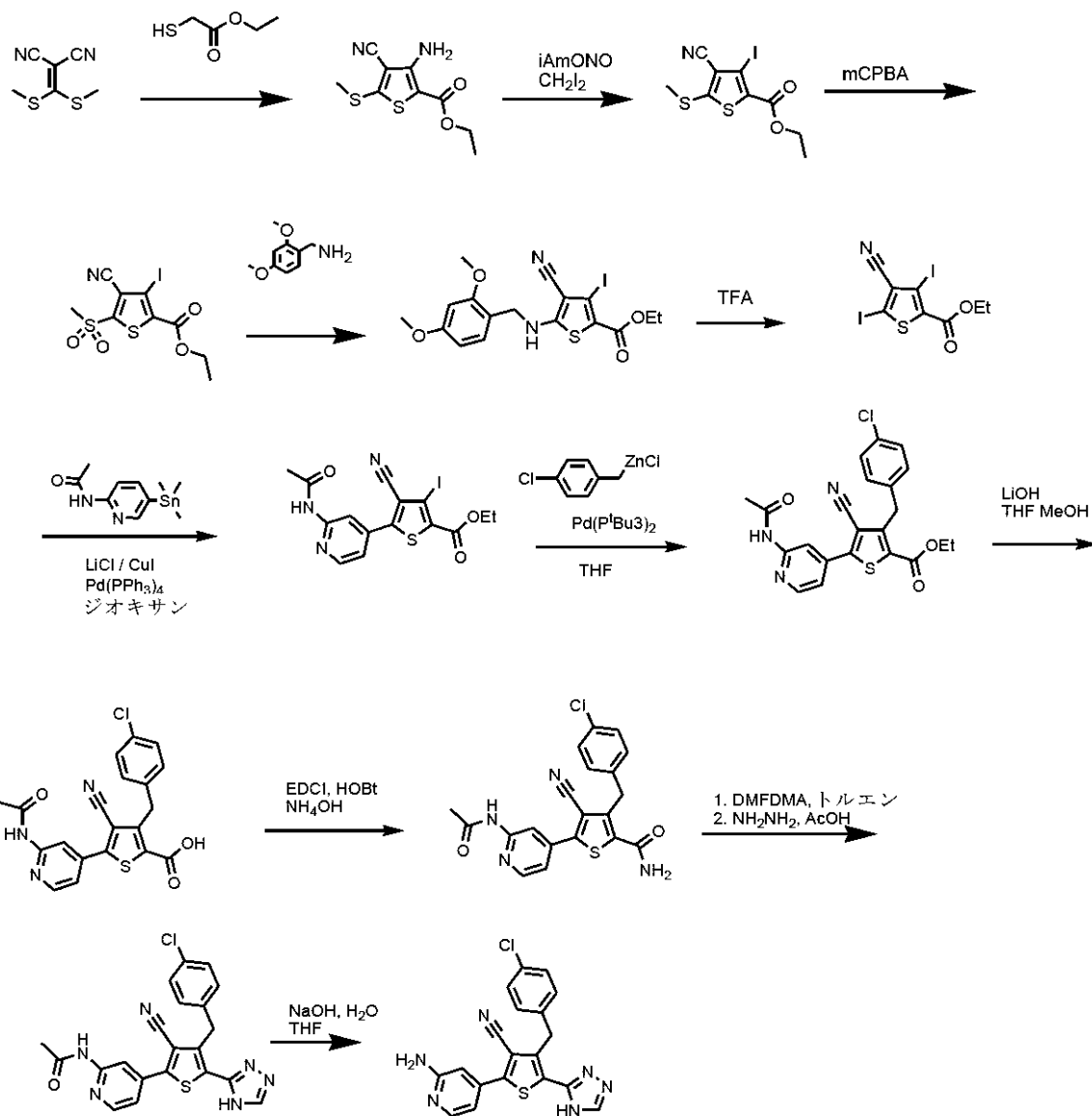
【0395】

実施例 1 :

N - { 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 3 - シアノ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 71) および 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 12) の合成

20

【化 1 5 2】



【0396】

ステップ1：エチル 3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシレート

【0397】

[ビス(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(40 g、230 mmol)、エチルチオグリコレート(29 g、230 mmol)およびTEA(24 mL、173 mmol)のMeOH(600 mL)中混合物を2時間還流しながら攪拌した。反応混合物を終夜冷却し、沈殿物は濾過し、次いで冷MeOH(3 x 50 mL)で洗浄し、エチル 3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシレート(52.4 g、99%)が得られた。LCMS：(FA)ES+ 275.

【0398】

ステップ2：エチル 4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシレート

【0399】

エチル 3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシレート(10 g、41.3 mmol)をアルゴンの雰囲気下アセトニトリル(50 mL)に溶解した。ジヨードメタン(11.6 mL、0.144 mol)を添加し、混合

10

20

30

40

50

物を40℃で加熱した。亜硝酸イソアミル(12.1g、0.103mol)を添加し、反応物を室温に冷却し、2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、ヘキサン(50mL)で希釈し、沈殿物を濾別し、10:1ヘキサン-アセトニトリル混合物(10mL)、3:1ヘキサン-エーテル(10mL)およびヘキサン(10mL)で洗浄した。沈殿物を乾燥しエチル4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート(6.90g、45%)が得られた。LCMS:(FA)ES+ 354.¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 4.38 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)

【0400】

ステップ3:エチル4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート

10

【0401】

エチル4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート(7.2g、20.4mmol)をDCM(200mL)に溶解し、THF(100mL)およびm-CPPA(9.14g、40.8mmol)を添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。亜硫酸ナトリウム(5.14g、40.8mmol)を添加し、混合物を10分間攪拌し、続いて炭酸カリウム(8.45、61.2mmol)を添加した。懸濁液は1時間室温で攪拌し、セライトに通して濾過し、DCMで洗浄し、その溶媒を蒸発させ、エチル3-ヨード-4-シアノ-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート(6.80g、78%)が得られた。LCMS:(FA)ES+ 386.¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 4.45 (q, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)。

20

【0402】

ステップ4:エチル4-シアノ-5-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-3-ヨードチオフェン-2-カルボキシラート

【0403】

エチル4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート(5.60g、0.0145mol)および2,4-ジメトキシベンジルアミン(3.51mL、0.0234mol)をテトラヒドロフラン(100mL)中で合わせ、3日間60℃で攪拌した。反応物を真空内で濃縮し、ジクロロメタンおよびヘキサンで希釈し、結果として生じた沈殿物を濾過し、黄色固体として表題化合物(5.56、81%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺、473.¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.05 (s, 1H) 7.10 (d, 1H, J=8.57 Hz), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 3H)。

30

【0404】

ステップ5:エチル4-シアノ-3,5-ジヨードチオフェン-2-カルボキシラート

【0405】

室温のエチル4-シアノ-5-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-3-ヨードチオフェン-2-カルボキシラート(4.50g、9.53mmol)のジクロロメタン(100mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(22.5mL、292mmol)を添加した。次いで、この混合物を10分間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、過剰のトリフルオロ酢酸をトルエンとの共沸によって除去した。粗物質を酢酸エチルで希釈し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和溶液で処理した。混合物を、酢酸エチルで5回抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、エチル5-アミノ-4-シアノ-3-ヨードチオフェン-2-カルボキシラート(2.85g、88%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺、323.¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.18 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 3H)。アルゴン下の5

40

50

ーアミノー４ーシアノー３ーヨードチオフェンー２ーカルボキシラート（２．８５ｇ、８．８５mmol）のアセトニトリル（４６．２mL）中懸濁液にジヨードメタン（２．４９mL、３１．０mmol）を添加した。混合物を３０分間３８℃に加熱し、次いで、亜硝酸アミル（２．５９ｇ、２２．１mmol）を５分にわたり滴下添加した。反応物を徐々に室温に冷却し、次いで、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（３．２０ｇ、７９％）が得られた。LCMS：(FA)ES⁺, 434. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 4.33–4.27 (m, 2H), 2.51–2.47 (m, 3H)。

【0406】

ステップ６：エチル５－[２－(アセチルアミノ)ピリジン－４－イル]－４ーシアノー３ーヨードチオフェンー２ーカルボキシラート

10

【0407】

エチル４ーシアノー３，５ージヨードチオフェンー２ーカルボキシラート（０．４７３ｇ、１．０９mmol）およびN－[４－(トリメチルスタニル)ピリジン－２－イル]アセトアミド（０．３９２ｇ、１．３１mmol）のジオキサン（１０．２mL）中溶液に、塩化リチウム（０．１３９ｇ、３．２８mmol）、ヨウ化銅（Ⅰ）（０．０６２４ｇ、０．３２８mmol）、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（０）（０．０９４７ｇ、０．０８１９mmol）を添加した。反応フラスコを排気しアルゴンで再充填し、次いでその溶液を２時間１１０℃で加熱した。その混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンとメタノールの混合物を固体がほぼすべて溶解するまで添加した。その懸濁液をセライトに通して濾過し、濾液を蒸発させた。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（０．３１２ｇ、６５％）が得られた。LCMS：(FA)ES⁺ 442. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 8.54–8.49 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 4.38–4.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.36–1.29 (m, 3H)。

20

【0408】

ステップ７：エチル５－[２－(アセチルアミノ)ピリジン－４－イル]－３－(４ークロロベンジル)－４ーシアノチオフェンー２ーカルボキシラート

【0409】

エチル５－[２－(アセチルアミノ)ピリジン－４－イル]－４ーシアノー３ーヨードチオフェンー２ーカルボキシラート（０．２０９ｇ、０．４７４mmol）のテトラヒドロフラン（３．３mL）中溶液に４ークロロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中０．５０M溶液、１．８９mL、０．９４７mmol）およびビス(トリートープチルホスフィン)パラジウム（０）（０．０１８２ｇ、０．０３５５mmol）をアルゴン下で添加した。この溶液を３時間６０℃で攪拌した。室温にこの反応物を冷却し、次に、溶媒を真空内で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（０．１５９ｇ、７６％）が得られた。LCMS：(FA)ES⁺, 440. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.38 (d, J=5.27Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.03Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.03Hz, 3H)。

30

40

【0410】

ステップ８：５－[２－(アセチルアミノ)ピリジン－４－イル]－３－(４ークロロベンジル)－４ーシアノチオフェンー２ーカルボン酸

【0411】

エチル５－[２－(アセチルアミノ)ピリジン－４－イル]－３－(４ークロロベンジル)－４ーシアノチオフェンー２ーカルボキシラート（０．０８０ｇ、０．１８mmol）の溶液（テトラヒドロフラン（１．２８mL）および水（０．８５mL）中）に、水酸化リチウム（水中１．０M溶液、０．２３６mL、０．２３６mmol）を添加した。反

50

応混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を1NのHCl水溶液(0.300mL)を使用して、pH6に酸性化した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物(0.058g、78%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺, 412. ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ:10.72(s, 1H), 8.46-8.41(m, 2H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.36-7.32(m, 4H) 4.53(s, 2H), 2.11(s, 3H)。

【0412】

ステップ9: 5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-3-(4-クロロベンジル)-4-シアノチオフェン-2-カルボキサミド

10

【0413】

5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-3-(4-クロロベンジル)-4-シアノチオフェン-2-カルボン酸(0.0710g、0.172mmol)のジクロロメタン(5.0mL)中溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.0991g、0.517mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.0528g、0.345mmol)を添加した。溶液を30分間室温で攪拌し、次いで、33%水酸化アンモニウム(33:67アンモニア:水、0.298mL、3.45mmol)を添加した。次いで、溶液を16時間室温で攪拌し、次いで、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物(0.031g、42%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺, 411. ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ:10.79(s, 1H), 8.50-8.46(m, 2H), 8.14(br s, 1H), 7.85(br s, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.29-7.24(m, 2H), 4.41(s, 2H), 2.12(s, 3H)

20

【0414】

ステップ10: N-{4-[4-(4-クロロベンジル)-3-シアノ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}アセトアミド(化合物71)

【0415】

5-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]-3-(4-クロロベンジル)-4-シアノチオフェン-2-カルボキサミド(0.030g、0.073mmol)のトルエン(0.75mL)中溶液に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(0.0970mL、0.730mmol)を添加し、混合物を90分間100℃で攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣を酢酸(0.75mL)に溶解した。ヒドラジン(0.0114mL、0.365mmol)を添加し、混合物を1時間100℃で攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣を水で処理した。沈殿物を収集し、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥して、表題化合物(0.016g、48%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺, 435. ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ:10.76(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54-8.46(m, 2H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.37-7.26(m, 4H), 4.63(s, 2H), 2.12(s, 3H)。

40

【0416】

ステップ11: 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボニトリル(化合物12)

【0417】

N-{4-[4-(4-クロロベンジル)-3-シアノ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}アセトアミド(0.020g、0.046mmol)のテトラヒドロフラン(5.0mL)中溶液に、水酸化ナト

50

リウム（水中 1.0 M 溶液、2.0 mL、2.0 mmol）を添加した。この溶液を室温で 48 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（0.007 g、30%）が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 393. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.75 (s, 1H), 8.07–8.03 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 4H), 6.83–6.79 (m, 1H), 6.78–6.76 (m, 1H), 6.34–6.29 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.04 (s, 2H)。

【0418】

下表の化合物を、実施例 1 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表 2】

10

36	LCMS: (FA) ES ⁺ 355, 357
74	LCMS: (FA) ES ⁺ , 412, 414.
143	LC/MS: (FA) ES ⁺ 371; ES ⁻ 369
148	LCMS: (FA) ES ⁺ 394
179	LC/MS: (FA) ES ⁺ 467
180	LC/MS: (FA) ES ⁺ 444; ES ⁻ 442

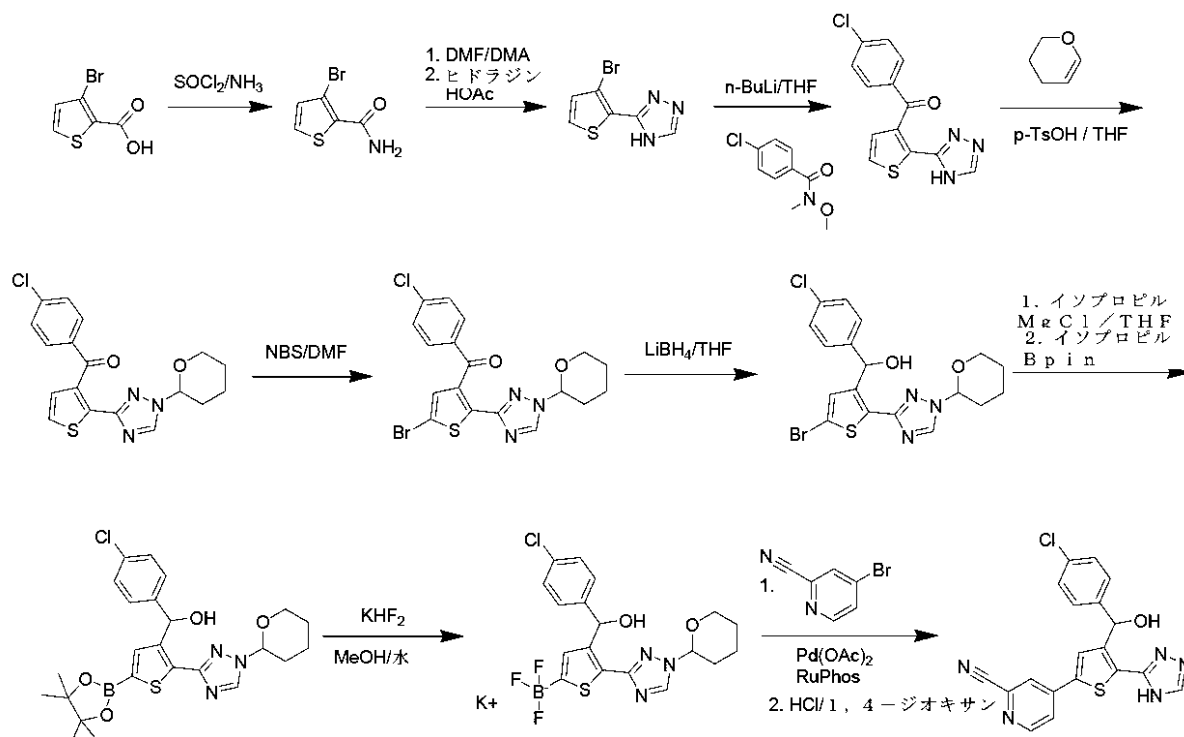
20

【0419】

実施例 2: 4-(4-(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-2-イル)ピコリノニトリル(化合物 81)の合成

【化 153】

30



40

50

【0420】

ステップ1：3-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド

【0421】

3-ブロモチオフェン-2-カルボン酸 (63.61 g、307.2 mmol) を、還流凝縮器を装備した1 Lの丸底フラスコに秤量し、フラスコはアルゴンでパージした。このフラスコに、室温でトルエン (636.1 mL、5972 mmol) および塩化チオニル (44.82 mL、614.4 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をトルエン (2×100 mL) と共沸させた。結果として得られた残渣をテトラヒドロフラン (954.1 mL、11760 mmol) に溶解し、次いで、水中の10 Mアンモニア (170 mL、2500 mmol) を溶液へ徐々に添加した。その混合物を室温で5時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは反応の完了を示した。反応混合物を回転蒸発させてTHFを除去し、水中の固体残渣をガラスフリット漏斗に通して濾過し、次いで、水で洗浄し、真空下に乾燥して、白色固体 (33.26 g、52.5%) として3-ブロモチオフェン-2-カルボキサミドが得られた。LCMS: (FA) ES+ 206.0、208.0

10

【0422】

ステップ2：3-(3-ブロモチオフェン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

【0423】

1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (100 mL、800 mmol) およびトルエン (100 mL、900 mmol) 中の3-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド (33.2 g、161 mmol) を90℃で2時間加熱した。溶媒を蒸発させて取り除き、残渣を酢酸 (183 mL、3220 mmol) に溶解した。ヒドラジン (20 mL、600 mmol) を添加し、混合物を再び90℃で加熱した。40分後、LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を蒸発させ、ほとんどの酢酸を除去した。水を添加し、沈殿物を収集し、大気中で終夜乾燥して、3-(3-ブロモチオフェン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾールが白色粉末 (31.7 g、85.6%) として得られた。LCMS: (FA) ES+ 230.0、232.0

20

【0424】

ステップ3：(4-クロロフェニル) [2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノン

30

【0425】

3-(3-ブromo-2-チエニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (15.05 g、65.41 mmol) のテトラヒドロフラン (500 mL、6000 mmol) 中溶液にヘキサン中2.5 M BuLi (104 mL、262 mmol) を-70℃ (内部温度) で滴下添加し、この溶液を-78℃で30分間攪拌した。次いで、4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (41.24 g、206.6 mmol) のテトラヒドロフラン中 (80 mL、1000 mmol) 溶液を懸濁液中へ滴下添加した。結果として得られた混合物を-78℃で60分間攪拌した。水 (100 mL、6000 mmol) 中の塩化アンモニウム (17.49 g、327.0 mmol) を-78℃で混合物に添加し、その混合物を15分間攪拌し室温に暖めた。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、乾燥剤を除去するために濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーによって精製し、白色固体 (16.8 g、88.5%) として(4-クロロフェニル) [2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノンが得られた。LCMS: (FA) ES+ 289.9、291.8

40

【0426】

ステップ4：(4-クロロフェニル) (2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) メタノン

50

【0427】

500 mL 丸底フラスコ内で (4-クロロフェニル) [2- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3-チエニル] メタノン (16.89 g、58.29 mmol) を テトラヒドロフラン (500.0 mL、6164 mmol) に溶解した。この溶液に、ジヒドロピラン (31.9 mL、3.50E2 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (16.6 g、87.4 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。この反応を重炭酸ナトリウム (200 mL) の飽和水溶液の添加によってクエンチした。水相を分離し、次に、EtOAc (300 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤は濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し、油状物として (4-クロロフェニル) (2- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) メタノンが得られ、これは高真空下で終夜乾燥した (19.4、89.1%)。LCMS: (FA) ES+ 374.2、376.1。

10

【0428】

ステップ5: (5-プロモ-2- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル) メタノン

【0429】

(4-クロロフェニル) {2- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -3-チエニル} メタノン (20.2 g、54.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (350 mL、4500 mmol) 中混合物に、N-プロモスクシンイミド (14.42 g、81.05 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL、600 mmol) 中溶液をアルゴン下で滴下添加した。その混合物を、周囲の光への曝露から反応物を遮断するように注意しながら、室温で攪拌した。3時間の反応後、LCMSは出発物質および生成物の両方を示した。追加のN-プロモスクシンイミド (6.732 g、37.82 mmol) を添加し、混合物を再び室温で攪拌した。終夜攪拌した後、混合物を水および重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、次に、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。EtOAc層を乾燥し、真空中で蒸発させ、その残渣をクロマトグラフィーによって精製し、白色固体 (18.073.5、%) として (5-プロモ-2- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル) メタノンが得られた。LCMS: (FA) ES+ 451.9、453.9

20

30

【0430】

ステップ6: (5-プロモ-2- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル) メタノール

【0431】

{5-プロモ-2- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -3-チエニル} (4-クロロフェニル) メタノン (11.81 g、26.08 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL、4000 mmol) 中溶液に、アルゴン下でテトラヒドロフラン (26 mL、320 mmol) 中の水素化ホウ素リチウム (52.17 mmol、52.17 mmol) を添加した。混合物を3時間室温で攪拌し、次に、ドライアイス-アセトン浴で冷却した。酢酸 (7.1 mL、120 mmol) を添加した。混合物を5分間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、続いてEtOAcを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色の粉末 (11.2、94.2%) として (5-プロモ-2- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-3-イル) (4-クロロフェニル) メタノールが得られた。LCMS: (FA) ES+ 454.0

40

50

、456.0

【0432】

ステップ7：(4-クロロフェニル) (2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-3-イル) メタノール

【0433】

{5-ブロモ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} (4-クロロフェニル) メタノール (5.19 g、11.4 mmol) のテトラヒドロフラン (146.9 mL、1811 mmol) 中混合物に、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF中の1M、34.2 mL、34.2 mmol) をアルゴン下で-40℃で添加した。添加後、反応温度を15分間室温に上げた。次いで、この混合物を-78℃に冷却し、2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (8.149 mL、39.94 mmol) を添加した。添加後、混合物を室温にした。1時間後、混合物を75℃で終夜加熱した。この混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチした。混合物を10分間攪拌し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を乾燥し真空中で蒸発させた。混合物をクロマトグラフィーによって精製し、高粘度の油状物 (5.32 g、65.0%) として (4-クロロフェニル) (2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-3-イル) メタノールが得られた。LCMS: (FA) ES+ 502.2、504.1。

【0434】

ステップ8：カリウム (4-(4-(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-2-イル) トリフルオロボラート

【0435】

アルゴン下の (4-クロロフェニル) (2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チオフェン-3-イル) メタノールのメタノール (3.5 mL、87 mmol) 中懸濁液に、フッ化水素カリウム (3.13 g、40.0 mmol) を0℃で一度に添加した。水 (8.06 mL、447 mmol) を滴下添加した。添加後、氷水浴を除去し、混合物を週末中室温で攪拌した。この混合物を蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥した。粗の混合物を熱アセトン (actone) で3回抽出した。抽出物を合わせ、蒸発乾固させ、白色粉末 (6.34 g、100%) としてカリウム (4-(4-(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-2-イル) トリフルオロボラートが得られた。LCMS: (AA) ES- 442.2、444.2、¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.71 (d, J=2.81 Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.45 (td, J=4.77, 2.42, 2.42 Hz, 2H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.80 (d, J=4.16 Hz, 1H), 5.81 (dd, J=4.74, 1.41 Hz, 1H), 5.57 (td, J=9.49, 2.15, 2.15 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 1H), 2.21-1.88 (m, 3H), 1.76-1.47 (m, 3H)

【0436】

ステップ9：4-(4-(4-(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チオフェン-2-イル) ピコリノニトリル (化合物81)

10

20

30

40

50

【0437】

カリウム（４－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオフェン－２－イル）トリフルオロボラート（０．１３３ｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－ピリジン－２－カルボニトリル（６０．６ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（２４．８ｍｇ、０．０５３３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（４．６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（７７ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のエタノール（６．２ｍＬ、１１０ｍｍｏｌ）中混合物を、アルゴンで脱気し、次に、８５℃で１３時間加熱した。この混合物をシリカゲルに吸収させ、クロマトグラフィーによって精製し、中間体を得られた。LCMS：（AA）ES＋ ４７８．１、４８０．０。１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）、tert－ブチルアルコール（２．０ｍＬ、２１ｍｍｏｌ）およびジオキサン（３．０ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）中４．００ＭのHCl中のこの中間体を、１時間６０℃で加熱した。この混合物を蒸発乾固させ、次に、HPLCによって精製し、４－（４－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）チオフェン－２－イル）ピコリノニトリル（１２．４ｍｇ、１１．４％）が得られた。LCMS：（FA）ES＋ ３９４．３， ３９６．１。１Ｈ NMR（４００ MHz， d₆－DMSO）δ： １４．６９－１３．４８（br， １Ｈ）， ８．６９（d， J＝６．７９ Hz， ２Ｈ）， ８．４５（s， １Ｈ）， ８．０８－７．８８（m， ２Ｈ）， ７．５６（d， J＝８．３９ Hz， ２Ｈ）， ７．３５（d， J＝８．４０ Hz， ２Ｈ）， ６．７９（s， １Ｈ）

10

20

【0438】

下表の化合物を、実施例２の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表 3】

3	LCMS : (AA) ES + 394, 396.
8	LCMS : (FA) ES + 399, 401.
10	LCMS : (AA) ES + 408, 410.
13	LCMS : (AA) ES + 425, 427.
16	LCMS : (AA) ES + 387, 389.
17	LCMS : (AA) ES + 399, 401.
23	LCMS : (FA) ES + 385, 387.
25	LCMS : (AA) ES + 403, 405, 407.
42	LCMS : (AA) ES + 419, 421.
48	LCMS : (AA) ES + 394, 396.
57	LCMS : (AA) ES + 425, 427.
64	LCMS : (AA) ES + 438, 440.
68	LCMS : (FA) ES + 388, 390.
147	LCMS : (AA) ES + 451, 453
197	LCMS : (AA) ES - 431, 433, 435

10

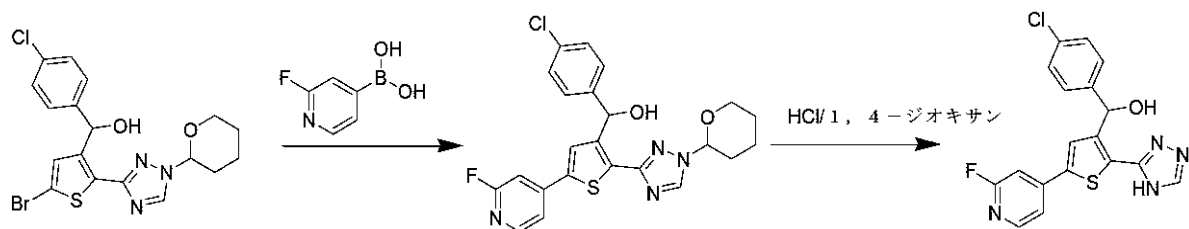
20

30

【0439】

実施例 3 : (4-クロロフェニル) [5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノール (化合物 21) の合成

【化 154】



40

【0440】

ステップ 1 : (4-クロロフェニル) {5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} メタノール

{5-ブromo-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} (4-クロロフェニル) メタノール (734 mg、1.61 mmol)、2-フルオロ-4-ピリジニルボロン酸 (455 mg、3.23 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (93.

50

3 mg、0.0807 mmol) および炭酸セシウム (1.58 g、4.84 mmol) の 1, 4-ジオキサン (10.1 mL、129 mmol) および水 (1.45 mL、80.7 mmol) 中混合物に、アルゴン下で 140 °C で 20 分間マイクロ波オーブン中で照射した。反応混合物をシリカゲルに乾燥装填して、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中の EtOAc、0~80% の勾配で溶出) によって精製して、白色固体 (0.71 g、92.8%) として (4-クロロフェニル) {5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} メタノールが得られた。LCMS: (AA) ES+ 471.1、473.1

【0441】

10

ステップ 2: (4-クロロフェニル) [5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノール (化合物 21)

【0442】

20

(4-クロロフェニル) {5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} メタノール (0.261 g、0.554 mmol)、tert-ブチルアルコール (3.9 mL、41 mmol)、1, 4-ジオキサン (2.6 mL、33 mmol)、およびジオキサン (3.66 mL、16.6 mmol) 中 4.00 M の HCl の混合物を 2 時間 70 °C で加熱した。その混合物を冷却した。少量の水を添加し、続いて、重炭酸ナトリウム (0.745 g、8.87 mmol) を添加した。その混合物を 10 分間攪拌し、次に、真空中で蒸発させた。残渣を HPLC によって精製し、白色固体として (4-クロロフェニル) [5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノールが得られた。LCMS: (AA) ES+ 387.2, 389.1; 1H NMR (300 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.51 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.41 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.37-7.23 (m, 3H), 6.76 (s, 1H).

【0443】

下表の化合物を、実施例 3 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

30

【表 4】

1 1	LCMS : (AA) ES + 3 8 3 , 3 8 5 .
1 4	LCMS : (AA) ES + 4 0 3 , 4 0 5 , 4 0 7 .
2 6	LCMS : (AA) ES + 3 8 7 , 3 8 9 .
3 0	LCMS : (AA) ES + 4 0 3 , 4 0 5 , 4 0 7 .
3 4	LCMS : (AA) ES + 3 8 7 , 3 8 9 .
4 0	LCMS : (AA) ES + 4 0 3 , 4 0 5 , 4 0 7 .
4 1	LCMS : (AA) ES + 4 2 6 , 4 2 8 .
4 3	LCMS : (AA) ES + 3 8 3 , 3 8 5 .
4 5	LCMS : (AA) ES + 3 8 7 , 3 8 9 .
5 2	LCMS : (AA) ES + 3 6 9 , 3 7 1 .
5 5	LCMS : (AA) ES + 3 7 0 , 3 7 2 .
5 9	LCMS : (AA) ES + 3 7 0 , 3 7 2 .
6 9	LCMS : (AA) ES + 3 8 3 , 3 8 5 .
7 5	LCMS : (AA) ES + 3 8 4 , 3 8 6 .
7 7	LCMS : (AA) ES + 3 6 9 , 3 7 1 .
7 9	LCMS : (AA) ES + 3 7 0 , 3 7 2 .
8 4	LCMS : (AA) ES + 3 6 9 , 3 7 1 .

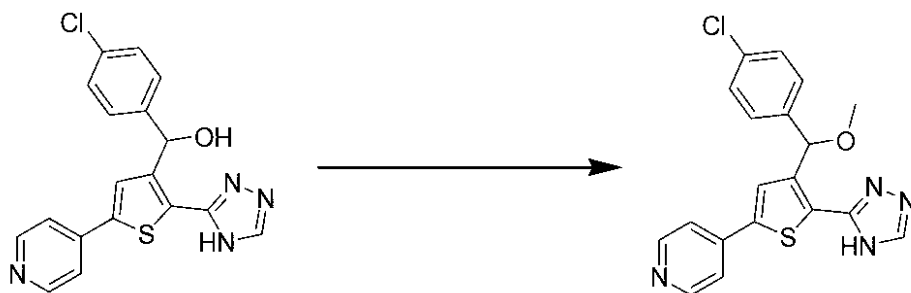
10

20

30

【0 4 4 4】

実施例 4 : 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン (化合物 6) の合成
【化 1 5 5】



40

【0 4 4 5】

(4 - クロロフェニル) [5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - チエニル] メタノール (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 1 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中溶液に濃 H C l (2 . 0 m L 、 2 4 m m o l) を添加し、混合

50

物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、重炭酸ナトリウムによって塩基性化し、シリカゲルに装填して、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、DCM中の0～5%のMeOHで溶出）によって精製し、表題化合物（80mg、78%）が得られた。LCMS：（AA）ES+ 383.3, 385.2; ¹H NMR（300 MHz, d₆-DMSO）δ: 8.70（s, 1H）, 8.57（d, J=4.80 Hz, 2H）, 7.79（s, 1H）, 7.68（d, J=4.79 Hz, 2H）, 7.56（d, J=8.25 Hz, 2H）, 7.38（d, J=8.30 Hz, 2H）, 6.50（s, 1H）, 3.31（d, J=9.06 Hz, 3H）

【0446】

10

下表の化合物を、実施例4の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：
【表5】

220	LCMS：（AA）ES+ 440, 442.

【0447】

実施例5：1-（4-クロロフェニル）-N,N-ジメチル-1-[5-ピリジン-4-イル-2-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-3-チエニル]メタンアミン（化合物9）の合成

【0448】

20

【化156】



【0449】

30

（4-クロロフェニル）[5-ピリジン-4-イル-2-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-3-チエニル]メタノール（141mg、0.382mmol）（実施例3に記載されたのと類似した方法で合成した）の塩化メチレン（2.8mL）中混合物に、ピリジン（6.0mL、74mmol）およびメタンスルホニルクロリド（0.148mL、1.91mmol）を0℃で添加した。添加後、混合物を室温に暖め、30分間攪拌し、次に、20分間60℃で加熱した。この混合物を氷浴で冷却し、THF中のジメチルアミン（0.553mL、11.5mmol）を混合物に添加した。添加後、氷浴を除去し、混合物を30分間室温で攪拌し、次に、55℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、残渣をHPLCによって精製し、白色の粉末（115mg、76%）として1-（4-クロロフェニル）-N,N-ジメチル-1-[5-ピリジン-4-イル-2-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-3-チエニル]メタンアミンが得られた。LCMS：（AA）ES+ 396.3, 398.1; ¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ: 14.48-14.27（m, 1H）, 8.71（s, 1H）, 8.57（dd, J=4.55, 1.62 Hz, 2H）, 7.95（s, 1H）, 7.73-7.63（m, 4H）, 7.39-7.30（m, 2H）, 5.53（s, 1H）, 2.13（s, 6H）。

40

【0450】

下表の化合物を、実施例5の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表 6 - 1】

3 3	L C M S : (A A) E S + 4 1 0 , 4 1 2 .

【表 6 - 2】

4 4	LCMS : (AA) ES + 3 9 6 , 3 9 8 .
5 1	LCMS : (AA) ES + 4 0 8 , 4 1 0 .
6 5	LCMS : (AA) ES + 3 9 6 , 3 9 8 .
8 6	LCMS : (AA) ES + 4 5 3 , 4 5 5 .
9 0	LCMS : (AA) ES + 4 6 5 , 4 6 7
1 3 5	LCMS : (AA) ES + 5 0 7 , 5 0 9 .
1 3 9	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
1 4 6	LCMS : (FA) ES + 5 2 0 , 5 2 2
1 5 1	LCMS : (AA) ES + 4 6 5 , 4 6 7
1 5 2	LCMS : (FA) ES + 5 1 0 , 5 1 2
1 5 4	LCMS : (FA) ES + 4 9 4 , 4 9 6
1 6 1	LCMS : (AA) ES + 4 1 0 , 4 1 2
1 6 3	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
1 6 4	LCMS : (AA) ES + 4 9 5 , 4 9 7 .
1 6 7	LCMS : (AA) ES + 4 7 6 , 4 7 8
1 7 3	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
1 7 6	LCMS : (AA) ES + 4 6 5 , 4 6 7
1 8 2	LCMS : (AA) ES + 4 9 5 , 4 9 7
1 8 3	LCMS : (AA) ES + 4 9 6 , 4 9 8 .
1 8 5	LCMS : (AA) ES + 4 1 1 , 4 1 3
1 9 2	LCMS : (AA) ES + 5 0 9 , 5 1 1 .
1 9 6	LCMS : (AA) ES + 5 3 6 , 5 3 8
2 0 0	LCMS : (AA) ES + 4 8 0 , 4 8 2
2 0 1	LCMS : (AA) ES + 4 8 1 , 4 8 3
2 0 4	LCMS : (AA) ES + 4 5 3 , 4 5 5
2 0 6	LCMS : (AA) ES + 4 7 6 , 4 7 8
2 0 8	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0

10

20

30

40

【表 6 - 3】

2 0 9	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
2 1 2	LCMS : (AA) ES + 4 9 5 , 4 9 7 .
2 1 6	LCMS : (AA) ES + 5 0 1 , 5 0 3
2 2 1	LCMS : (AA) ES + 5 2 9 , 5 3 1
2 2 4	LC / MS : (FA) ES + 5 7 2 , 5 7 4 ; ES - 5 7 0 , 5 7 2 .
2 2 9	LCMS : (AA) ES + 4 9 5 , 4 9 7 .
2 3 4	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
2 4 0	LCMS : (AA) ES + 5 0 7 , 5 0 9
2 4 1	LCMS : (AA) ES + 4 6 5 , 4 6 7
2 4 2	LCMS : (AA) ES + 5 0 7 , 5 0 9
2 4 3	LCMS : (AA) ES + 4 5 8 , 4 6 0
2 4 7	LCMS : (AA) ES + 5 0 7 , 5 0 9
2 4 8	LCMS : (AA) ES + 4 9 5 , 4 9 7
2 5 1	LCMS : (AA) ES + 4 4 2 , 4 4 4
2 5 4	LCMS : (FA) ES + 4 5 2 , 4 5 4
2 5 9	LCMS : (AA) ES + 5 0 9 , 5 1 1 .
2 6 1	LCMS : (AA) ES + 4 5 3 , 4 5 5
2 6 7	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
2 6 8	LCMS : (AA) ES + 5 0 9 , 5 1 1 .
2 7 0	LCMS : (AA) ES + 5 0 8 , 5 1 0
2 8 3	LCMS : (AA) ES + 5 0 9 , 5 1 1 .

10

20

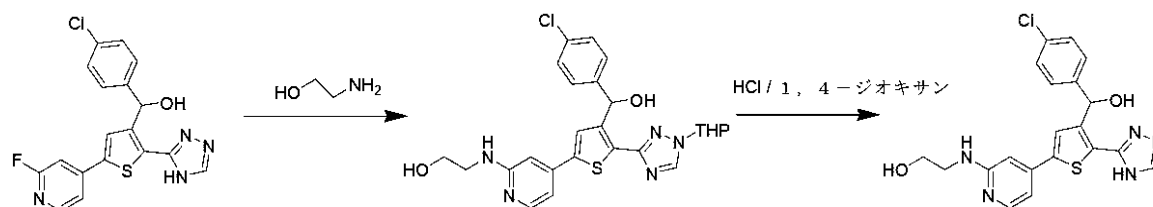
30

40

【 0 4 5 1】

実施例 6 : 2 - ({ 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5
- (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン - 2 - イル
} アミノ) エタノール (化合物 4 9) の合成

【化 1 5 7】



【0 4 5 2】

(4-クロロフェニル) {5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-3-チエニル} メタノール (80.0 mg、0.170 mmol)、エタノールアミン (0.104 g、1.70 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.118 mL、0.679 mmol) のジメチルスルホキシド (0.5 mL、7 mmol) 中混合物をアルゴン下で 1 時間 200 °C で加熱した。反応混合物を冷却し、水で希釈し、ブタノールで抽出した。ブタノール層を収集し蒸発させ、その残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中の 0~20% の MeOH で溶出) によって精製し、中間体を得られた。1,4-ジオキサン (1.0 mL、13 mmol) および濃 HCl (1.0 mL、12 mmol) 中の中間体を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中の 0~70% (MeOH/DCM/NH₄OH、13/85/2) で溶出) によって精製し、2-({4-[4-[(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル} アミノ) エタノール (17.6 mg、24.2%) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 428.2, 430.0; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 14.66-14.13 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.30 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.81-6.68 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.34 (d, J=5.88 Hz, 3H).

【0 4 5 3】

下表の化合物を、実施例 6 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

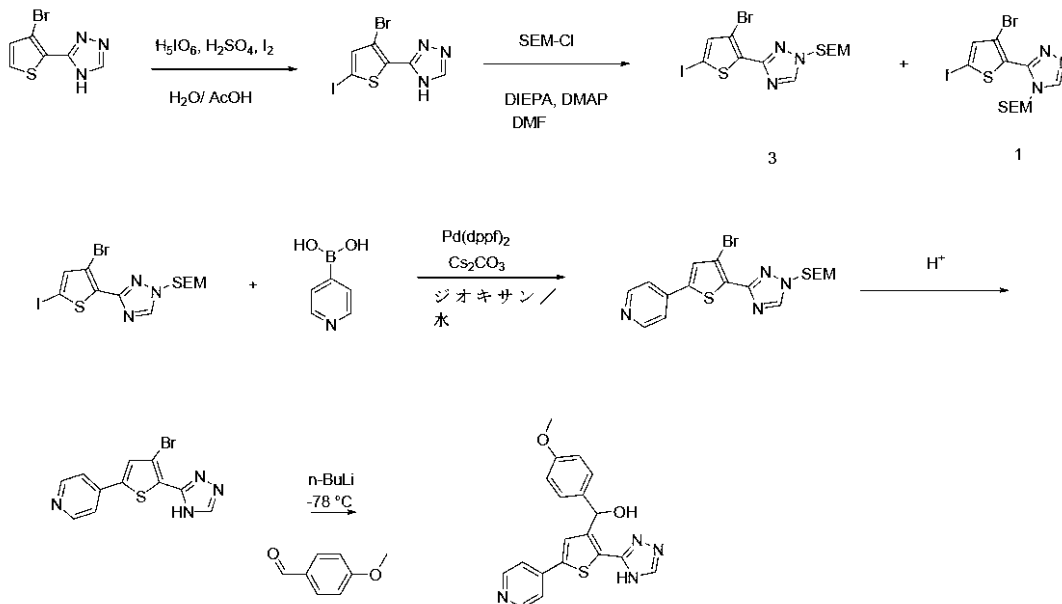
【表 7】

28	LCMS: (AA) ES+ 435, 437.
62	LCMS: (AA) ES+ 398, 400.

【0 4 5 4】

実施例 7: (4-メトキシフェニル) [5-ピリジン-4-イル-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル] メタノール (化合物 85) の合成

【化 1 5 8】



10

【0 4 5 5】

ステップ 1：3-（3-ブromo-5-ヨード-2-チエニル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール 3-（3-ブromo-2-チエニル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール（1.12 g、4.87 mmol）、ヨウ素（1.12 g、4.41 mmol）および過ヨウ素酸（4.80 g、24.8 mmol）の酢酸（11.0 mL、200 mmol）中混合物に、水（8.0 mL、400 mmol）および硫酸（2.0 mL、40 mmol）を添加し、反応混合物を室温で2日間攪拌した。結果として得られた白色の沈殿物を濾過によって収集した。固体ケーキを水で洗浄し、40℃で高真空下に乾燥し、白色固体（白色固体として1.74 g、100%の収率）として生成物が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 357.7. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)

20

【0 4 5 6】

ステップ 2：3-（3-ブromo-5-ヨード-2-チエニル）-1-〔[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール

30

【0 4 5 7】

3-（3-ブromo-5-ヨード-2-チエニル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール（500.0 mg、1.40 mmol）、N,N-ジメチルアミノピリジン（17.2 mg、0.140 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.32 mL、1.83 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（17.0 mL、220 mmol）中溶液に、[β-（トリメチルシリル）エトキシ]メチルクロリド（0.270 mL、1.55 mmol）を添加し、その溶液を室温で2時間攪拌した。水（5.0 mL）および EtOAc（5 mL）を添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中の0~30% EtOAcで溶出）によって精製し、帯黄色の油状物（653 mg、（87%の主要異性体、13%の少量異性体））として表題化合物が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 486, 488.（主要異性体）¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.540-5.545 (s, br, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 0.840-0.880 (m, 2H), -0.05 (s, 9H). LCMS：(FA) ES⁺, 486, 488.（少量異性体）¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.215 (s, 1H), 7.615 (s, 1H), 5.48 (s, br, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 0.75-

40

50

0.80 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。

【0458】

ステップ3: 4-[4-ブロモ-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン

【0459】

3-(3-ブロモ-5-ヨード-2-チエニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール (653.0mg、1.34mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (248mg、2.02mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (55.2mg、0.067mmol) および炭酸セシウム (1.80g、5.37mmol) の1, 4-ジオキサン (8.40mL、107mmol) および水 (1.2mL、67.1mmol) 中混合物を、アルゴン雰囲気下で110℃で終夜加熱した。水 (3mL) および EtOAc (3mL) を添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の0~10%のMeOHで溶出) によって精製し、白色固体 (438mg、74.6%) として表題化合物が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 438, 440. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 8.62-8.64 (dd, J=1.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.30-7.75 (dd, J=1.5, 2H), 5.58-5.59 (s, br, 2H), 3.40-3.69 (m, 2H), 0.840-0.890 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

【0460】

ステップ4: 4-[4-ブロモ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン

【0461】

4-[4-ブロモ-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン (111.0mg、0.224mmol) を塩化メチレン (3.0mL、47mmol) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (3.0mL、39mmol) を添加し、この溶液を室温で終夜攪拌した。反応が完了した後、飽和 NaHCO₃ (1mL) を添加し、反応物を20分間室温で攪拌した。EtOAc (5mL) を添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の2~20%のMeOHで溶出) によって精製し、黄色の固体 (222mg、54%) として表題化合物が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 307, 309. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 14.5 (s, br, 1H), 8.70-8.72 (dd, J=1.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.94 (dd, J=1.5 Hz, 2H)

【0462】

ステップ5: (4-メトキシフェニル) [5-ピリジン-4-イル-2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル]メタノール (化合物85)

【0463】

-78℃に冷却した4-[4-ブロモ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン (222.0mg、0.730mmol) のテトラヒドロフラン (5.9mL、72.3mmol) 中混合物に、ヘキサン中のn-BuLi (2.50M、1.2mL、2.90mmol) をアルゴン雰囲気下で滴下添加し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。この溶液に、4-メトキシベンズアルデヒド (0.53mL、4.34mmol) のテトラヒドロフラン (5.0mL、60mmol) 中溶液を滴下添加し、結果として得られた溶液を-78℃で30分攪拌した。反応混合物を水 (2mL) の添加によってクエンチし、結果として得られた混合物を室温に暖め、30分間攪拌した。混合物をEtOAc (5mL) で抽出し、次いで有機層を分離し、ブラインで洗浄

し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、黄色の固体（23.5%）として62.0mgが得られた。LCMS：（FA）ES⁺， 365. ¹H NMR（400 MHz， d_6 -DMSO） δ ： 8.68（s， 1H）， 8.55-8.57（dd， J= 1.5 Hz， 2H）， 7.81（s， br， 1H）， 7.63-7.65（dd， J= 1.5 Hz， 2H）， 7.40-7.44（d， J=8.78 Hz， 2H）， 6.82-6.84（d， J=8.78 Hz， 2H）， 6.72（s， br， 1H）， 3.68-3.69（s， br， 3H）。

【0464】

下表の化合物を、実施例7の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

10

【表8-1】

130	LCMS：（FA）ES+ 383.4
132	LCMS：（FA）ES+ 386.3
133	LCMS：（FA）ES+ 418.3
134	LCMS：（FA）ES+ 415.3
136	LCMS：（FA）ES+ 403
138	LCMS：（FA）ES+ 367.4
141	LCMS：（FA）ES+ 363.3
142	LCMS：（FA）ES+ 403.3
155	LCMS：（FA）ES+ 353.4
158	LCMS：（FA）ES+ 379.4
159	LCMS：（FA）ES+ 403.3
162	LCMS：（FA）ES+ 371.3
169	LCMS：（FA）ES+ 387.3
171	LCMS：（FA）ES+ 386.4
174	LCMS：（FA）ES+ 363.5
175	LCMS：（FA）ES+ 386.4
183	LCMS：（FA）ES+ 381.4
186	LCMS：（FA）ES+ 417， 419.
187	LCMS：（FA）ES+ 387.3
188	LCMS：（FA）ES+ 367.4
191	LCMS：（FA）ES+ 399.4

20

30

40

【表 8 - 2】

1 9 3	LCMS : (FA) ES + 4 0 3 . 4
1 9 8	LCMS : (FA) ES + 4 1 1 .
1 9 9	LCMS : (FA) ES + 3 7 1 . 4
2 0 2	LCMS : (FA) ES + 3 7 9 . 4
2 0 3	LCMS : (FA) ES + 4 0 3 .
2 0 7	LCMS : (FA) ES + 4 1 2 . 3
2 0 8	LCMS : (FA) ES + 3 8 5 .
2 1 4	LCMS : (FA) ES + 4 1 2 . 4
2 1 5	LCMS : (FA) ES + 3 9 3 .
2 1 7	LCMS : (FA) ES + 3 6 9 . 4
2 1 9	LCMS : (FA) ES + 4 0 3 . 4
2 2 8	LCMS : (FA) ES + 3 8 5 . 4
2 3 1	LCMS : (FA) ES + 4 1 3 . 3
2 3 2	LCMS : (FA) ES + 3 8 7 . 3
2 3 3	LCMS : (FA) ES + 4 1 9 . 2
2 3 5	LCMS : (FA) ES + 3 7 1 . 3
2 3 6	LCMS : (FA) ES + 4 1 3 . 4
2 3 9	LCMS : (FA) ES + 3 8 3 . 4
2 4 6	LCMS : (FA) ES + 3 9 5 . 4
2 4 9	LCMS : (FA) ES + 3 6 5 . 3
2 5 2	LCMS : (FA) ES + 4 1 3 . 4
2 5 3	LCMS : (FA) ES + 3 6 3 . 3
2 5 6	LCMS : (FA) ES + 3 7 9 . 4
2 5 7	LCMS : (FA) ES + 3 8 6 . 4
2 5 8	LCMS : (FA) ES + 4 1 2 . 3
2 6 0	LCMS : (FA) ES + 4 0 3 . 2
2 6 3	LCMS : (FA) ES + 3 8 7 . 3

10

20

30

40

【表 8 - 3】

2 6 4	LCMS : (FA) ES + 3 8 3 . 4
2 6 6	LCMS : (FA) ES + 3 7 1 . 3
2 7 1	LCMS : (FA) ES + 3 5 5 . 4
2 7 2	LCMS : (FA) ES + 3 6 6 . 3
2 7 5	LCMS : (FA) ES + 3 8 7 . 4
2 7 6	LCMS : (FA) ES + 4 1 2 . 3
2 7 9	LCMS : (FA) ES + 4 1 7 , 4 1 9 .
2 8 0	LCMS : (FA) ES + 3 8 5 .
2 8 1	LCMS : (FA) ES + 4 0 3 .
2 8 4	LCMS : (FA) ES + 4 0 3

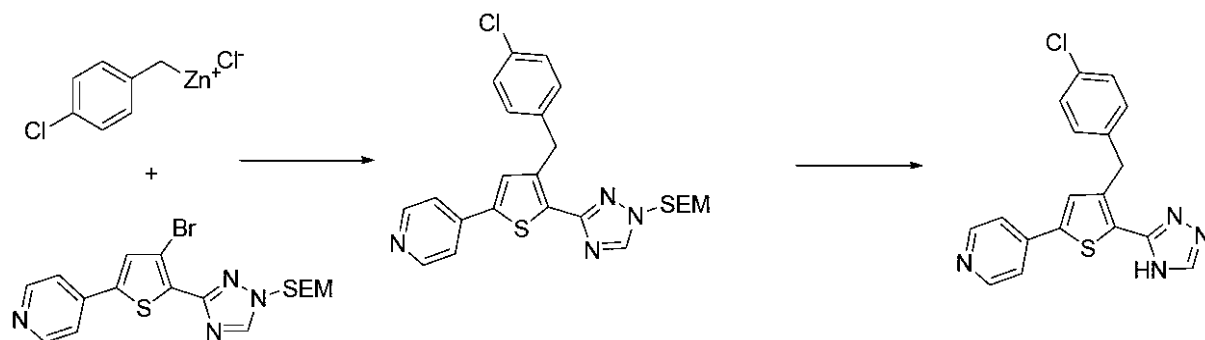
10

【0 4 6 5】

20

実施例 8 : 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン (化合物 5) の合成

【化 1 5 9】



30

【0 4 6 6】

ステップ 1 : 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン

【0 4 6 7】

ビス (トリーテブチルホスフィン) パラジウム (0) (4 . 3 8 m g 、 0 . 0 0 8 5 7 m m o l) および 4 - [4 - プロモ - 5 - (1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 7 m m o l) を、攪拌棒を取付け、セプタムで密封した乾燥した丸底フラスコ内で合わせた。フラスコは、排気と窒素での再充填を 3 回行い、次いで、4 - クロロベンジル亜鉛クロリドのテトラヒドロフラン (0 . 5 0 M , 0 . 7 2 0 m L 、 0 . 3 6 0 m m o l) 中溶液を注射器経由で滴下添加した。窒素管をつなぎ、反応物を室温で 3 0 分間、次に 6 0 ° C で約 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc および塩化アンモニウム飽和溶液で希釈し、次いでこの混合物を分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層を EtOAc でさらに 2 度抽出した。有機物を合わせ、重炭酸塩溶液、次いで、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濾過し、次いで真空内で蒸発させて、残渣を、カラムクロマトグラフィーによってシリカ、1 0 0 % のヘキサ

40

50

ンから100%のEtOAcへの溶出で精製し、淡黄色の油状物として表題化合物が得られた。収率63mg（76%の収率）。LCMS：（FA）ES+、483、485。

【0468】

ステップ2：4-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン（化合物5）

【0469】

4-[4-(4-クロロベンジル)-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン（58mg、0.12mmol）および塩化メチレン（4.0mL、62mmol）を、攪拌棒を装備した丸底フラスコ内で合わせた。この混合物を攪拌し、トリフルオロ酢酸（1.1mL、14mmol）を一度に添加した。結果として得られた黄色の溶液を窒素の雰囲気下で室温で終夜攪拌した。過剰の溶媒を回転蒸留器で除去し、残渣をEtOAcおよび重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解した。混合物を攪拌し、次いで、分液漏斗に移した。有機層を分離し、水層をEtOAcでさらに2度抽出した。有機物を合わせ、重炭酸塩溶液、次いでブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した。混合物を濾過し、次いで真空内で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカ、100%のDCMから100%のEtOAcへの溶出で精製し、オフホワイト色の粉末として表題化合物が得られた。収率41mg（97%の収率）。LCMS：（FA）ES+、353、355。¹H NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ：14.31（1H, br s），8.67（1H, br s），8.55（2H, d, J=6.3 Hz），7.69（1H, s），7.63（2H, d, J=6.3 Hz），7.36-7.30（4H, m），4.47（2H, s）。

【0470】

下表の化合物を、実施例8の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

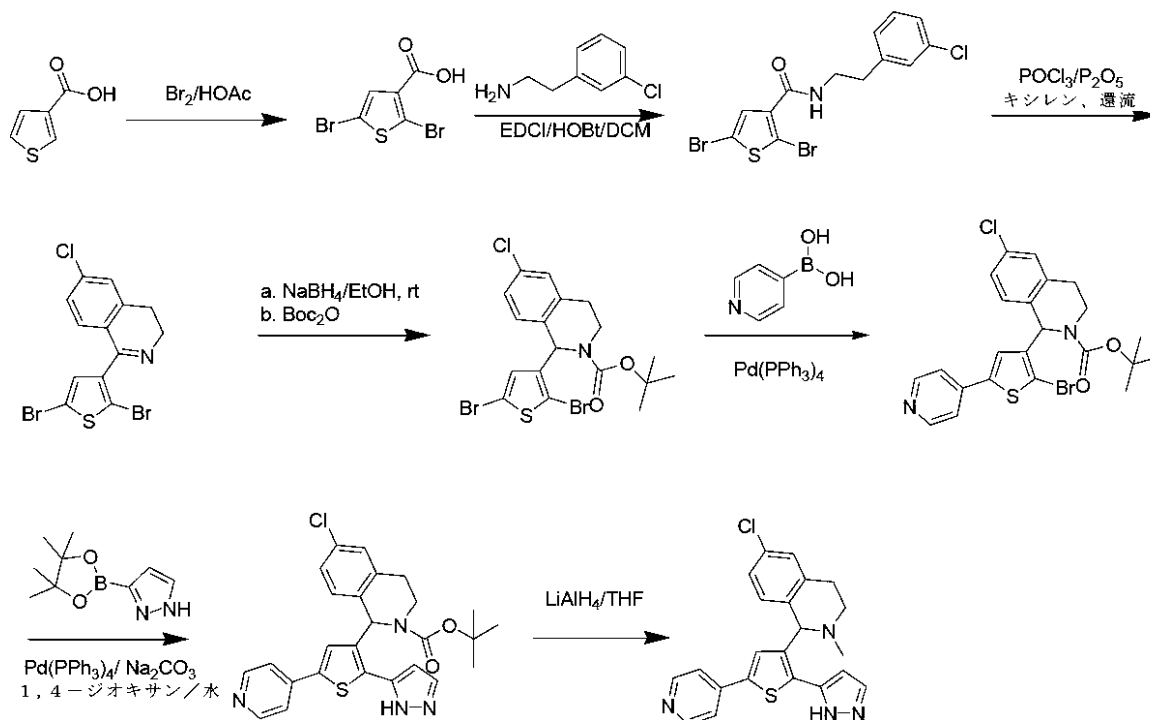
【表9】

87	LCMS：（FA）ES+ 370.

【0471】

実施例9：6-クロロ-2-メチル-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン（化合物58）の合成

【化 160】



【0472】

ステップ1：2, 5-ジブロモ-3-テノイル酸

【0473】

500 mL 丸底フラスコに、3-テノイル酸（16.04 g、125.2 mmol）および酢酸（200 mL、4000 mmol）を装入した。この混合物に臭素（32.24 mL、625.8 mmol）を添加し、混合物を60℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで氷水で希釈した。亜硫酸水素ナトリウム（52.10 g、500.7 mmol）を添加した。結果として得られた沈殿物を濾過によって収集し、次に、水で洗淨し、オフホワイト色の粉末（33.4、93.3%）として5-ジブロモ-3-テノイル酸が得られた。LCMS (FA) ES+ 284.9、286.9.

【0474】

ステップ2：2, 5-ジブロモ-N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]チオフェン-3-カルボキサミド

【0475】

2, 5-ジブロモ-3-テノイル酸（10.0 g、35.0 mmol）、2-(3-クロロフェニル)エタンアミン（7.08 g、45.5 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（5.89 g、38.5 mmol）の塩化メチレン（291 mL、4550 mmol）中混合物に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（12.1 g、62.9 mmol）を添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を1 NのHCl、水、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗淨した。DCM層を乾燥し蒸発させ、5-ジブロモ-N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]チオフェン-3-カルボキサミド（14.7、99.2%）が得られた。LCMS (FA) ES+ 423.9、425.9.

【0476】

ステップ3：6-クロロ-1-(2, 5-ジブロモ-3-チエニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン

【0477】

70℃の2, 5-ジブロモ-N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]チオフェン-3-カルボキサミド（5.15 g、12.2 mmol）のキシレン（25.98 mL、7

10

20

30

40

50

0.32 mmol) 中混合物に、五酸化リン (13.0 g、45.8 mmol)、次いで塩化ホスホリル (12.0 mL、129 mmol) を添加した。この混合物を 150 °C で 60 時間加熱し、次いで混合物を室温に冷却した。この溶液を傾瀉法によって除去し、トルエンで 2 度洗浄した。水 (20 mL) および 20 % の NaOH (20 mL) を添加し、混合物を超音波処理した。この混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空内で蒸発させ、その残渣をクロマトグラフィーによって精製し、泡状固体 (2.8 g、57 %) として 6-クロロ-1-(2,5-ジブromo-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリンが得られた。

【0478】

ステップ 4: tert-ブチル 6-クロロ-1-(2,5-ジブromo-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

10

【0479】

6-クロロ-1-(2,5-ジブromo-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン (2.60 g、6.41 mmol) のエタノール (37.43 mL、641.1 mmol) 中混合物に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.80 g、12.8 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (0.485 g、12.8 mmol) を 0 °C で添加した。

この混合物を 0 °C で 20 分間、次いで室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、次に、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーによって精製し、白色の粉末 (2.45 g、75.3 %) として tert-ブチル 6-クロロ-1-(2,5-ジブromo-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート が得られた。

20

【0480】

ステップ 5: tert-ブチル 1-(2-bromo-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル)-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

【0481】

tert-ブチル 6-クロロ-1-(2,5-ジブromo-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (177.0 mg、0.3486 mmol)、(ピリジン-4-ボロン酸 (51.43 mg、0.4184 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (20.1 mg、0.0174 mmol) および炭酸セシウム (0.341 g、1.04 mmol) の 1,4-ジオキサソ (6.0 mL、77 mmol) および水 (2.0 mL、110 mmol) 中混合物を脱気し 100 °C で 1 時間加熱した。この混合物を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を乾燥し蒸発させ、その残渣をクロマトグラフィーによって精製し、白色固体 (72 mg、41 %) として tert-ブチル 1-(2-bromo-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル)-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート が得られた。LCMS AA ES+ 505.1、507.1

30

【0482】

ステップ 6: tert-ブチル 6-クロロ-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

40

【0483】

tert-ブチル 1-(2-bromo-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル)-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (72.0 mg、0.142 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロン)-ピラゾール (27.6 mg、0.142 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (11.7 mg、0.0142 mmol) および炭酸ナトリウム (29 mg、0.27 mmol) の混合物 (1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL、29 mmol) および水 (1.0 mL、56 mmol)

50

1) 中) を 4.5 時間 95℃ で加熱した。LCMS は、未反応の出発物質と共に所望の生成物を示した。追加の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム(II) ジクロリド (11.7 mg、0.0142 mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロン)-ピラゾール (56 mg、0.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (15 mg、0.013 mmol)、炭酸ナトリウム (100 mg、0.9 mmol) および 1, 2-ジメトキシエタン (3.0 mL、29 mmol) を添加した。この混合物を 100℃ でさらに 4 時間加熱した。混合物をシリカゲルに乾燥装填して、クロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル 6-クロロ-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (41 mg、58%) が得られた。LCMS AA ES+ 493.2、495.1.

10

【0484】

ステップ 7: 6-クロロ-2-メチル-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (化合物 58)

【0485】

tert-ブチル 6-クロロ-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (41 mg、0.083 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL、37 mmol) 中溶液に、THF (2.0 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (0.249 mmol、0.249 mmol) を -78℃ で添加した。添加後、反応温度を 30 分間室温に上げ、次に、85℃ で 5 時間加熱した。この混合物を水でクエンチし、メタノールで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、濾過し蒸発させた。残渣をシリカゲルに装填して、クロマトグラフィーによって精製し、6-クロロ-2-メチル-1-[2-(1H-ピラゾール-5-イル)-5-ピリジン-4-イル-3-チエニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (5.1 mg、15%) が得られた。LCMS AA ES+ 407.2, 409.1; ¹H NMR (400 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.48 (d, J=5.06 Hz, 2H), 7.89-7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.50-7.31 (br, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.98 Hz, 1H), 6.87-6.48 (m, 2H), 5.16-4.94 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

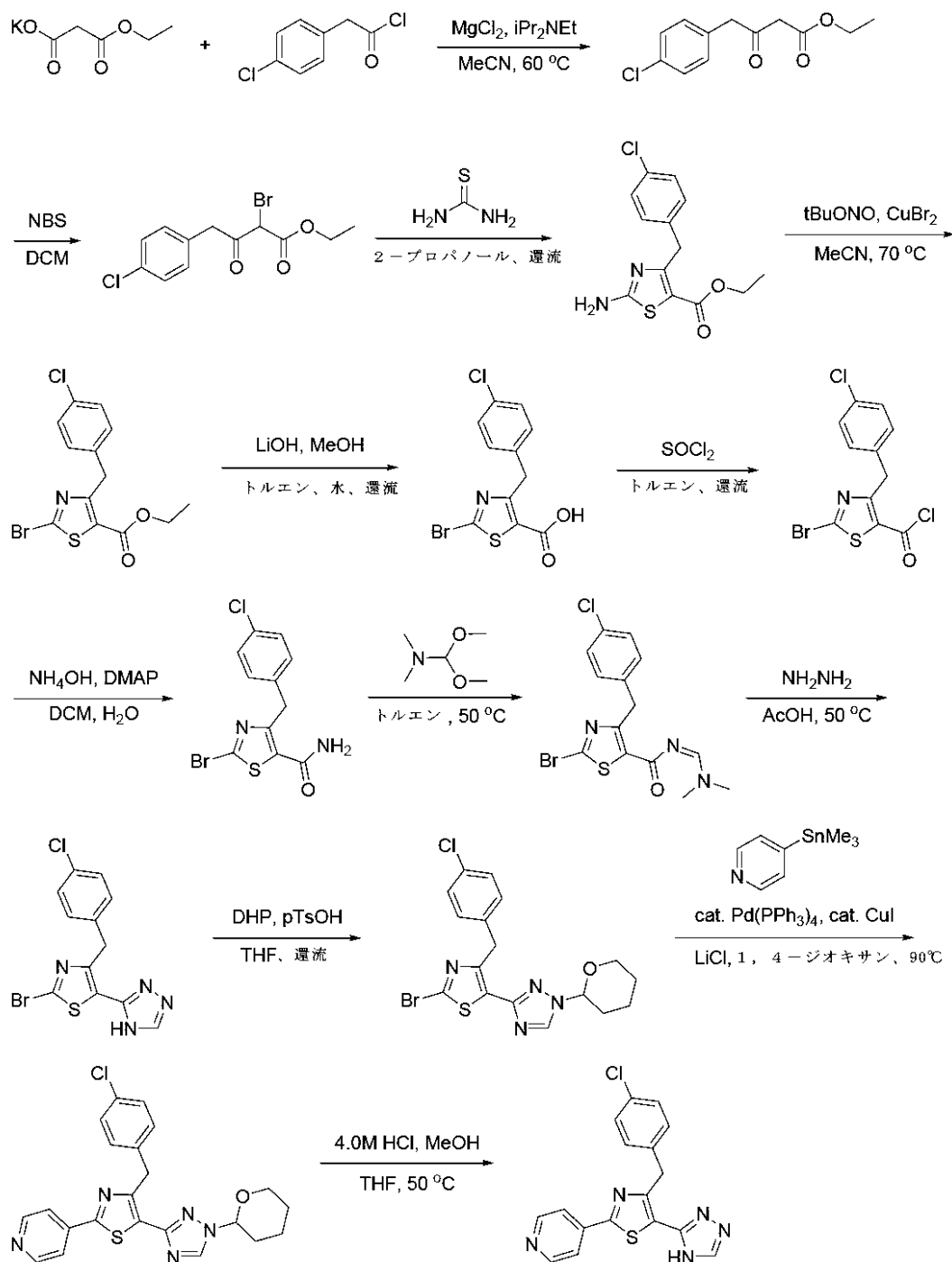
20

30

【0486】

実施例 10: 4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール (化合物 76) の合成

【化 1 6 1】



10

20

30

40

【0 4 8 7】

ステップ1：エチル4-（4-クロロフェニル）-3-オキソブタノアート

【0 4 8 8】

マロン酸エチルカリウム（17.12g、100.6mmol）のアセトニトリル（150mL）中懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（28mL、160mmol）および塩化マグネシウム（12.11g、127.2mmol）を添加した。結果として得られた混合物を1時間攪拌した。次いで、4-クロロフェニルアセチルクロリド（10.12g、53.53mmol）のアセトニトリル（100mL）中溶液を添加し、この混合物を60℃に加熱し、20時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を1NのHCl水溶液（250mL）に懸濁し、EtOAc（100mL）

50

x 2) で抽出した。合わせた有機相を無水MgSO₄で乾燥し、不溶性物質を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィーによってシリカ、ヘキサン中のEtOAcの0%~80%混合物(直線状濃度勾配、45分)で溶出して精製し、黄色の油状物としてエチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート(5.0g、39%)が得られた。LC/MS (FA) ES-239. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ: 7.37 (2H, d, J=13.8 Hz), 7.20 (2H, d, J=13.8 Hz), 4.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.89 (2H, s), 3.66 (2H, s), 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz)。

【0489】

10

ステップ2: エチル2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【0490】

250mL丸底フラスコに、エチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート(4.04g、16.8mmol)および塩化メチレン(100mL)を装入した。この溶液にN-ブロモスクシンイミド(3.13g、17.6mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物にNaHSO₃(50mL水に溶解したNaHSO₃ 5g)の新たに調製した10%の水溶液を添加し、結果として得られた二相性混合物を室温で15分間激しく攪拌した。有機相を分離し、水相をDCM(30mL)で抽出した。有機相を合わせて、NaHCO₃(50mL)の飽和水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残余の黄色の油状物は本質的に純粋であり、さらなる精製をせず次のステップに使用した。LC/MS (FA) ES-319.

20

【0491】

ステップ3: エチル2-アミノ-4-(4-クロロベンジル)チアゾール-5-カルボキシラート

【0492】

100mL丸底フラスコに、エチル2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート(990mg、3.1mmol)およびイソプロピルアルコール(20mL)を装入した。この混合物に、チオ尿素(590mg、7.8mmol)を添加し、次に反応物を攪拌しながら16時間還流した。室温にこの混合物を冷却し、次に減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)に懸濁し、次に、NaHCO₃(50mL)の飽和水溶液、ブライン(50mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残余のオフホワイトの帯黄色の結晶性固体は、LCMSによると本質的に純粋であり、さらなる精製をせず次のステップで使用した。LC/MS (FA) ES+ 296. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ: 7.80 (2H, br s), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.14-4.20 (4H, m), 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz)。

30

【0493】

40

ステップ4: エチル2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)チアゾール-5-カルボキシラート

250mL丸底フラスコに、エチル2-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート(786mg、2.65mmol)およびアセトニトリル(75mL)を装入した。この混合物に、臭化銅(II)(963mg、4.31mmol)を添加した。この懸濁液を室温で15分間攪拌した。この混合物に亜硝酸tert-ブチル(0.630mL、5.30mmol)を添加し、攪拌は70℃でさらに1.5時間継続した。室温に反応混合物を冷却し、次に減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカ、ヘキサン中のEtOAcの10%~50%混合物で溶出して精製し、黄色のシロップとしてエチルに2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-

50

1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート (820 mg; 86%) が得られ、これは室温で静置させると自発的に固化し、オフホワイト色の結晶性固体が得られた。LC/MS (FA) ES+ 362. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.44 (2H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz)。

【0494】

ステップ5: エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル) チアゾール-5-カルボン酸

【0495】

100 mL 丸底フラスコに、エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート (955 mg, 2.65 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL, 600 mmol) を装入した。この溶液に、新たに調製した水酸化リチウムの水溶液 [(水酸化リチウム・H₂O (177 mg, 4.22 mmol) および水 (15 mL, 830 mmol)] を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで MeOH (20 mL) を添加し、混合物を3時間還流した。室温にその混合物を冷却し、次に、1.0 N の HCl 水溶液 (4.5 mL) の添加によって酸性化した。この混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を約 5 mL の体積に減少するまで、減圧下で濃縮した。EtOAc (50 mL) を添加し、混合物を水 (50 mL)、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄し、次いで無水 MgSO₄ で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残余の黄色の結晶性固体は、さらなる精製をせず次のステップで使用した。LC/MS (FA) ES+ 332.

【0496】

ステップ6 および 7: 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル) チアゾール-5-カルボキサミド

【0497】

250 mL 丸底フラスコに、2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (800 mg, 2 mmol) およびトルエン (30 mL, 300 mmol) を装入した。この懸濁液に、塩化チオニル (700 μL, 10 mmol) を添加し、この混合物を2時間還流し、その間に懸濁液は溶液に変わった。この反応物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (10 mL) と共蒸発させた。残余のオレンジ色の油状物を塩化メチレン (30 mL, 500 mmol) に溶解し、次いで、N, N-ジメチルアミノピリジン (21.2 mg, 0.174) を添加した。この混合物に、水中の水酸化アンモニウム (8.5 M, 20 mL) を添加し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。有機相を分離し、水相はDCM (30 mL) で抽出した。有機相および抽出物を合わせ、無水 MgSO₄ で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残余の黄色のシロップを、さらなる精製をせず次のステップで使用した。LC/MS (FA) ES+ 333.

【0498】

ステップ8: (Z)-2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-N-((ジメチルアミノ)メチレン) チアゾール-5-カルボキサミド

【0499】

250 mL 丸底フラスコに、2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.66 g, 2.0 mmol) およびトルエン (30 mL, 300 mmol) を装入した。この混合物を超音波処理によって懸濁液に変えた。この懸濁液に1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (80 μL, 6.0 mmol) を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。室温に混合物を冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をさらなる精製をせず次のステップで使用した。LC/MS (FA) ES+ 388.

【0500】

10

20

30

40

50

ステップ 9: 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール

【0501】

250 mL 丸底フラスコに、2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-N-[(1Z)-(ジメチルアミノ)メチレン]-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミドおよび酢酸(50 mL、900 mmol)を装入した。ヒドラジン水和物(490 μL、10 mmol)を添加し、混合物を50℃で1時間攪拌した。室温に混合物を冷却し、次いで減圧下で濃縮し、帯黄色オフホワイト色の結晶性固体として3-[2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-4H-1, 2, 4-トリアゾールが得られた。粗物質はさらなる精製をせず次のステップで使用了。LC/MS (FA) ES+ 357.

10

【0502】

ステップ 10: 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール

【0503】

250 mL 丸底フラスコに、3-[2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール(0.7 g、2 mmol)およびテトラヒドロフラン(50 mL、600 mmol)を装入した。この混合物にジヒドロピラン(2 mL、20 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(911.3 mg、4.791 mmol)を添加した。混合物を2時間還流し、次いで、室温に冷却し、次にNaHCO₃(50 mL)の飽和水溶液を添加した。結果として得られた二相性混合物を室温で30分間激しく攪拌した。水相を分離し、次いでEtOAc(50 mL x 2)で抽出した。合わせた有機相を無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカ、ヘキサン中のEtOAcの10%~80%混合物で溶出(直線状濃度勾配、30分)して精製し、黄色のシロップとして3-[2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール(778 mg; 6ステップで67%)が得られた。これは、2日間室温で静置すると自発的に固化した。LC/MS (FA) ES+ 441.

20

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ: 8.89 (1H, s), 7.28-7.34 (4H, m), 5.62 (1H, dd, J=2.8 and 9.6 Hz), 4.52 (2H, s), 3.92-3.96 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 1.91-2.14 (3H, m), 1.52-1.72 (3H, m).

30

【0504】

ステップ 11: 4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール

【0505】

20 mL バイアルに、3-[2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール(0.1500 g、0.3411 mmol)、および4-(トリブチルスタニル)ピリジン(0.2511 g、0.6822 mmol)の無水1, 4-ジオキサン(5.000 mL)中溶液を添加した。この溶液を10分間脱気した。塩化リチウム(0.108 g、2.56 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.0487 g、0.256 mmol)、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0492 g、0.0426 mmol)を添加した。反応混合物を90℃に加熱し、18時間攪拌した。この反応物を常温に冷却し、重炭酸ナトリウム(10 mL)の飽和水溶液の添加によってクエンチした。クエンチ混合物をEtOAc(10 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムク

40

50

ロマトグラフィーによってシリカ（30分にわたりDCMから10%MeOHの勾配）で精製し、黄色の固体として生成物（0.2245g、73%）が得られた。LC/MS（AA）ES+ 438. ¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ：8.92（s, 1H）, 7.90（d, J=4.8 Hz, 2H）, 7.65（d, J=1.2 Hz, 2H）, 7.38-7.32（m, 4H）, 5.66（dd, J=9.6, 2.8 Hz, 1H）, 4.65（s, 2H）, 3.97-3.94（m, 1H）, 3.72-3.66（m, 1H）, 1.59-1.48（m, 2H）, 1.32-1.23（m, 2H）, 1.10-1.06（m, 2H）。

【0506】

10

ステップ12：4-（4-クロロベンジル）-2-（ピリジン-4-イル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）チアゾール（化合物76）

【0507】

20mLバイアルに、4-〔4-（4-クロロベンジル）-5-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン（0.2245g、0.635mmol）の無水テトラヒドロフラン（2.000mL）およびメタノール（2.000mL）中溶液を添加した。1, 4-ジオキサン中の4.0M塩酸（1.0mL、4.0mmol）を添加し、50℃で18時間反応混合物を撹拌した。反応物を常温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（10mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（10mL x 3）で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をHPLCによって精製し、オフホワイト色の固体として生成物（0.0423g、45%）が得られた。LC/MS（AA）ES+ 354. ¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ：14.48（s, 1H）, 8.71（dd, J=4.4, 1.2 Hz, 2H）, 7.89-7.87（m, 2H）, 7.38-7.32（m, 4H）, 4.67（s, 2H）。

20

【0508】

下表の化合物を、実施例10の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表10】

30

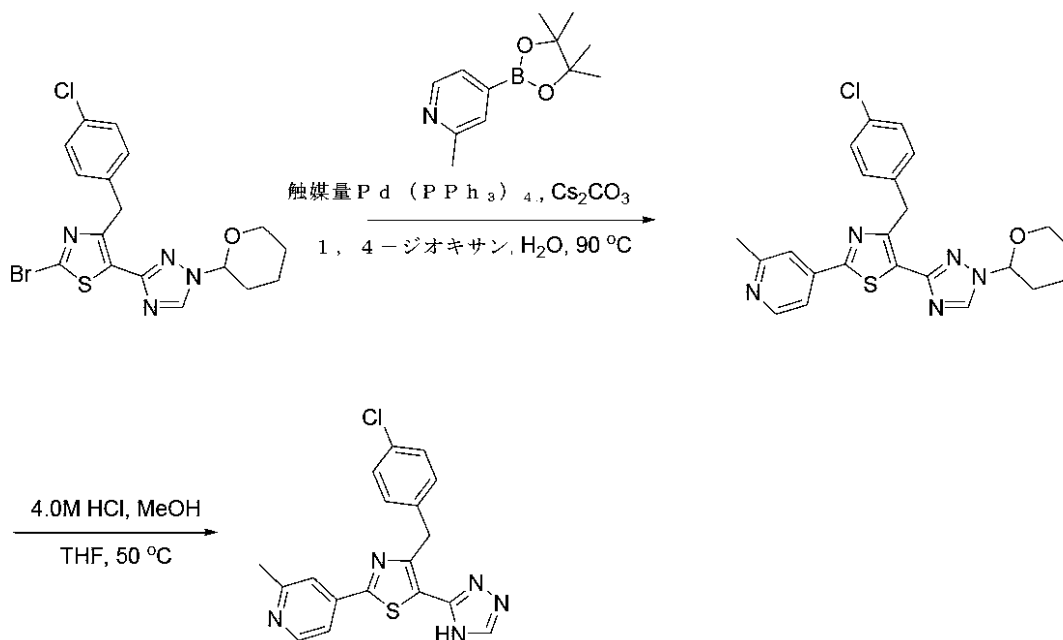
37	LCMS：（FA）ES+ 372, 374.
39	LCMS：（AA）ES+ 355, 357.
46	LCMS：（AA）ES- 370, 372.
63	LCMS：（FA）ES+ 383, 385.
78	LCMS：（AA）ES+ 372, 374.

【0509】

40

実施例11：4-（4-クロロベンジル）-2-（2-メチルピリジン-4-イル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）チアゾール（化合物18）の合成

【化 1 6 2】



10

20

【0 5 1 0】

ステップ 1 : 4- (4-クロロベンジル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) -5- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チアゾール

【0 5 1 1】

20 mL バイアルに、3- [2-ブromo-4- (4-クロロベンジル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール (0.1000 g、0.2274 mmol) および 2-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) ピリジン (0.0931 g、0.425 mmol) の溶液 (1, 4-ジオキサン (2.5000 mL、32.036 mmol) および水 (0.2500 mL) の溶液中) を添加した。炭酸セシウム (0.2223 g、0.6822 mmol)、続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031533 g、0.027288 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、18 時間攪拌した。反応物を常温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルに乾燥装填し、次いで、カラムクロマトグラフィーによってシリカ (30 分にわたり DCM から 10% MeOH の勾配) で精製し、不純物の Ph_3PO と共に、褐色の油状物として (0.1654 g、96.6%) 生成物が得られた。LC/MS (AA) ES+ 452. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.91 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 4H), 5.66 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H).

30

40

【0 5 1 2】

ステップ 2 : 4- (4-クロロベンジル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) チアゾール (化合物 18)

【0 5 1 3】

50

20 mL バイアルに、4- {4- (4-クロロベンジル) -5- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -1, 3-チアゾール-2-イル} -2-メチルピリジン (0.1654 g、0.365 mmol) の溶液 (無水テトラヒドロフラン (2.000 mL) およびメタノール (2.000 mL) 中) を添加した。1, 4-ジオキサン中の4.0 M 塩酸 (1.0 mL、4.0 mmol) を添加し、50 °C で18時間反応混合物を攪拌した。反応物を常温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、次に EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を HPLC によって精製し、白色固体として生成物 (0.0351 g、39.9%) が得られた。LC/MS (AA) ES+ 368, 370. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 4.65 (s, 2H) 2.55 (s, 3H).

【0514】

下表の化合物を、実施例11の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

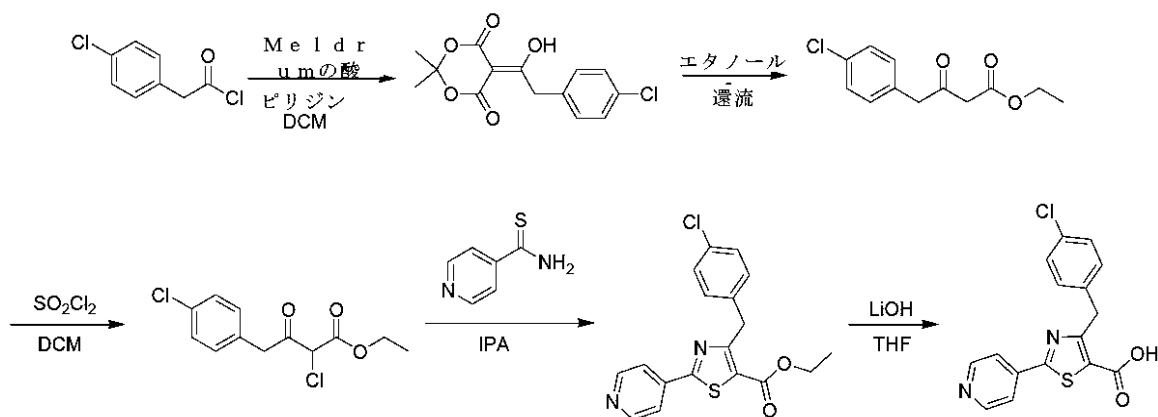
【表11】

137	LCMS: (FA) ES+ 354, 356.
213	LCMS: (FA) ES+ 427.

【0515】

実施例12: 4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-カルボン酸 (化合物80) の合成

【化163】



【0516】

ステップ1: 5- (2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシエチリデン) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン

【0517】

氷/メタノール浴中、-10 °C で2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (52.7 g、366 mmol) の DCM (205 mL) 中混合物に、10分にわたりピリジン (72.5 mL、897 mmol) を添加した。-10 °C の結果として得られた溶液に、2- (4-クロロフェニル) アセチルクロリド (69.1 g、366 mmol) の DCM (144 mL) 中溶液を1時間にわたり滴下添加した。この混合物を-10 °C で1時間、次いで室温で1時間攪拌した。この混合物を2 M の HCl (820 mL) および水 (400 mL) の混合物に注ぎ、水層を DCM (2 x 200 mL) で抽出した。合わ

せたDCM層を1NのHCl(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、103gの表題化合物が得られた(95%の収率)。LC/MS(FA)ES-295. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25(br s, 1H), 7.34-7.26(m, 4H), 4.37(s, 2H), 1.72(s, 6H).

【0518】

ステップ2: エチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【0519】

5-(2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(103g、347mmol)のエタノール(718mL)中溶液を3時間還流した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=0/100→20/80)によって精製し、オレンジ色の油状物として61gの表題化合物が得られた

(73%の収率)。LC/MS(FA)ES+ 241. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.28(m, 2H), 7.15-7.11(m, 2H), 4.17(q, 2H, J=7.2 Hz), 3.81(s, 2H), 3.45(s, 2H), 1.26(t, 3H, J=7.2 Hz)。

【0520】

ステップ3: エチル2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【0521】

氷浴中のエチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート(61.0g、253mmol)のDCM(811mL)中溶液に、塩化スルフルル(34.2g、253mmol)を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜攪拌した。この反応物を重炭酸ナトリウム飽和溶液(200mL)でクエンチし、層を分離した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、70.8gの表題化合物が得られた(100%の収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.30(m, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 4.85(s, 1H), 4.26(dq, 1H, J=7.2, 1.2 Hz), 4.02(d, 1H, J=16.8 Hz), 3.97(d, J=16.8 Hz, 1H), 1.29(t, 3H, J=7.2 Hz)。

【0522】

ステップ4: エチル4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

【0523】

エチル2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート(70.8g、257mmol)のIPA(2.96L)中溶液に、チオイソニコチンアミド(71.1g、515mmol)を添加し、結果として得られた混合物を3日間還流した。この反応物を冷却し、真空内で濃縮し、残渣を、DCM(300mL)および重炭酸ナトリウム飽和溶液(200mL)の間で分配した。層を分離し、水層をDCM(100mL)で抽出した。合わせたDCM層をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して粗生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM=0/100→40/60)、続いて酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化によって精製し、黄色の結晶として33gの表題化合物が得られた(36%の収率)。LC/MS(FA)ES+ 359. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74-8.72(m, 2H), 7.81-7.80(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.27-7.23(m, 2H), 4.54(s, 2H), 4.38(q, 2H, J=7.2 Hz), 1.40(t, 3H, J=7.2 Hz)。

【0524】

ステップ5：4-（4-クロロベンジル）-2-（ピリジン-4-イル）チアゾール-5-カルボン酸（化合物80）

【0525】

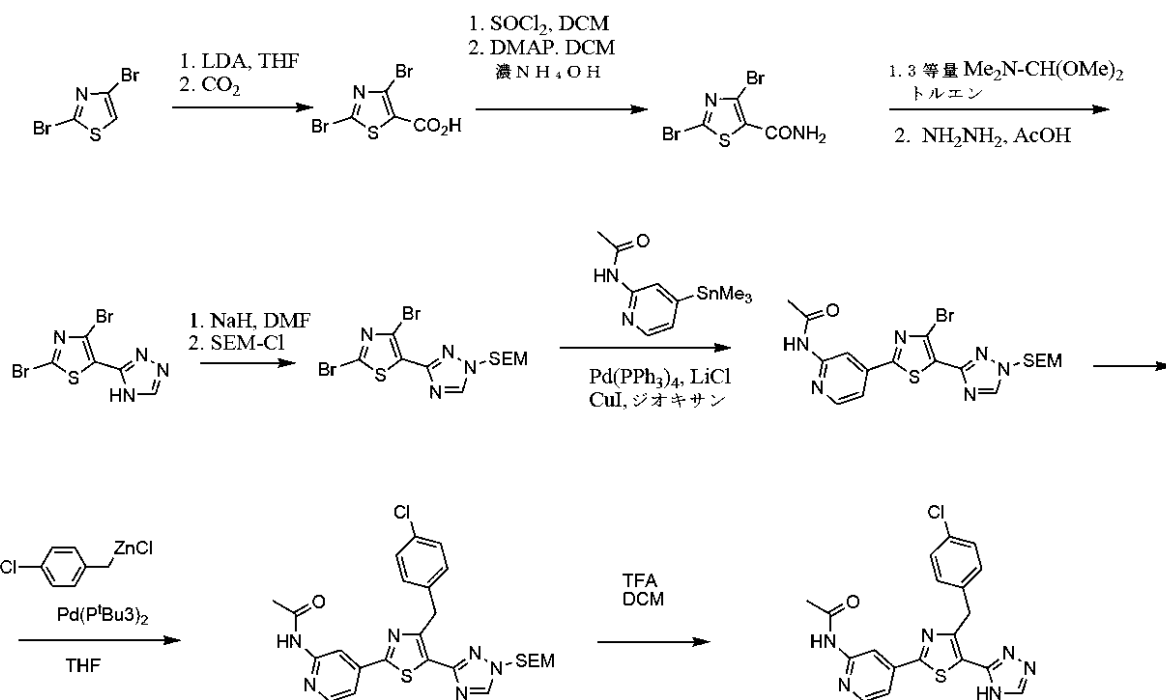
エチル4-（4-クロロベンジル）-2-（ピリジン-4-イル）チアゾール-5-カルボキシレート（12.8g、35.7mmol）のTHF（200mL）および水（100mL）の溶液に、1.0MLiOH（46.4mL、46.4mmol）を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜撹拌した。この混合物を1NのHClでpH4に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、白色固体として11gの表題化合物が得られた（93%の収率）。LC/MS（FA）ES+ 331. ¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ：13.86（br s, 1H），8.72-8.71（m, 2H），7.89-7.87（m, 2H），7.36-7.29（m, 4H），4.50（s, 2H）。

10

【0526】

実施例13：N-〔4-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-1,3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（化合物56）の合成

【化164】



20

30

【0527】

ステップ1：2,4-ジブロモ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸：

【0528】

滴下漏斗および内部温度モニタを装備した500mL3首丸底フラスコに、THF（200mL）およびN,N-ジイソプロピルアミン（14.7mL、105mmol）をアルゴンの雰囲気下で添加した。-75℃で冷却した後、ヘキサン中の2.50Mn-ブチルリチウム（41.1mL、103mmol）を30分にわたり溶液中へ滴下添加した。内部温度を-70℃未満に維持し、結果として得られた溶液を-75℃で15分間撹拌した。このLDA溶液に2,4-ジブロモチアゾール（25.0g、99.8mmol）のTHF（60mL）中溶液を40分にわたり滴下漏斗経由で添加し、内部温度を-70℃未満に維持し、次いで、この溶液を-75℃で20分間撹拌した。この溶液に砕いたドライアイスで冷却し、混合物を15分間撹拌した。その際、10mLの水を滴下添加した。冷却浴を除去し、混合物を水浴で1時間にわたり室温にした。溶媒を減圧下で蒸発させ、固体残渣が得られた。残渣を水110mLに懸濁し、水100mL中の1.0

40

50

0 M水酸化ナトリウムで塩基性化し、100 mL エーテルで抽出した。エーテル層を0.5 NのNaOH (2×30 mL) で洗浄した。合わせた水溶液を約pH 2に濃HClで酸性化し、エーテル (5×100 mL、分離後毎回約2にpHを調節する) で抽出した。合わせたエーテル溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、固体生成物 (28.04 g、98%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 288、ES-286。

【0529】

ステップ2: 2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド:

【0530】

2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (16.33 g、56.91 mmol) の懸濁液 (無水DCM (250 mL) およびDMF (0.400 mL) 中) を氷浴で冷却し、塩化チオニル (40.0 mL、548 mmol) を滴下添加した。冷却浴を除去し、懸濁液を2.5時間室温で攪拌した。トルエン (80 mL、800 mmol) を添加し、懸濁液を1時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、溶媒を除去し、残渣をトルエン (2×100 mL) と共沸させ、粗の中間体を得られた。この物質をDCM (230 mL) に懸濁し、氷浴で冷却した。N, N-ジメチルアミノピリジン (0.70 g、5.7 mmol) を添加し、続いて、水 (100.0 mL、850.0 mmol) 中の8.5 M水酸化アンモニウムをゆっくり添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、水層をDCM (3×100 mL) で分離し、抽出した。合わせたDCM層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、生成物 (11.2 g、69%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 287およびES-285。

【0531】

ステップ3: 3-(2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール:

【0532】

2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.110 g、0.385 mmol) の無水トルエン (8.0 mL、75 mmol) 中懸濁液に、DMF-DM A (0.204 mL、1.54 mmol) を添加した。この混合物を窒素雰囲気下で60℃で3時間攪拌した。溶媒を除去し、酢酸 (2.0 mL、35 mmol)、続いてヒドラジン (0.0604 mL、1.92 mmol) を中間体に添加した。この混合物を120℃に30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を除去し、残余の酢酸をトルエン (2×5 mL) と共沸させ、油性物質が得られ、これを、飽和NaHCO₃で約pH 8に塩基性化し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。EtOAc層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得られた。EtOAc/ヘキサン (0/100から50/50) を使用するシリカカラムのクロマトグラフィーによって、固形生成物 (0.073 g、61%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 311 およびES-309。 ¹H NMR (400 MHz, d₄-methanol) δ: 8.53 (s, 1H)。

【0533】

ステップ4: 3-(2, 4-ジブロモ*Dbromo-1, 3-チアゾール-5-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール

【0534】

0℃の3-(2, 4-ジブロモ-1, 3-チアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (1.16 g、3.74 mmol) の無水DMF (5.0 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (60%、0.180 g、4.49 mmol) を分割して添加した。氷浴を除去し、混合物を常温で5分間攪拌し、次いで氷浴で冷却した。無水DMF (2.0 mL) 中の[β-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリド (0.795 mL、4.49 mmol) を滴下添加し、混合物を2時間室温で攪拌した。混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発

させ、粗の油状物が得られた。この生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル、EtOAc／ヘキサン（0／100から20／80）で溶出して精製し、白色固体生成物（1.10 g、67%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺ 441. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：8.29（s, 1H）, 5.54（s, 2H）, 3.71（t, J=8.28 Hz, 2H）, 0.95（t, J=8.28 Hz, 2H）, 0.00（s, 9H）。

【0535】

ステップ5：N-〔4-〔4-ブromo-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド：

10

【0536】

3-（2, 4-ジブromo-1, 3-チアゾール-5-イル）-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール（1.10 g、2.50 mmol）、N-〔4-（トリメチルスタニル）ピリジン-2-イル〕アセトアミド（0.896 g、3.00 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.155 g、0.125 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.143 g、0.750 mmol）および塩化リチウム（0.318 g、7.50 mmol）の無水1, 4-ジオキサン（100 mL）中混合物を2分間超音波で処理し、窒素による脱気および再充填を5回行った。この混合物を窒素雰囲気下に90分間加熱還流し、次いで室温に冷却して、セライトに通して濾過し、ジオキサン／DCMで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗の残渣が得られ、これは、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルでMeOH／DCM（0／100から5／95）で溶出して精製し、生成物が得られた。これは、シリカカラムでMeOH／EtOAc／ヘキサン（0／0／100から5／45／50）を使用してさらに精製して、純粋な生成物（0.150 g、13%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺ 495, 497. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：8.72（s, 1H）, 8.37（m, 1H）, 8.33（s, 1H）, 8.26（s, 1H）, 7.68（m, 1H）, 5.57（s, 2H）, 3.73（t, J=8.28 Hz, 2H）, 2.25（s, 3H）, 0.97（t, J=8.28 Hz, 2H）, 0.00（s, 9H）。

20

【0537】

ステップ6：N-〔4-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド

30

【0538】

N-〔4-〔4-ブromo-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（0.292 g、0.589 mmol）のテトラヒドロフラン（4.1 mL）中溶液に、4-クロロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中の0.50 M溶液、2.36 mL、1.18 mmol）およびビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（0.0226 g、0.0442 mmol）をアルゴン下で添加した。この溶液を60℃で2時間攪拌した。反応物をLCMSによると未完結であったので、追加の4-クロロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフラン中の0.50 M溶液、2 mL、1 mmol）を添加し、次いで、この反応物を60℃でさらに2時間攪拌した。室温に反応物を冷却し、次いで溶媒を真空内で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（0.112 g、35%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 542. ¹H NMR（400 MHz, d₄-メタノール）δ：8.73-8.69（m, 1H）, 8.42-8.38（m, 1H）, 8.14（s, 1H）, 7.58-7.55（m, 1H）, 7.27-7.20（m, 4H）, 5.52（s, 2H）, 4.32（s, 2H）, 3.68-3.61（m, 2H）, 2.20（s, 3H）, 0.90-0.84（m, 2H）, 0.

40

50

0 4 0 (s, 9 H).

【0539】

ステップ7：N- {4- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (化合物56)

【0540】

室温のN- {4- [4- (4-クロロベンジル) -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (0.112 g、0.207 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.1 mL、40 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、過剰のトリフルオロ酢酸はトルエンとの共沸によって除去した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物 (0.0520 g、61%) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 411. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 14.46 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.80-8.73 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

【0541】

下表の化合物を、実施例13の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表12】

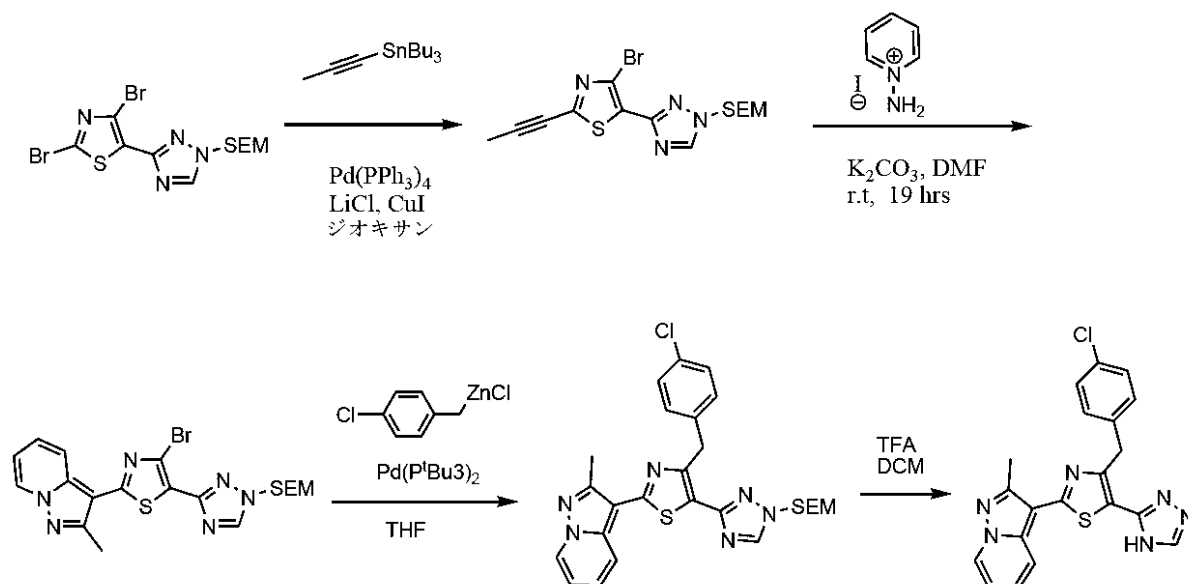
7	LCMS: (FA) ES+ 388, 390.
27	LCMS: (AA) ES+ 369, 371.
53	LCMS: (AA) ES+ 393, 395.

【0542】

実施例14：

3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (化合物4) の合成

【化165】



10

20

30

40

50

【0543】

ステップ1：3-（4-ブロモ-2-プロパ-1-イン-1-イル-1，3-チアゾール-5-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール

【0544】

3-（2，4-ジブロモ-1，3-チアゾール-5-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール（6.00g、13.6mmol）、塩化リチウム（1.73g、40.9mmol）、ヨウ化銅（I）（0.779g、4.09mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）白金（0）（0.848g、0.681mmol）の無水1，4-ジオキサン（120mL、1500mmol）中混合物を、250mL RBF（丸底フラスコ）内でアルゴン雰囲気下に超音波で2分間処理した。トリブチル（1-プロピニル）スズ（4.80mL、15.0mmol）を添加した。この混合物をアルゴン雰囲気下に1時間100℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、DCM（約150mL）で希釈し、セライトに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を回転蒸発させ、粗の残渣が得られ、次いで、これは、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出）によって精製し、純粋な生成物（4.14g、76%の収率）が得られた。LCMS：（FA）ES⁺ 399，401. ¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ：8.29（s，1H），5.54（s，2H），3.69-3.74（m，2H），2.15（s，3H），0.93-0.97（m，2H），0.00（s，9H）

10

20

【0545】

ステップ2：3-〔4-ブロモ-5-（1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-1，3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン

【0546】

3-（4-ブロモ-2-プロパ-1-イン-1-イル-1，3-チアゾール-5-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール（0.514g、1.29mmol）、1-アミノピリジニウムヨード（0.343g、1.54mmol）および炭酸カリウム（0.231g、1.67mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（8.0mL、1.0E2mmol）中混合物を、室温で29時間攪拌した。この混合物を氷水（80mL）でクエンチし、次いでEtOAcで3回抽出した。合わせたEtOAc溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、カラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中の0～100%のEtOAcで溶出）によって精製し、生成物が得られた（0.410g、64.8%の収率）。LCMS：（FA）ES⁺ 491，493. ¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ：8.43-8.46（m，2H），8.32（s，1H），7.39-7.42（m，1H），6.90-6.93（m，1H），5.57（m，2H），3.72-3.76（m，2H），2.76（s，3H），0.96-1.00（m，2H），0.00（s，9H）

30

40

【0547】

ステップ3：3-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-1，3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン

【0548】

3-〔4-ブロモ-5-（1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-1，3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン（0.200g、0.407mmol）のテトラヒドロフラン（2.8mL）中溶液に、4-クロロベンジル亜鉛クロリド（テトラヒドロフ

50

ラン中の 0.50 M 溶液、1.63 mL、0.814 mmol) およびビス (トリート
ブチルホスフィン) パラジウム (0) (0.0156 g、0.0305 mmol) をアル
ゴン下に添加した。この溶液を 3 時間 60 °C で攪拌した。反応は LCMS によると未完結
であったので、追加の 4-クロロベンジル亜鉛クロリド (テトラヒドロフラン中の 0.5
0 M 溶液、1.0 mL、0.5 mmol) を添加した。反応物を室温に冷却し、次いで
溶媒を真空内で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中の
EtOAc 10 ~ 100 % の勾配で溶出) によって精製し、表題化合物 (0.188 g、
86 %) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 538. ¹H NMR (400 M
Hz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1 H), 8.76-8.72 (m,
1 H), 8.28-8.24 (m, 1 H), 7.54-7.48 (m, 1 H)
10, 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 7.
09-7.03 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H)
, 3.68-3.62 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 0.91-0.
84 (m, 2 H), 0.050 (s, 9 H).

【0549】

ステップ 4: 3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾ
ール-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a]
ピリジン (化合物 4)

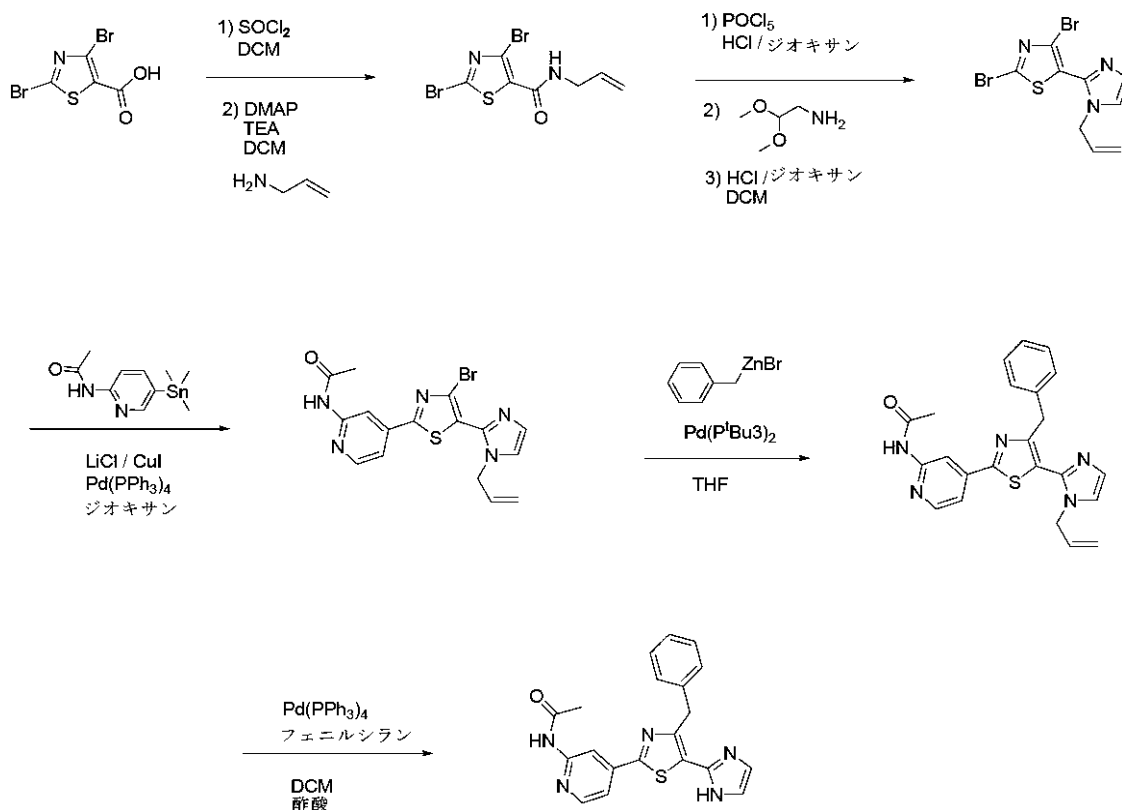
【0550】

室温の 3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)
エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾ
ール-2-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (0.182 g、0.33
9 mmol) のジクロロメタン (3.3 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.1 mL
、66 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発
させ、過剰のトリフルオロ酢酸をトルエンとの共沸によって除去した。粗生成物をカラム
クロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサンから 100 % 酢酸エチルで溶出) によって精製
し、表題化合物 (0.0884 g、64 %) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺,
407. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.76-8.70
(m, 2 H), 8.28-8.22 (m, 1 H), 7.53-7.46 (m,
1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.37-7.31 (m, 2 H),
30, 7.07-7.01 (m, 1 H), 5.55-5.50 (m, 1 H), 4.6
4 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

【0551】

実施例 15: N-{4-[4-ベンジル-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1
, 3-チアゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド (化合物 2) の合成

【化 1 6 6】



10

20

【0 5 5 2】

ステップ 1 : N-アリル-2, 4-ジブromo-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド

【0 5 5 3】

0℃の2, 4-ジブromo-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(25.0g、87.1mmol)のジクロロメタン(600mL)中溶液に、塩化チオニル(66.1mL、906mmol)、続いてN,N-ジメチルホルムアミド(7.02mL、90.6mmol)を添加した。室温にこの混合物を暖め、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、過剰の塩化チオニルをトルエンとの共沸によって除去した。残渣をジクロロメタン(600mL)に溶解し、0℃に冷却し、次にトリエチルアミン(63.2mL、453mmol)、続いて2-プロペン-1-アミン(23.8mL、317mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(1.11g、9.06mmol)を添加した。室温にこの混合物を暖め、2時間攪拌し、次いで、この溶液をジクロロメタンおよび水で希釈し、層を分離した。次いで、水相をジクロロメタンで2度抽出し、次いで、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物(14.3g、50%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺, 327. ¹H NMR(400MHz, d₄-メタノール)δ: 5.97-5.85(m, 1H), 5.32-5.24(m, 1H), 5.20-5.14(m, 1H), 4.02-3.95(m, 2H).

30

40

【0 5 5 4】

ステップ 2 : 5-(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル)-2, 4-ジブromo-1, 3-チアゾール

【0 5 5 5】

N-アリル-2, 4-ジブromo-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド(13.0g、39.9mmol)のジクロロメタン(260mL)中溶液に、五塩化リン(9.93g、47.7mmol)およびジオキサン(1.52mL、6.06mmol)中の4M塩酸を添加した。この反応物を窒素雰囲気下で90分間60℃に加熱した。室温にこの

50

反応物を冷却し、次に、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（47.8 mL、439 mmol）を凝縮器を通して徐々に添加した。混合物を窒素の雰囲気下に2時間60℃に加熱し、次いで、室温に冷却し、水を添加した（200 mL）。層を分離し、有機相を再び水（2×200 mL）で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、ジクロロメタン（200 mL）で洗浄した。中間体のこのジクロロメタン溶液に、4 M塩酸のジオキサン（120 mL、480 mmol）中溶液を添加し、16時間60℃で攪拌した。溶液を傾瀉し（フラスコに油性黒色残渣を残して）、次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈した。層を分離し、水相は酢酸エチルでさらに3回抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（8.04 g、58%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 306（親ピーク—アシル基）。¹H NMR（300 MHz, d₄—メタノール）δ：7.37–7.31（m, 1H）, 7.20–7.16（m, 1H）, 6.02–5.86（m, 1H）, 5.26–5.18（m, 1H）, 5.07–4.96（m, 1H）, 4.68–4.59（m, 2H）。

【0556】

ステップ3：N-〔4-〔5-（1-アシル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-プロモ-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミドの合成

【0557】

5-（1-アシル-1H-イミダゾール-2-イル）-2, 4-ジプロモ-1, 3-チアゾール（5.00 g、14.3 mmol）の1, 4-ジオキサン（133 mL）中溶液に、N-〔4-（トリメチルスタニル）ピリジン-2-イル〕アセトアミド（5.14 g、17.2 mmol）、塩化リチウム（1.82 g、43.0 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.818 g、4.30 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.24 g、1.07 mmol）を添加した。フラスコをアルゴンでパージし、次に、混合物を115℃で4時間加熱した。室温にこの反応物を冷却し、次に、溶媒を真空内で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（3.13 g、54%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 406。¹H NMR（400 MHz, d₆—DMSO）δ：10.77（s, 1H）, 8.66–8.61（m, 1H）, 8.49–8.44（m, 1H）, 7.61–7.56（m, 1H）, 7.49–7.45（m, 1H）, 5.98–5.87（m, 1H）, 5.19–5.12（m, 1H）, 4.95–4.88（m, 1H）, 4.70–4.64（m, 2H）, 2.13（s, 3H）。

【0558】

ステップ4：N-〔4-〔5-（1-アシル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-ベンジル-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミドの合成

【0559】

N-〔4-〔5-（1-アシル-1H-イミダゾール-2-イル）-4-プロモ-1, 3-チアゾール-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（0.0500 g、0.124 mmol）のテトラヒドロフラン（0.86 mL）中溶液に、ベンジル亜鉛ブロミド（テトラヒドロフラン中の0.50 M溶液、0.495 mL、0.247 mmol）およびビス（トリ-*t*-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（0.00474 g、0.00928 mmol）をアルゴン下に添加した。この溶液を60℃で2時間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を真空内で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物（0.0110 g、21%）が得られた。LCMS：(FA) ES⁺, 416。

¹H NMR（400 MHz, d₄—メタノール）δ：8.70–8.65（m, 1H）, 8.41–8.36（m, 1H）, 7.66–7.61（m, 1H）, 7.34–7.05（m, 7H）, 5.81–5.70（m, 1H）, 5.16–5.10（m, 1H）, 4.95–4.88（m, 1H）, 4.38–4.33（m, 2H）, 4.13（s, 2H）, 2.20（s, 3H）。

【0560】

ステップ5：N- {4- [4-ベンジル-5- (1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (化合物2) の合成

【0561】

N- {4- [5- (1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) -4-ベンジル-1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (0.210 g、0.0505 mmol) の溶液 (ジクロロメタン (0.38 mL) および酢酸 (0.13 mL) 中) に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.00292 g、0.00253 mmol)、続いてフェニルシラン (0.0318 mL、0.258 mmol) を添加した。この溶液を40℃で3時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次いで真空内で濃縮し、酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチルでさらに3回抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィーを実施し、表題化合物 (0.0100 g、53%) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 376.

¹H NMR (400 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.67-8.63 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.25-7.07 (m, 7H), 4.42 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

【0562】

下表の化合物を、実施例15の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

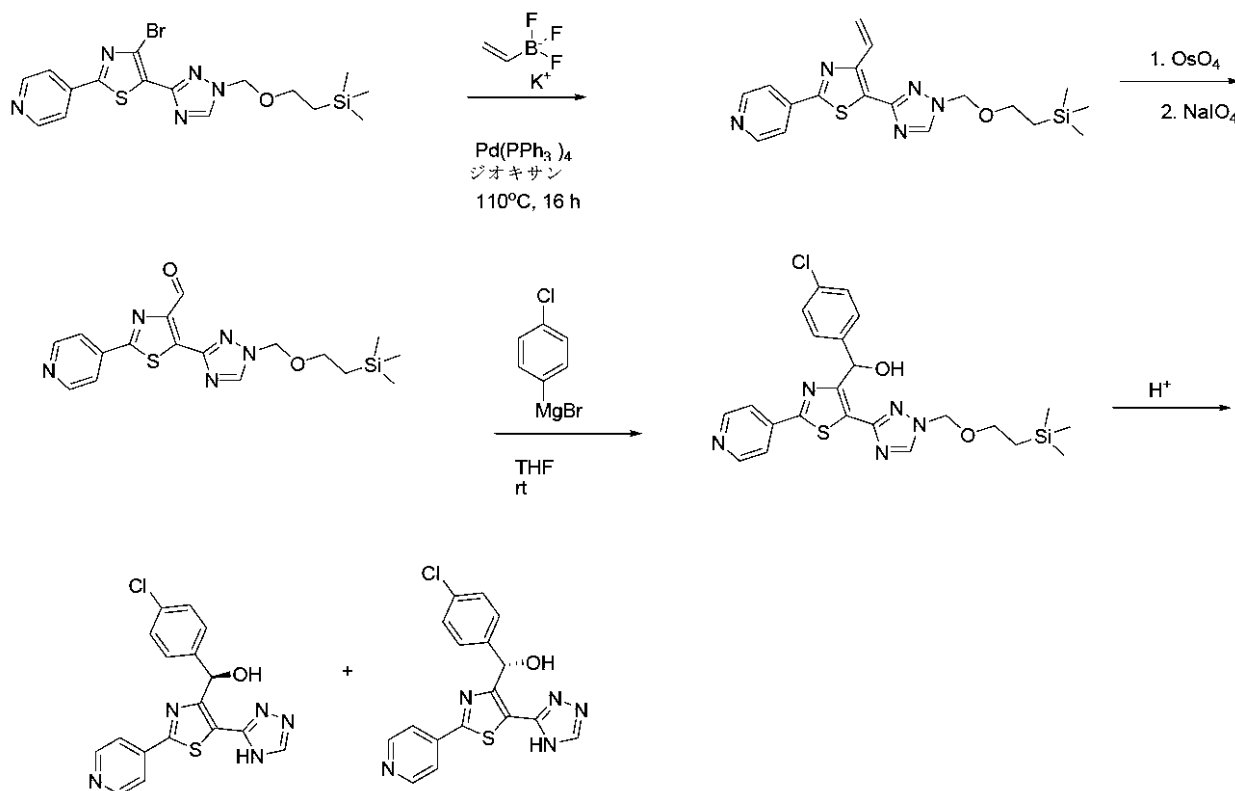
【表13】

24	LCMS: (FA) ES ⁺ 390
67	LCMS: (FA) ES ⁺ 410, 412.
73	LCMS: (FA) ES ⁺ 410, 412.

【0563】

実施例16: (4-クロロフェニル) [2-ピリジン-4-イル-5- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-4-イル] メタノール (化合物19および70) の合成

【化 1 6 7】



【0 5 6 4】

ステップ 1：4-[5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-ビニル-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン

【0 5 6 5】

封管に、カリウムビニルトリフルオロボラート (1.34 g、10.0 mmol)、1,4-ジオキサン (21.0 mL、269 mmol)、4-[4-ブromo-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン (2.0 g、4.6 mmol) および水中の 2 M 炭酸ナトリウム (9.10 mL、18.2 mmol) を添加した。反応物を 15 分間窒素で脱気し、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (527 mg、0.456 mmol) を添加した。管を密封し、反応物を攪拌しながら 110 °C で油浴で終夜加熱した。反応溶液を室温に冷却し、水 (10 mL) および EtOAc (10 mL) を添加し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中の 0~10% の MeOH で溶出) によって精製し、黄色の固体 (1.34 g 81%) として表題化合物が得られた。

LCMS:

(FA) ES⁺、386。

¹H NMR (400 MHz の、d₆-DMSO) δ: 8.92 (s、1H)、8.74-8.76 (dd、J = (1.75 Hz)、J = 1.5 Hz の 2H)、7.96-7.98 (dd、J = 1.75 Hz の、2H)、6.34-6.40 (dd、J = (2.3 Hz)、1 2H)、5.62-5.65 (dd、J = 2.3 Hz の、1H)、5.60 (s、br、2H)、3.63-3.68 (m、2H)、0.86-0.90 (m、2H)、-0.04 (s、9H)。

【0 5 6 6】

ステップ 2：2-ピリジン-4-イル-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-

10

20

30

40

50

4-カルバルデヒド

【0567】

4-[5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-4-ビニル-1, 3-チアゾール-2-イル]ピリジン (1.43 g、2.60 mmol) の溶液 (1, 4-ジオキサン (17.5 mL、224.6 mmol) および水 (5.8 mL、324.25 mmol) の 3:1 混合物中) に、2, 6-ルチジン (1.50 mL、12.98 mmol) を添加し、混合物を 0℃ に冷却した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム (2.80 g、12.98 mmol) を添加し、続いて水 (0.50 mL、0.080 mmol) 中の 4% 四酸化オスミウムを添加し、反応混合物を常温に徐々に暖め、終夜攪拌した。水 (10 mL) を添加した。結果として得られた黄色の沈殿物を濾過によって収集し、水、エーテルおよび MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、高真空で乾燥し、表題化合物 (1.0 g、収率 99%) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺, 388. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.70 (s, 1H), δ: 9.05 (s, 1H), 8.79-8.80 (dd, J=1.5 Hz, 2H), 7.98-8.0 (dd, J=1.5 Hz, J=1.7 Hz, 2H), 5.64-5.66 (s, br, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 0.870-0.90 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

10

【0568】

ステップ 3: (4-クロロフェニル) [2-ピリジン-4-イル-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メタノール

20

【0569】

2-ピリジン-4-イル-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-カルバルデヒド (280.0 mg、0.722 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL、40 mmol) 中溶液に、エーテル (4.0 mL、4 mmol) 中の 1M の 4-クロロフェニルマグネシウムプロミドを添加し、この混合物を室温で 40 分間攪拌した。反応が完了した後、NH₄Cl (10 mL) の 5% 水溶液および EtOAc (10 mL) を添加し、結果として得られた二相混合物を、15 分間激しく攪拌し、次いで水相を廃棄した。有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、次いで無水 MgSO₄ で乾燥した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中の 20~80% の EtOAc で溶出) によって精製し、白色固体 (230 mg、73.6%) として表題化合物が得られた。

30

LCMS: (FA) ES⁺, 500. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.96 (s, 1H), δ 8.70-8.72 (dd, J=1.75 Hz, 2H), 7.87-7.89 (dd, J=1.75, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 3H), 6.85-6.87 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.15-6.17 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.6 (s, br, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 0.850-0.90 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

40

【0570】

ステップ 4: (4-クロロフェニル) [2-ピリジン-4-イル-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メタノール

【0571】

(4-クロロフェニル) [2-ピリジン-4-イル-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メタノール (266.0 mg、0.530 mmol) を塩化メチレン (3.0 mL、47 mmol) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (3.0 mL、39 mmol)

50

o 1) を添加し、溶液を室温で終夜攪拌した。反応が完了した後、飽和 NaHCO_3 を添加し、反応物を室温で 20 分間攪拌し、次に EtOAc (5 mL) を添加し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中の 2 ~ 20 % の MeOH で溶出) によって精製して、白色固体 (200 mg) として表題化合物が得られた。ラセミ異性体をキラル分取 HPLC によって分離し、17 (34 mg、12.7 %) (ピーク 1、保持時間 13.04 分) LCMS: (FA) ES^+ , 370. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.76 (s, 1H), 8.69–8.71 (dd, J = 1.5 Hz, 2H), 7.86–7.88 (dd, J = 1.5, 2H), 7.55–7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34–7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84–6.86 (s, br, 1H)、および 70 (34.8 mg, 13.0 %) (ピーク 2、保持時間 13.2 分) LCMS: (FA) ES^+ , 370. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.68–8.72 (m, 3H), 7.86–7.88 (dd, J = 1.69 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54–7.58 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 7.34–7.38 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 6.81–6.82 (s, br, 1H) が得られた。

10

【0572】

下表の化合物を、実施例 16 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

【表 14】

20

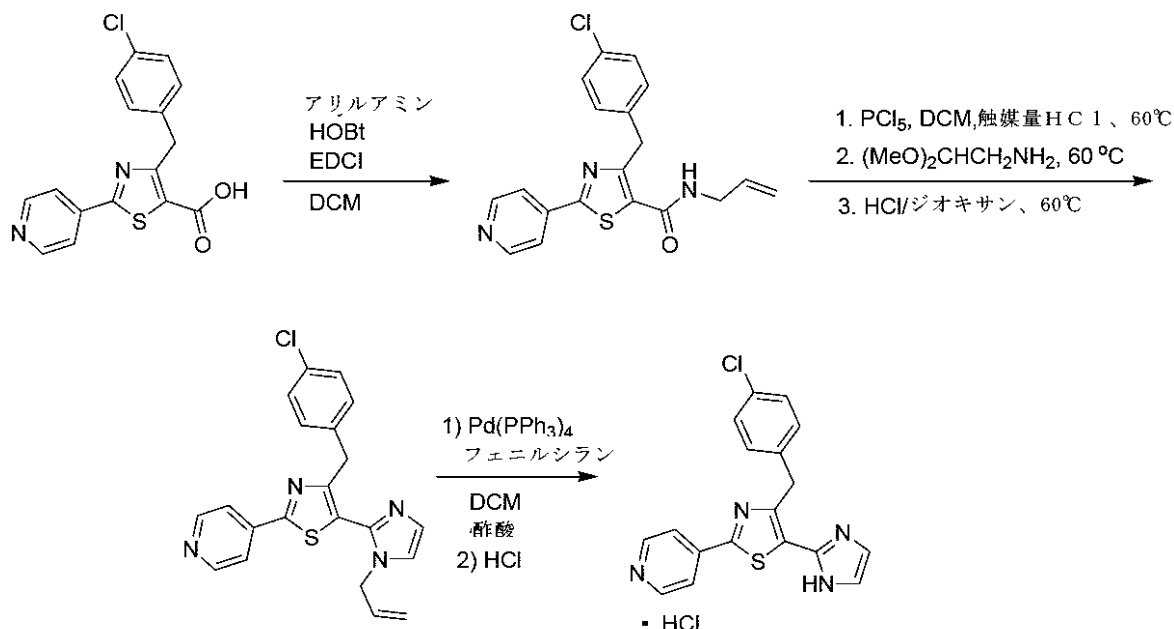
149	LCMS: (AA) ES^+ 451, 453, 455
168	LCMS: (FA) ES^+ 418, 420
238	LCMS: (AA) ES^+ 427, 429
265	LCMS: (AA) ES^+ 431, 433
278	LCMS: (AA) ES^+ 451, 453, 455
282	LCMS: (FA) ES^+ 418, 420
285	LCMS: (AA) ES^+ 431, 433

30

【0573】

実施例 17: 4-(4-クロロベンジル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール (化合物 15) の合成

【化 168】



10

【0574】

ステップ1：N-アリル-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

20

【0575】

4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボン酸 (220 mg、0.665 mmol) の攪拌した DCM (4.05 mL) 中溶液に、HOBT (98.8 mg、0.732 mmol) および EDCI (204 mg、1.06 mmol) を室温で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。この溶液に 2-プロペン-1-アミン (0.200 mL、2.66 mmol) を添加し、次いで、結果として得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、水 (3 mL) およびブライン (2 mL) で洗浄し、次いで、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM = 0/100 → 75/25) によって精製し、黄色の固体 (61% の収率) として 150 mg の表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 370. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74–8.72 (m, 2H), 7.79–7.77 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 2H), 5.94–5.80 (m + bs, 2H), 5.25–5.20 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.06–4.02 (m, 2H)。

30

【0576】

ステップ2：5-(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール

【0577】

40

N-アリル-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド (150 mg、0.406 mmol) の DCM (2.64 mL) 中溶液に、五塩化リン (101 mg、0.485 mmol) および 1,4-ジオキサン中の 4 M 塩酸 (0.0154 mL、0.0614 mmol) を添加し、この混合物を 60 °C に 1.5 時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.486 mL、4.46 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、DCM (10 mL) で希釈し、水 (2 × 2 mL) およびブライン (2 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を DCM (3.0 mL) に投じ、1,4-ジオキサン中の 4 M 塩酸 (0.608 mL、2.43 mmol) を添加し、混合物を 60 °C で終夜攪拌した。この反

50

応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣を酢酸エチル（20 mL）および飽和重炭酸ナトリウム（5 mL）に投じた。層を分離し、水層を酢酸エチル（5 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／DCM＝0／100→5／95）によって精製し、99 mgの表題化合物（62%の収率）が得られた。

LC/MS (FA) ES+ 393. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 δ: 8.72–8.70 (m, 2H), 7.80–7.72 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 4H), 7.06 (m, 1H),
 5.84–5.71 (m, 1H), 5.23–5.19 (m, 1H), 5.01–4.96 (m, 1H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.20 (s, 2H).

【0578】

ステップ3: 4-(4-クロロベンジル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール塩酸塩（化合物15）

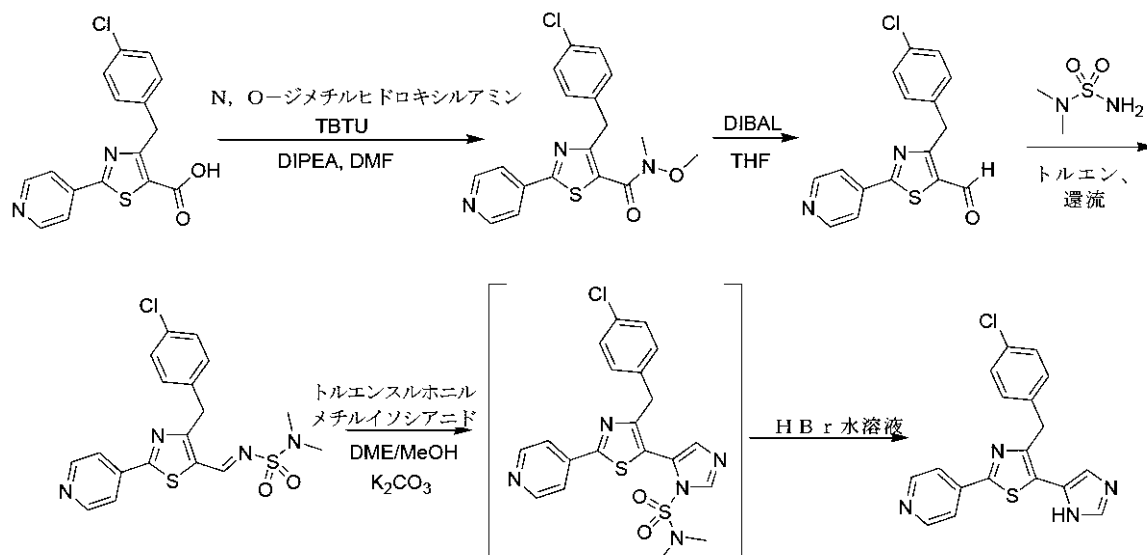
【0579】

5-(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール（99.0 mg、0.252 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（14.6 mg、0.0126 mmol）のDCM（3.38 mL）中溶液に、酢酸（0.623 mL、11.0 mmol）およびフェニルシラン（0.158 mL、1.28 mmol）を添加し、この混合物を40℃で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、揮発分を除去し、DCM（10 mL）を添加した。この溶液に飽和重炭酸ナトリウム（4 mL）を添加し、結果として得られた混合物を30分間攪拌した。この混合物をDCM（3×10 mL）で抽出し、合わせたDCM層をブラインで洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／DCM＝0／100→10／90）によって精製し、黄色固体（64%の収率）として57 mgの表題化合物が得られた。HCl塩は以下のように製造した。遊離の塩基（57 mg、0.162 mmol）のエタノール（5 mL）中混合物に、エーテル中の1.0 MのHCl（0.178 mL、0.178 mmol）を添加し、混合物を2時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。残渣を最小限のメタノールに投じ、アセトニトリルを添加し沈殿物が得られた。エーテルを添加し、沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、オレンジ色の固体として表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 353. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.78–8.74 (m, 2H), 7.96–7.91 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 4H), 4.51 (s, 2H).

【0580】

実施例18: 4-(4-クロロベンジル)-5-(1H-イミダゾール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール（化合物66）の合成

【化 1 6 9】



10

【0581】

ステップ1：4-(4-クロロベンジル)-N-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【0582】

20

4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボン酸 (850 mg、2.57 mmol) の DMF (11.9 mL) 中溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (852 mg、8.74 mmol)、HATU (1.95 g、5.14 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.42 mL、13.9 mmol) を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜攪拌した。この反応物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM=0/100→80/20) によって精製し、黄色の固体 (80%の収率) として775 mgの表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 374. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.72–8.70 (m, 2H), 7.84–7.82 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)。

30

【0583】

ステップ2：4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルバルデヒドの調製

【0584】

-50℃の4-(4-クロロベンジル)-N-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド (1.13 g、3.02 mmol) の THF (36.8 mL) 中溶液に、ヘキサン中の1.0 M水素化ジイソブチルアルミニウム (15.1 mL、15.1 mmol) を添加し、結果として得られた溶液を-50℃から-30℃で2時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、室温に暖めた。水 (25 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM=0/100→70/30) によって精製し、白色固体 (73%の収率) として699 mgの表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 315. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.16 (s, 1H), 8.78–8.76 (m, 2H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 4H), 4.47 (s, 2H)。

40

【0585】

50

ステップ3: N' - { (1E) - [4 - (4-クロロベンジル) - 2-ピリジン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-イル] メチレン } - N, N-ジメチルスルファミド
【0586】

4 - (4-クロロベンジル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-カルバルデヒド (186 mg、0.591 mmol) および N, N-ジメチルスルホンアミド (75.6 mg、0.608 mmol) (Li, Tetrahedron Letters, 50 (19), 2232-2235 に従って調製した) のトルエン (5.0 mL) 中溶液を、共沸水の Dean Stark トラップを使用して終夜還流した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM = 0/100 → 60/40) によって精製し、黄色の固体 (60% の収率) として 699 mg の表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 421. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (s, 1H), 8.78-8.76 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 2.86 (s, 6H)。

10

【0587】

ステップ4: 5 - (4 - (4-クロロベンジル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) - N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミドおよび 4 - (4-クロロベンジル) - 5 - (1H-イミダゾール-5-イル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾール (化合物66)。

【0588】

20

N' - { (1E) - [4 - (4-クロロベンジル) - 2-ピリジン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-イル] メチレン } - N, N-ジメチルスルファミド (148 mg、0.352 mmol)、p-トリルスルホニルメチルイソシアニド (75.5 mg、0.387 mmol) および炭酸カリウム (146 mg、1.05 mmol) の DME (2.50 mL) 中溶液を 78 °C で 2 時間加熱した。この反応物を DCM (10 mL) および水 (5 mL) で希釈した。層を分離し、水層を DCM (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で濃縮し、濾過し、真空内で乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/DCM = 0/100 → 15/85) によって精製し、5 - (4 - (4-クロロベンジル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) - N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド 50 mg が得られた。LC/MS (FA) ES+ 460. (脱保護した生成物の一部、4 - (4-クロロベンジル) - 5 - (1H-イミダゾール-5-イル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾールも得られた (19 mg))。この物質は以下の脱保護ステップで得られた物質と合わせた。5 - (4 - (4-クロロベンジル) - 2 - (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) - N, N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド (50 mg、0.109 mmol) の溶液 (水 (3.0 mL) 中の 48% HBr 中) を 90 °C に 2.5 時間加熱した。冷却した溶液を DCM (20 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) に投じた。層を分離し、この水層を DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。この粗物質に、先のステップで得られた 19 mg の脱保護した物質を添加した。合わせた物質をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/DCM = 0/100 → 15/85) によって精製し、白色固体 (27% の収率) として 34 mg の表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 353. ¹H NMR (300 MHz, d₄-MeOH) δ: 8.63-8.61 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.30-7.19 (m, 5H), 4.35 (s, 2H)。

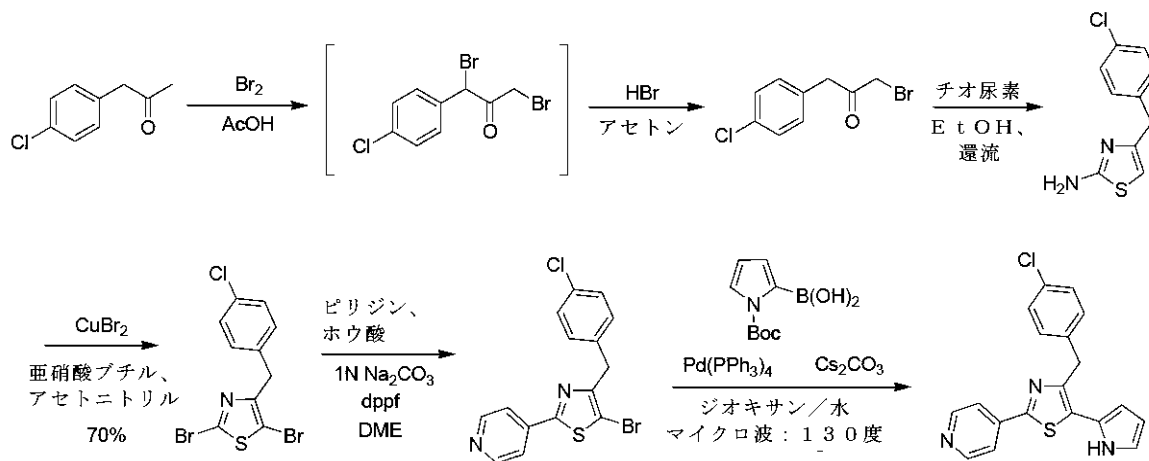
30

40

【0589】

実施例19: 4 - (4-クロロベンジル) - 2 - (ピリジン-4-イル) - 5 - (1H-ピロール-2-イル) チアゾール (化合物22) の合成

【化 170】



10

【0590】

ステップ1：1-ブromo-3-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オン

【0591】

1-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オン (25.0 g、148 mmol) の酢酸 (37.9 mL) 中溶液に、48%のHBr水溶液 (19.0 mL、168 mmol) を添加した。次いで、臭素 (16.3 mL、316 mmol) の酢酸 (63.2 mL) 中溶液を10分にわたり添加し、結果として得られた溶液を室温で4時間攪拌した。アセトン (190 mL) を添加し、結果として得られた溶液を3日間室温で攪拌した。反応物を真空内で濃縮し、残渣をDCM (300 mL) およびブライン (100 mL) に投じた。層を分離し、水層をDCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=0/100→15/85) によって精製し、暗灰色の固体 (69%の収率) として25.4グラムの表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34–7.31 (m, 2H), 7.18–7.15 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (t, 2H).

20

【0592】

ステップ2：4-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-アミン

【0593】

1-ブromo-3-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オン (25.4 g、103 mmol) のおよびチオ尿素 (8.59 g、113 mmol) エタノール (1.51 L) 中混合物を2時間85℃で加熱した。この反応物を冷却し、真空内で濃縮し、残渣を酢酸エチル (300 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) に投じた。層を分離し、水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、黄褐色の粉末 (86%の収率) として19.9グラムの表題化合物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 225. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.29–7.24 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.00 (bs, m, 2H), 3.83 (s, 2H).

30

40

【0594】

ステップ3：2,5-ジブromo-4-(4-クロロベンジル)チアゾール

【0595】

4-(4-クロロベンジル)チアゾール-2-アミン (6.90 g、30.7 mmol) のアセトニトリル (367 mL) 中混合物に、臭化銅 (II) (10.3 g、46.0 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を室温で4時間攪拌した。亜硝酸ブチル (5.21 mL、46.0 mmol) を添加し、混合物を30分間室温で攪拌した。

50

反応物を真空内で濃縮し、残渣を30分間DCM(250 mL)中でスラリー化した。この混合物をセライトに通して濾過し、DCM(50 mL)で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=0/100→10/90)によって精製し、オレンジ色の油状物(75%の収率)として8.47グラムの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 368, 370. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 7.30–7.18(m, 4H), 4.03(s, 2H)。

【0596】

ステップ4: 5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール

10

【0597】

2, 5-ジブロモ-4-(4-クロロベンジル)チアゾール(12.9グラム、35.1 mmol)のDME(365 mL)中溶液に、ピリジン-4-ボロン酸(5.61 g、45.6 mmol)、1M炭酸ナトリウム(70.2 mL、70.2 mmol)、およびPdCl₂(dppf)(2.89 g、3.51 mmol)を添加した。この反応物をアルゴンで脱気し、85℃で終夜撹拌した。反応物を冷却し、酢酸エチル(400 mL)および飽和重炭酸ナトリウム(200 mL)に投じた。不溶物をセライトに通して濾過し、この床を酢酸エチル(100 mL)で洗浄した。この層を分離し、水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM=0/100→70/30)、続いて別のシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=0/100→100/0)によって精製し、褐色の固体(26%の収率)として3.3グラムの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 365, 367. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.70–8.67(m, 2H), 7.70–7.67(m, 2H), 7.28–7.26(m, 4H), 4.13(s, 2H)。

20

【0598】

ステップ5: 4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-ピロール-2-イル)チアゾール(化合物22)。

【0599】

30

5-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール(94.0 mg、0.257 mmol)の溶液(4:1ジオキサン:水(3.0 mL)中)に、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(57 mg、0.27 mmol)、炭酸セシウム(251 mg、0.771 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30 mg、0.026 mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで脱気し、130℃で105分間マイクロ波反応器で加熱した。反応物を真空内で濃縮し、残渣をDCM(25 mL)および水(10 mL)に投じた。層を分離し、水層をDCM(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM=0/100→80/20)、続いてHPLC精製(ギ酸法)によって精製し、黄色の固体(29%の収率)として26 mgの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 352. ¹H NMR(300 MHz, d₄-MeOH) δ: 8.62–8.60(m, 2H), 7.90–7.88(m, 2H), 7.66–7.55(m, 1H), 7.26–7.24(m, 2H), 7.20–7.17(m, 2H), 6.92(dd, 1H, J=2.7, 1.5 Hz), 6.32(dd, 1H, J=3.5, 1.5 Hz), 6.21(dd, 1H, J=3.5, 2.7 Hz), 4.28(s, 2H)。

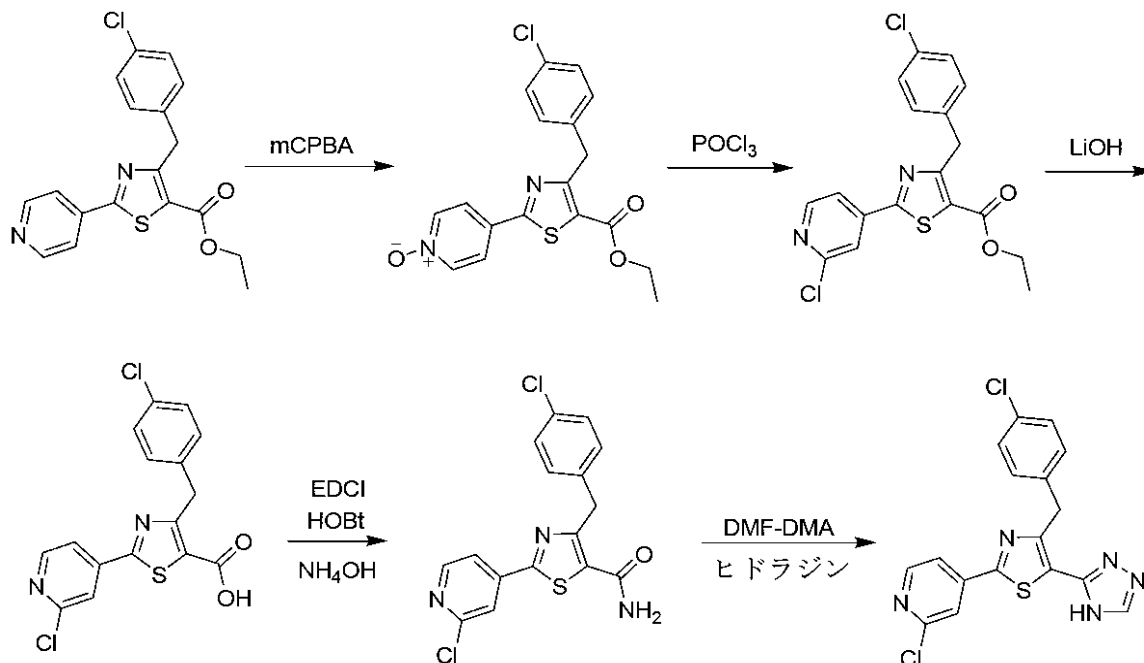
40

【0600】

実施例20: 4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール(化合物47)の合成

50

【化 171】



10

20

【0601】

ステップ1：4-(4-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)ピリジン1-オキシド

【0602】

エチル4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート(430mg、1.20mmol)のDMF(6.0mL)中溶液にmCPBA(322mg、1.44mmol)を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。この反応物に、DCM(30mL)および飽和重炭酸ナトリウム(25mL)を添加した。層を分離し、水層をDCM(20mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM=50/50→100/0)によって精製し、白色固体(100%の収率)として449mgの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 375. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.23-8.20(m, 2H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.33-7.23(m, 4H), 4.51(s, 2H), 4.38(q, 2H, J=7.2 Hz), 1.39(t, 3H, J=7.2 Hz)。

30

【0603】

ステップ2：エチル4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

【0604】

4-(4-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)ピリジン1-オキシド(334mg、0.891mmol)の塩化ホスホリル(1.66mL、17.8mmol)中溶液を100℃で2時間加熱した。この反応物を冷却し、氷および飽和重炭酸ナトリウム(50mL)に注いだ。混合物を酢酸エチル(2×40mL)で抽出し、合わせた有機層を水(20mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/ヘキサン=50/50→100/0)によって精製し、白色固体(54%の収率)として191mgの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 393, 395. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.49(dd, 1H, J=5.3, 0.7 Hz), 7.88(dd, 1H, J=1.5, 0.7

40

50

H z), 7.71 (dd, 1H, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0605】

ステップ3：4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボン酸

【0606】

エチル4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシラート(199mg、0.506mmol)の溶液(THF(2.84mL)および水(1.42mL)中)に、1.0MLiOH(0.658mL、0.658mmol)を添加し、結果として得られた溶液を、室温で終夜攪拌した。この混合物を1NのHClでpH=4に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、白色固体として179mgの表題化合物が得られた(96%の収率)。LC/MS(FA)ES+ 365、367。

10

【0607】

ステップ4：4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【0608】

4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボン酸(179mg、0.490mmol)のDCM(27.5mL)中混合物にEDCI(282mg、1.47mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(150mg、0.980mmol)を添加し、この溶液を10分間攪拌した。28%の水酸化アンモニウム(2.12mL、24.5mmol)を添加し、結果として得られた混合物を室温で終夜攪拌した。水(20mL)を添加し、混合物をDCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/DCM=0/100→15/85)によって精製し、白色固体(67%の収率)として121mgの表題化合物が得られた。LC/MS(FA)ES+ 364, 366. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO)δ: 8.54 (dd, 1H, J = 5.2, 0.7 Hz), 8.02 (bs, 1H), 7.91 (dd, 1H, J = 1.5, 0.7 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.79 (bs, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 4.43 (s, 2H)。

20

30

【0609】

ステップ5：4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チアゾール(化合物47)

【0610】

4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(128mg、0.351mmol)および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(0.467mL、3.51mmol)のトルエン(3.75mL)中溶液を1時間100℃で加熱した。反応物を冷却し真空内で濃縮し、固体として中間体である4-(4-クロロベンジル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)チアゾール-5-カルボキサミドが得られた。LC/MS(FA)ES+ 419、421。中間体を酢酸(3.60mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(0.0855mL、1.76mmol)を添加し、結果として得られた溶液を90℃で2時間加熱した。この混合物を冷却し、真空内で濃縮し、残渣をトルエンと共沸させた。残渣をDCM(30mL)および飽和重炭酸ナトリウム(20mL)中でスラリー化した。いくつかの溶解しない固体を濾過し、1バッチの所望の生成物が得られた。濾液の層を分離し、水層をDCM(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、所望の生成物の別のバッチが得られた。2つ

40

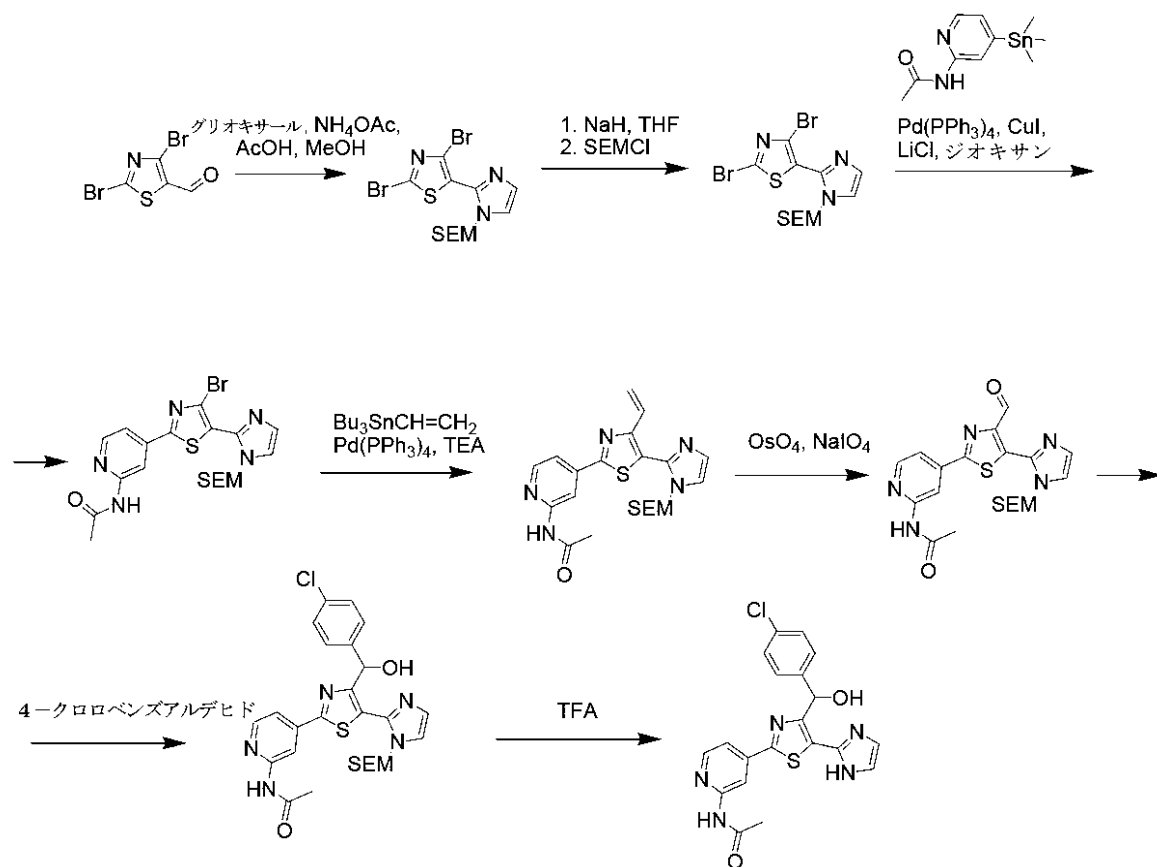
50

の生成物バッチを合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／DCM＝0／100→20／80）によって精製し、ベージュ色の固体（62％の収率）として85mgの表題化合物が得られた。LC／MS（FA）ES＋ 388, 390. ¹H NMR（300 MHz, d₆-DMSO）δ：14.48（bs, 1H）, 8.76（s, 1H）, 8.54－8.51（m, 1H）, 7.96－7.95（m, 1H）, 7.92－7.89（m, 1H）, 7.38－7.30（m, 4H）, 4.65（s, 2H）.

【0611】

実施例21：N－{4－[4－[(4-クロロフェニル)（ヒドロキシ）メチル]－5－（1H-イミダゾール-2-イル）－1, 3-チアゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド（化合物60）の合成

【化172】



【0612】

ステップ1：2, 4-ジブロモ-5-(1H-イミダゾール-2-イル)チアゾール

【0613】

2, 4-ジブロモチアゾール-5-カルバルデヒド（14.8g、54.6mmol）、グリオキサール三量体二水和物（22.96g、109.2mmol）および酢酸アンモニウム（25.26g、327.8mmol）の混合物（MeOH（450mL）および酢酸（31.06mL）中）を室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮すると高粘度の液状混合物になった。残りの酢酸をトルエン（3×100mL）との共沸によって除去し、暗褐色の固体が得られた。混合物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（ヘキサン中の0から25％のEtOAc）で精製し、純粋な生成物（9.12g、54％）が得られた。LCMS：（AA）ES＋, 310, 312. ¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ：12.50（br, 1H）, 7.21（br, 2H）.

【0614】

ステップ2：2, 4-ジブロモ-5-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)

10

20

30

40

50

メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル) チアゾール

【0615】

水素化ナトリウム (2.89 g、72.2 mmol) の THF (431 mL) 中混合物に、THF (60 mL) 中の 2, 4-ジブロモ-5-(1H-イミダゾール-2-イル) チアゾール (18.8 g、60.9 mmol) を 0℃ で添加した。30分攪拌した後、THF (24 mL) 中の 2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (11.8 mL、66.9 mmol) を 0℃ で徐々に添加した。この温度で 30分後、反応物を MeOH (20 mL) の添加によってクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル (ヘキサン中の 0 から 25% の EtOAc) で精製した。生成物が無色の油状物 (21.8 g、81.6%) として得られた。LCMS: (AA) ES+, 440, 442. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (dd, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.39 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), -0.03 (s, 9H)。

10

【0616】

ステップ 3: N-(4-(4-ブロモ-5-(1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) チアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) アセトアミド

【0617】

2, 4-ジブロモ-5-(1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) チアゾール (13.6 g、31.0 mmol)、N-[4-(トリメチルスタニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド (11.1 g、37.2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (1.792 g、1.550 mmol)、ヨウ化銅(I) (1.77 g、9.30 mmol) および塩化リチウム (3.94 g、93.0 mmol) の 1, 4-ジオキササン (569 mL) 中混合物をアルゴンで脱気した。この混合物を 20分間超音波で処理し、次に、120℃ で 5時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗反応混合物を ISCO クロマトグラフィー (DCM 中の 0 から 3% の MeOH) によって精製した。生成物がオレンジ色の固体 (10.1 g、66.0%) として得られた。LCMS: (AA) ES+, 494, 496. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.65 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.86 (t, 2H), -0.05 (s, 9H)。

20

30

【0618】

ステップ 4: N-{4-[5-(1-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ビニル-1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【0619】

N-(4-(4-ブロモ-5-(1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) チアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) アセトアミド (0.80 g、1.6 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (0.187 g、0.162 mmol) をマイクロ波バイアルに装入し、アルゴンの雰囲気下に密封した。トリエチルアミン (7.0 mL、50 mM)、THF (7 mL) およびトリブチルエテニルスタンナン (0.708 mL、2.43 mmol) を添加し、混合物を 3時間 95℃ で照射した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーを使用してシリカゲル (ヘキサン中の 0 から 60% の EA) で精製し、表題化合物 (0.65 g、72%) が得られた。LCMS: (FA) ES+, 442. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70-7.40 (m, 3H), 6.81 (dd, J=17.2, 10.7 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=10.7,

40

50

1. 9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.48–3.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.90–0.84 (m, 2H), –0.04 (s, 9H).

【0620】

ステップ5: N- {4- [4-ホルミル-5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【0621】

N- {4- [5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -4-ビニル-1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (0.650 g、1.47 mmol) を常温でテトラヒドロフラン (20 mL) および水 (10 mL) に溶解し、水中の 0.157 M 四酸化オスミウム (93 μ L、0.014 mmol) を添加した。この混合物を5分間室温で攪拌した。次いで、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.661 g、3.09 mmol) を20分にわたり分割して添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。固体を濾過によって除去し、THF (2×50 mL) および酢酸エチル (2×5 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。この抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0から30%の酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (0.25 g、38%) が得られた。LCMS: (FA) ES+, 444. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.75 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.18 Hz, 1H), 8.20–8.07 (m, 1H), 7.76 (dd, J=5.21, 1.58 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.87, 1.21 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.50–3.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.93–0.78 (m, 2H), –0.04 (s, 9H).

【0622】

ステップ6: N- {4- [4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド

【0623】

N- {4- [4-ホルミル-5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (0.250 g、0.564 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、0℃に冷却した。エーテル中の1.0 Mの4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (1.41 mL、1.41 mmol) を添加し、溶液を30分間0℃で攪拌した。この反応物をMeOH (10 mL) の添加によってクエンチし、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の20から100%の酢酸エチル) を使用して精製し、表題化合物 (0.150 g、48%) が得られた。LCMS: (FA) ES+, 556, 558. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.23 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (dd, J=5.23, 1.55 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.21–7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J=1.31 Hz, 1H), 6.26–6.15 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.46–3.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.94–0.84 (m, 2H), –0.02 (s, 9H).

【0624】

ステップ7: N- {4- [4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (化合物60)

【0625】

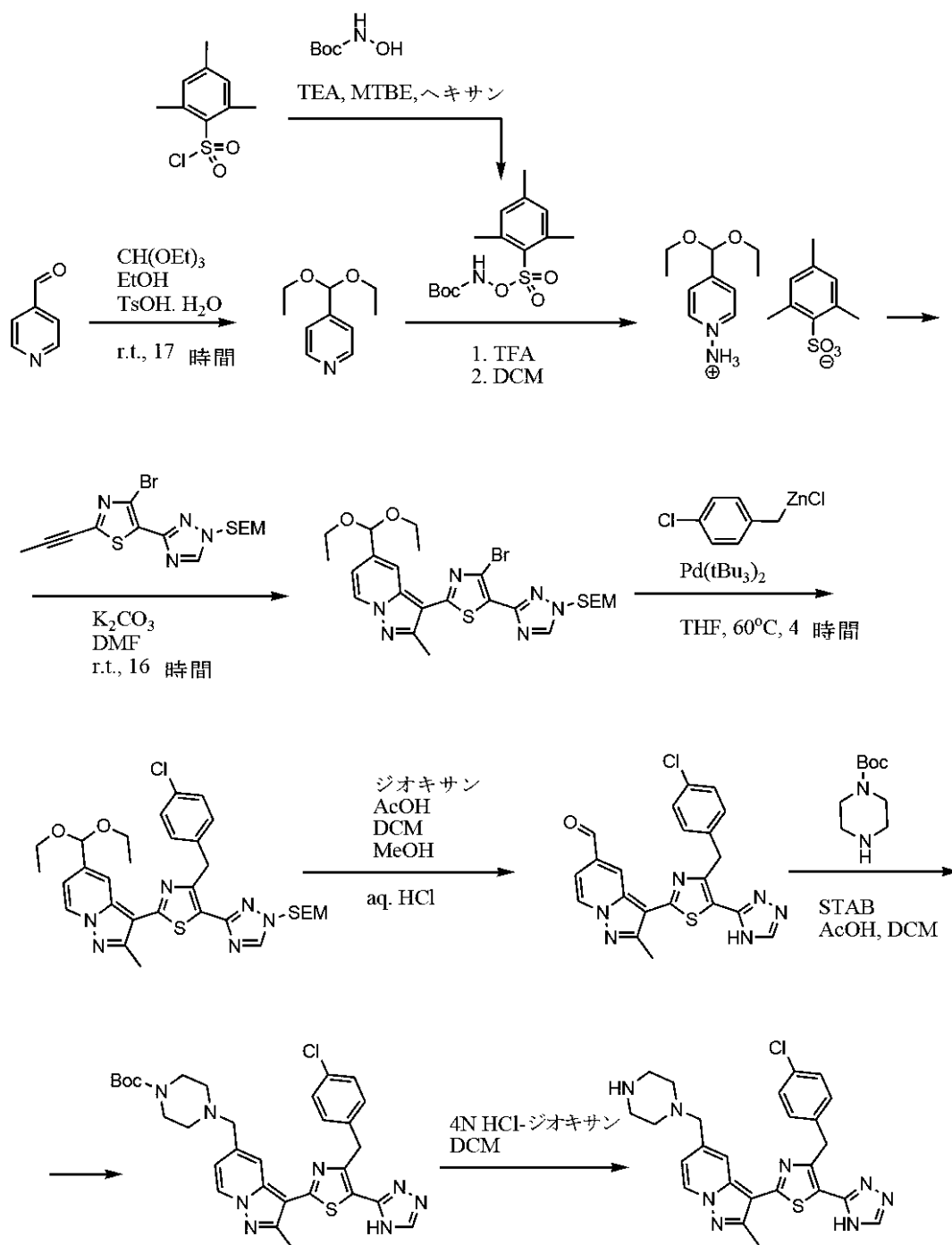
N- {4- [4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (0.120 g、0.216 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL、65 mmol) を添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒をトルエンと共沸させて蒸発させ、カラムクロマトグラフィーを使用してシリカゲル (DCM中の0から10%のMeOH) で精製し、表題化合物 (0.050 g、50%) が得られた。LCMS: (FA) ES+, 426, 428. ¹H NMR (400 MHz, d₄-methanol) δ: 8.68 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.24 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=5.25, 1.60 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.25-7.09 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.20 (s, 3H)。

10

【0626】

実施例22: 3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチル-5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (化合物72) の合成

【化 1 7 3】



10

20

30

【0627】

ステップ1：4-（ジエトキシメチル）ピリジン：

40

【0628】

p-トルエンスルホン酸一水和物（11.8 g、62.0 mmol）を室温で乾燥エタノール（80 mL）に溶解した。4-ピリジincarboxaldehyde（4.71 mL、50.0 mmol）、続いてオルトギ酸エチル（20.79 mL、125.0 mmol）を添加した。この混合物を室温で17時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を NaHCO_3 飽和水溶液で約pH 8に塩基性化し、EtOAc（150 mL）で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させ、高真空下に乾燥して、液体生成物が得られた（9.06 g、収率97.2%）。LCMS：(FA) ES^+ 182. ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ：8.60–8.62（m, 2H），7.38–7.40（m, 2H），5.50（s, 1H），3.53–3.62（m,

50

4 H), 1.23-1.27 (m, 6 H)。

【0629】

ステップ1A: N-tert-ブトキシカルボニル-O-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン

【0630】

tert-ブチル-N-ヒドロキシルバマート (5.00 g、37.6 mmol) およびメシチレンスルホニルクロリド (8.21 g、37.6 mmol) を2-メトキシ-2-メチルプロパン (90 mL) に溶解し、窒素で洗い流し、氷浴で1℃の内部温度に冷却した。トリエチルアミン (5.34 mL、38.3 mmol) を25分にわたって滴下添加し、その間温度は6℃に上がった。混合物を2時間冷却しながら攪拌し、その間、内部反応物温度は8℃であった。この懸濁液を濾過し、固体は2-メトキシ-2-メチルプロパン (60 mL) で洗浄した。濾液を約20 mLの体積に濃縮し、ヘキサン (70 mL) で希釈し、室温で30分間静置した。結果として得られた結晶性固体は濾過によって収集し、ヘキサン (20 mL) で洗浄した。母液を蒸発させ、ヘキサン (50 mL) で希釈し、静置して、第2の収穫の結晶が得られた。合わせた収集した固体は、真空中で1時間乾燥し、白色の結晶性生成物 (11.06 g、収率93.4%) が得られた。LCMS: (AA) M⁺ + NH₃ に対して、ES⁺ 316 および 333. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

【0631】

ステップ2:

1-アミノ-4-(ジエトキシメチル)ピリジニウム2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート

【0632】

トリフルオロ酢酸 (12.0 mL、156 mmol) を氷浴で冷却した。N-tert-ブトキシカルボニル-O-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン (7.91 g、25.1 mmol) を15分にわたり分割して添加した。混合物を2時間冷却しながら攪拌し、次いで、氷約50 g、続いて氷水約100 mLを添加した。結果として得られた白色固体を濾過によって収集し、洗浄液が約pH 6になるまで、水で洗浄した。固体を15分間大気中で乾燥し、それでもなお湿気のある中間体 (6.25 g) が得られた。次いで、固体を塩化メチレン (160 mL、2500 mmol) に溶解し、Na₂SO₄ で乾燥し濾過した。濾液を氷浴で冷却し、4-(ジエトキシメチル)ピリジン (5.91 g、32.6 mmol) の無水塩化メチレン (20 mL、300 mmol) 中溶液を、10分にわたり徐々に添加した。氷浴を除去し、混合物を50分間室温で攪拌した。この混合物を約30 mLの体積に濃縮した。油性の残渣を15 mLのジエチルエーテルと共沸させ、次いで、残渣をジエチルエーテル250 mLで希釈し、氷浴で1時間冷却し、次いで、冷凍庫 (-20℃) に終夜保管した。油性の残渣が現れた。透明な溶液を傾瀉し、油性の残渣を高真空下に乾燥し、油性生成物 (2.15 g) の最初の収穫が得られた。傾瀉した溶液を濃縮し、油性の残渣が得られ、これはヘキサン (2×100 mL) で研和し、次いで、高真空下に乾燥し、油性の生成物の第2の収穫が得られた (2つの収穫に対して6.15 g、収率79.7%)。LCMS: (FA) ES⁺ 197; ES⁻ 199. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.00-9.05 (m, 4H), 7.69-7.71 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.52-3.57 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 6H)。

【0633】

ステップ3: 3-[4-ブロモ-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-5-(ジエトキシメチル)-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

【0634】

3- (4-ブロモ-2-プロパー-1-イン-1-イル-1, 3-チアゾール-5-イル)
)-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリア
ゾール

〔実施例14に記載されたように調製した (4.37g、10.9mmol) 〕および炭
酸カリウム (3.00g、21.7mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (2
0.0mL) 中混合物に、1-アミノ-4- (ジエトキシメチル) ピリジニウム2, 4,
6-トリメチルベンゼンスルホナート (6.37g、15.6mmol) の無水N, N-
ジメチルホルムアミド (20.0mL) 中溶液を10分にわたって添加した。結果として
得られた暗褐色の溶液を40時間室温で攪拌した。混合物を攪拌しながら氷水約250m
Lに添加し、次いで、水層が透明な溶液に変わるまでEtOAc (100mL x 5) で抽
出した。合わせたEtOAc抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾
過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで溶離剤と
してEtOAc/ヘキサン (0/100から50/50) を使用して精製し、生成物 (4
.56g、70.2%) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺ 593, 595.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (d, J=2.01
Hz, 1H), 8.40-8.42 (d, J=7.28 Hz, 1H), 8.
32 (s, 2H), 7.05-7.08 (dd, J=2.01, 7.03 Hz
, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 4H), 3.58-
3.63 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.28-1.32 (m, 6
H), 0.95-1.00 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)

【0635】

ステップ4: 3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (1- { [2- (トリメチルシ
リル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チ
アゾール-2-イル] -5- (ジエトキシメチル) -2-メチルピラゾロ [1, 5-a]
ピリジン

【0636】

40mLバイアル中の3- [4-ブロモ-5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エ
トキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール
-2-イル] -5- (ジエトキシメチル) -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
(0.907g、1.53mmol)、およびビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラ
ジウム (0) (39.0mg、0.0764mmol) の混合物を、4回、低真空下に排
気し、窒素で再充填した。テトラヒドロフラン中の4-クロロベンジル亜鉛クロリド (0
.50M、7.0mL、3.5mmol) を添加し、この溶液を2度低真空下に再排気し
、窒素で再充填した。この溶液を60℃に4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し
、水でクエンチし、酢酸で約pH6に調節し、EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合
わせ、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗の残渣が得
られ、これはカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムで溶離剤としてEtO
Ac/ヘキサン (0/100から40/60) を使用して精製し、生成物が得られた (0
.806g、1H-NMRによると85%の純度、収率70.5%)。LCMS: (FA)
ES⁺ 639, 641. 純粋な分画の¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.36-8.39 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.45
-7.47 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.99-7.0
1 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.67 (s,
2H), 3.66-3.74 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 2
H), 2.74 (s, 3H), 1.26-1.30 (m, 6H), 0.95-
0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【0637】

ステップ5: 3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾ
ール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a]
ピリジン-5-カルバルデヒド

10

20

30

40

50

【0638】

3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-(ジエトキシメチル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.17g、1.83mmol)を1,4-ジオキサン(45mL)に溶解し、水浴で冷却した。12M塩酸(15mL)を添加し、混合物を室温で15時間攪拌した。酢酸(40mL、700mmol)を添加し、この懸濁液は室温で24時間攪拌し、次いで、70℃に2時間加熱して、次いで蒸発させた。固体残渣を1.00の塩酸(100mL)およびメタノール(120mL)と共に室温で14時間攪拌した。混合物を45℃で回転蒸留器で蒸発乾固させ、次いで、DCMと共沸させ粗生成物が得られた。粗生成物を水に懸濁し、NaHCO₃で約pH8に塩基性化し、EtOAc(300mL、3x80mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、黄色の生成物(0.773g、収率97.2%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺435、437。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 10.84(s, br, 1H), 9.99(s, 1H), 8.75(m, 1H), 8.43-8.46(d, J=7.28 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.41-7.44(d, J=8.53 Hz, 2H), 7.32-7.35(dd, J=7.03, 2.01 Hz, 1H), 7.27-7.30(d, J=8.53 Hz, 2H), 4.69(s, 2H), 2.79(s, 3H).

10

【0639】

20

ステップ6: tert-ブチル4-(3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0640】

3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルバルデヒド(0.0563g、0.109mmol)、tert-ブチル1-ピペラジンカルボキシラート(60.8mg、0.326mmol)および酢酸(0.0800mL、1.41mmol)の無水塩化メチレン(10mL)中混合物を15分間室温で攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(69.1mg、0.326mmol)を添加し、混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物をNaHCO₃飽和溶液で洗浄し、水層をDCMで抽出した。DCM抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し蒸発して、粗生成物が得られ、これは、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムでMeOH/DCM(0/100から5/95)を使用して精製し、生成物(0.0464g、収率70.5%)が得られた。LCMS:(FA)ES⁺605, 607; ES⁻603, 605。¹H NMR(400MHz, CDCl₃ および d₄-メタノール)δ: 8.23-8.25(d, J=7.03 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.29-7.31(d, J=8.28 Hz, 2H), 7.15-7.17(d, J=8.53 Hz, 2H), 6.86-6.89(dd, J=7.28, 1.76 Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.33-3.36(m, 4H), 2.62(s, 3H), 2.35(s, br, 4H), 1.37(s, 9H).

30

40

【0641】

ステップ7: 3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチル-5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(化合物72)

【0642】

tert-ブチル4-(3-[4-(4-クロロベンジル)-5-(4H-1,2,

50

4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル} メチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.0435 g、0.0719 mmol) の溶液 (塩化メチレン (2.0 mL) およびメタノール (2.0 mL) 中に、1, 4-ジオキサン中の 4 M 塩酸 (2.0 mL、7.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで蒸発させ、MeOH と共沸させ、高真空下に乾燥し、固体 (約 50 mg) が得られた。固体をジエチルエーテル (10 mL x 2) で研和し、次いで、高真空下に乾燥し、ビス HCl 塩として薄黄色の粉末 (0.0424 g、収率 100%) として生成物が得られた。LCMS: (FA) ES⁺ 505, 507; ES⁻ 503, 505. ¹H NMR (400 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.71 (s, 1H), 8.62-8.64 (d, J=7.03 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.39-7.41 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.20-7.23 (dd, J=7.03, 2.01 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (s, br, 4H), 3.43 (s, br, 4H), 2.73 (s, 3H).

10

【0643】

下表の化合物を、実施例 22 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：
【表 15】

31	LCMS: (FA) ES ⁺ 570, 572.
32	LCMS: (FA) ES ⁺ 526, 528.
38	LCMS: (FA) ES ⁺ 493, 495.
54	LCMS: (FA) ES ⁺ 479, 481.
61	LCMS: (FA) ES ⁺ 519, 521.
82	LCMS: (FA) ES ⁺ 579, 581.
83	LCMS: (FA) ES ⁺ 569, 571.

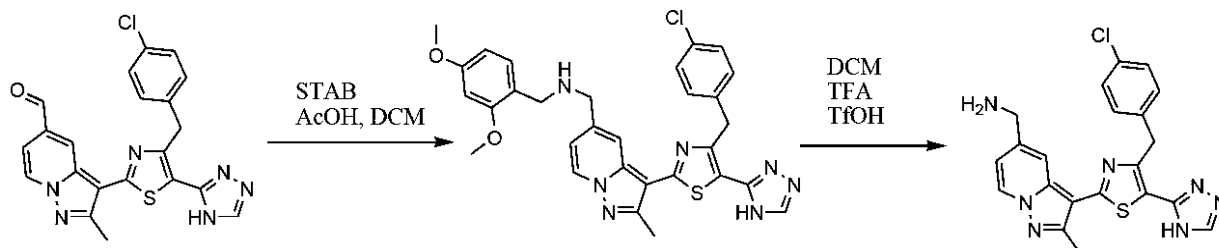
20

30

【0644】

実施例 23: 1- {3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル} メタンアミン (化合物 1) の合成

【化 174】



40

【0645】

ステップ 1: 1- {3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル} -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) メタンアミン

【0646】

50

3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルバルデヒド (0.300 g、0.690 mmol) の懸濁液 (酢酸 (0.20 mL、3.5 mmol) および無水塩化メチレン (10 mL、200 mmol) 中) に2, 4-ジメトキシベンジルアミン (0.207 mL、1.38 mmol)、続いて追加のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.363 g、1.71 mmol) を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を約pH8にNaHCO₃ 溶液で塩基性化し、次いでDCMで抽出した。DCM溶液を水で洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の0~100%のMeOHで溶出) によって精製し、固体生成物 (0.252 g、収率62%) が得られた。LCMS: (FA) ES⁺ 586, 588; ES⁻ 584, 586. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ および d₄-メタノール) δ: 8.23-8.25 (d, J=7.03 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.09-7.11 (d, J=8.53 Hz, 2H), 7.01-7.03 (d, J=8.28 Hz, 1H), 6.78-6.80 (d, J=7.03 Hz, 1H), 6.33-6.37 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)。

10

【0647】

ステップ2: 1- {3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル} メタンアミン (化合物1)

20

【0648】

1- {3- [4- (4-クロロベンジル) -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル} -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) メタンアミン (0.257 g、0.438 mmol) を塩化メチレン (6.0 mL) およびトリフルオロ酢酸 (6.0 mL) に溶解した。トリフルオロメタンスルホン酸 (0.050 mL、0.56 mmol) を添加し、混合物を60℃に6日間加熱した。この混合物を回転蒸発装置で蒸発させて、EtOAc (3x) と共沸させ、蒸発させて、粗の残渣が得られた。残渣をMeOH約1 mLに懸濁し、Et₂O約20 mLで希釈した。結果として得られた粉末は濾過によって収集し、高真空下に乾燥し、薄いピンク色の固形生成物が得られた。固体をEtOAc/水 (20 mL/10 mL) に投じ、NaHCO₃ 溶液で約pH8に調節した。層を分離し、水層をEtOAc (2x30 mL) で抽出した。合わせたEtOAc溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を約5 mLの体積に濃縮し、沈殿した固体は濾過によって収集した。生成物 (0.0069 g) の純粋な収獲が得られた。濾液を蒸発させ、次いで高真空下に乾燥し、固形生成物の第2の収獲が得られた (0.171 g、2つの収獲に対して89.9%の収率)。LCMS: (FA) ES⁺ 436, 438; ES⁻ 434, 436. ¹H NMR (400 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.33-8.35 (d, J=7.29 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.31-7.33 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, J=8.53 Hz, 2H), 6.98-7.00 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)。

30

40

【0649】

下表の化合物を、実施例23の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

【表16】

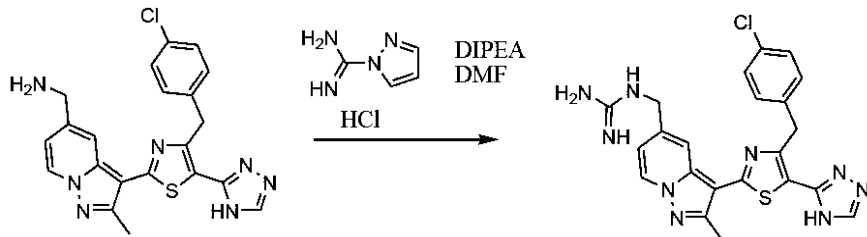
20	LCMS: (FA) ES ⁺ 586, 588.

【0650】

50

実施例 24：N-（{3-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル}メチル）グアニジン（化合物 35）の合成

【化 175】



10

【0651】

1-〔3-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル〕メタンアミン（0.0250 g、0.0553 mmol）および 1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩（8.20 mg、0.0559 mmol）の無水 N, N-ジメチルホルムアミド（0.50 mL）中混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（7.15 mg、0.0553 mmol）を添加した。この溶液を室温で 23 時間攪拌した。反応混合物を水（15 mL）で希釈し、EtOAc（5×15 mL）で抽出した。EtOAc 溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、回転蒸発装置で濃縮し、粗の残渣が得られた。残渣を MeOH 約 0.2 mL に溶解し、次いで、EtOAc 約 5 mL で希釈した。結果として得られた固体を濾過によって収集し、薄黄色の粉末生成物（0.008 g、30%）が得られた。LCMS：（FA）ES⁺ 478, 480；ES⁻ 476, 478。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃ および d₄-メタノール）δ：8.25-8.27（d, J=7.28 Hz, 1H）, 8.17（s, 1H）, 7.92（s, 1H）, 7.21-7.23（d, J=8.53 Hz, 2H）, 7.08-7.10（d, J=8.28 Hz, 2H）, 6.72-6.74（dd, J=7.28, 1.76 Hz, 1H）, 4.48（s, 2H）, 4.30（s, 2H）, 2.57（s, 3H）。

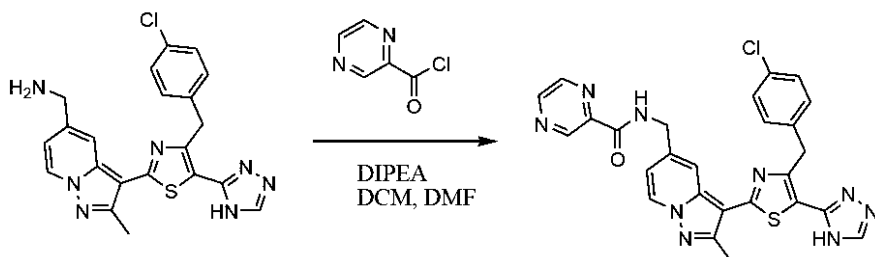
20

30

【0652】

実施例 25：N-（{3-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル}メチル）ピラジン-2-カルボキサミド（化合物 50）の合成

【化 176】



40

【0653】

1-〔3-〔4-（4-クロロベンジル）-5-（4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-1, 3-チアゾール-2-イル〕-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル〕メタンアミン（0.0222 g、0.0491）、ピラジン-2-カルボン酸クロリド（8.0 mg、0.056 mmol）および N, N-ジイソプロピルエチルアミン（10 mg、0.08 mmol）の混合物（無水 N, N-ジメチルホルムアミド

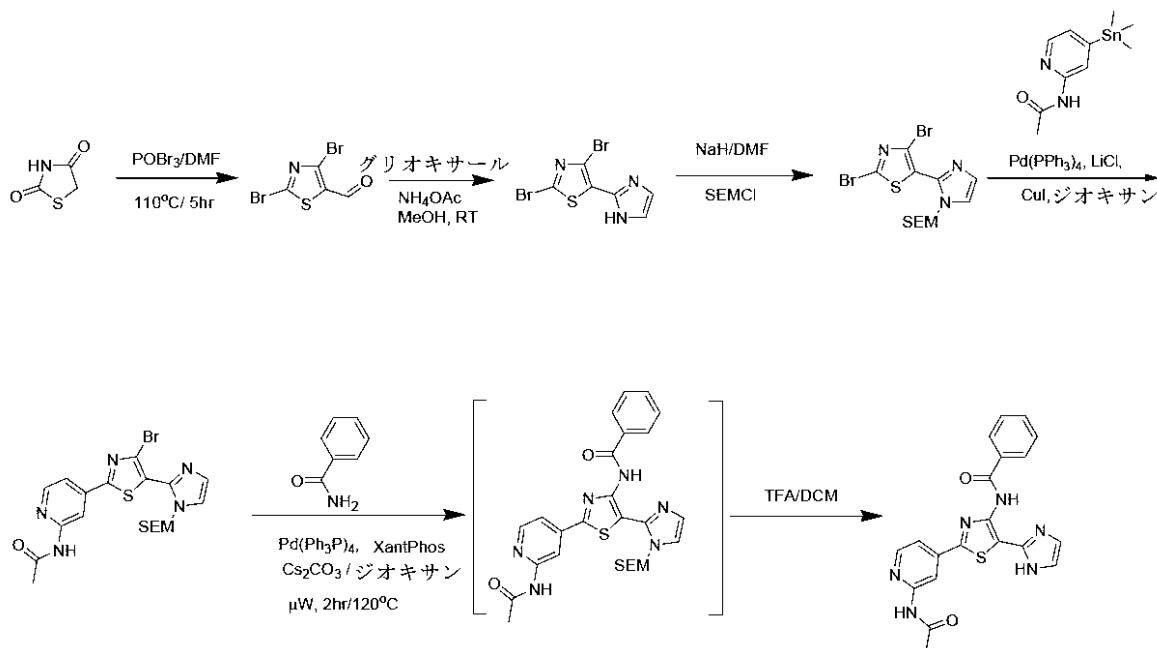
50

(1.0 mL) 中乾燥ジクロロメタン (5.0 mL) 中) を 2 分間超音波で処理した。この混合物を室温で 22 時間攪拌した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (13 mg、0.10 mmol) およびピラジン-2-カルボン酸クロリド (9.11 mg、0.0639 mmol) を添加し、この混合物を 3 日間室温で攪拌した。この混合物を水でクエンチし、次いで DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた DCM 溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物 (80 mg) が得られた。粗生成物を HPLC によって精製し、固形生成物 (0.0007 g、収率 3%) が得られた。LCMS: (AA) ES⁺ 542, 544. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.72–9.74 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67–8.69 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.03–7.05 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 4.62–4.64 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

【 0 6 5 4 】

実施例 26：N-(2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)チアゾール-4-イル)ベンズアミド(化合物 29)の合成

【化 1 7 7】



【 0 6 5 5 】

ステップ1：2，4-ジブromo-チアゾール-5-カルバルデヒド

【 0 6 5 6 】

2, 4-ジアゾリジンジオン (3.50 g, 0.0299 mol) およびリン酸オキシ
 ブロミド (42.76 g, 0.1491 mol) を2首丸底フラスコに装入し、固体混合
 物をよく混合した。フラスコを排気しアルゴンで充填した。同時にフラスコを手攪拌しな
 がらN, N-ジメチルホルムアミド (2.54 mL, 0.0329 mol) を注射器経由
 で添加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、次に、臭化水素の発生が止まるまで (お
 よそ4時間)、105℃に徐々に加熱した。反応物を室温に冷却し、次いでこの混合物を
 200 gの水を含むビーカーに移した。水性混合物をDCMで攪拌し、次いで濾過した。
 DCM相を分離し、水相はDCMで2度抽出した。DCM層を合わせ、重炭酸ナトリウム
 飽和溶液、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し濃縮した。混
 合物をシリカゲルに乾燥装填して、クロマトグラフィーによって精製して、2, 4-ジブ
 ロモ-チアゾール-5-カルバルデヒド (2.50 g, 30.9%) が得られた。LCMS (FA) ES+ 272, 274.

【0657】

ステップ2：2，4-ジブロモ-5-（1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール

【0658】

2，4-ジブロモ-チアゾール-5-カルバルデヒド（14.8g、54.6mmol）、ヘキサヒドロ-[1，4]ジオキシノ[2，3-b][1，4]ジオキシシ-2，3，6，7-テトラオール（22.96g、109.2mmol）、および酢酸アンモニウム（25.26g、327.8mmol）、続いてメタノール（450mL、1100mmol）を丸底フラスコに添加した。この混合物を攪拌し、酢酸（31.06mL、546.3mmol）を添加した。反応物を終夜攪拌し、次いで反応混合物を真空下に濃縮し、高粘度の液状混合物が得られた。次いで、トルエン（100mL）を添加し再蒸発させ、このプロセスは数回反復し、暗褐色の固体が得られた。メタノールを添加し、混合物をシリカゲルに装填した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2，4-ジブロモ-5-（1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール（9.12g、54%）が得られた。LCMS（AA）ES+ 310、312、308。

10

【0659】

ステップ3：2，4-ジブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール

【0660】

水素化ナトリウム（2.89g、72.2mmol）のテトラヒドロフラン（431mL、5310mmol）中混合物に、テトラヒドロフラン（60mL、700mmol）中の2，4-ジブロモ-5-（1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール（18.81g、60.88mmol）を0℃で添加した。混合物を30分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（24mL、3.0E2mmol）中の[β-（トリメチルシリル）エトキシ]メチルクロリド（11.85mL、66.96mmol）を0℃で徐々に添加した。この反応物をMeOHでクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製し、2，4-ジブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール（13.6g、81.7%）が得られた。LCMS（AA）ES+ 440、442。

20

【0661】

ステップ4：N-（4-（4-ブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）アセトアミド

30

【0662】

2，4-ジブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール（13.62g、31.01mmol）、N-[4-（トリメチルスタニル）ピリジン-2-イル]アセトアミド（11.1g、37.2mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.792g、1.550mmol）、ヨウ化銅（I）（1.772g、9.302mmol）および塩化リチウム（3.944g、93.02mmol）の1，4-ジオキサン（569mL、7290mmol）中混合物を3回脱気し、アルゴンで充填した。この混合物を20分間超音波で処理し、次に、120℃で5時間加熱した。反応混合物をシリカゲルカラムに乾燥装填し、クロマトグラフィーによって精製して、オレンジ色の固体としてN-（4-（4-ブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール-2-イル）ピリジン-2-イル）アセトアミドが得られた。LCMS（AA）ES+ 494、496。

40

【0663】

ステップ5：N-（2-（2-アセトアミドピリジン-4-イル）-5-（1H-イミダゾール-2-イル）チアゾール-4-イル）ベンズアミド（化合物29）。

【0664】

N-（4-（4-ブロモ-5-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル

50

) - 1H-イミダゾール-2-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセ
 トアミド (80.9 mg、0.164 mmol)、ベンズアミド (99.1 mg、0.8
 18 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (21.3 mg
 、0.0233 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチル
 キサンテン (39.9 mg、0.0690 mmol) および炭酸セシウム (303 mg、
 0.930 mmol) の1,4-ジオキサン (7.66 mL、98.2 mmol) 中混合
 物を排気し、次いでアルゴンで充填し、次いで、130℃で3時間マイクロ波を照射した
 。反応混合物を濾過し、濾液をカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の中間体
 が得られた。LCMS (AA) ES+ 535、536。上記中間体に、塩化メチレン (1.2 mL、19 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1.8 mL、23 mmol) を添
 加した。この混合物を2時間室温で攪拌した。過剰のトリフルオロ酢酸および溶媒を蒸発
 させ、残渣をHPLCによって精製し、N-(2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)
)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)チアゾール-4-イル)ベンズアミド (1
 1.3 mg、17.1%) が得られた。LCMS (FA) ES+ 406, 407;
¹H NMR (300 MHz, d₄-メタノール) δ: 8.67 (d, J = 0.4
 5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.23 Hz, 1H), 8.17-
 8.07 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.59 (dd,
 J = 13.90, 7.27 Hz, 3H), 7.22 (s, 2H), 2.22
 (s, 3H).

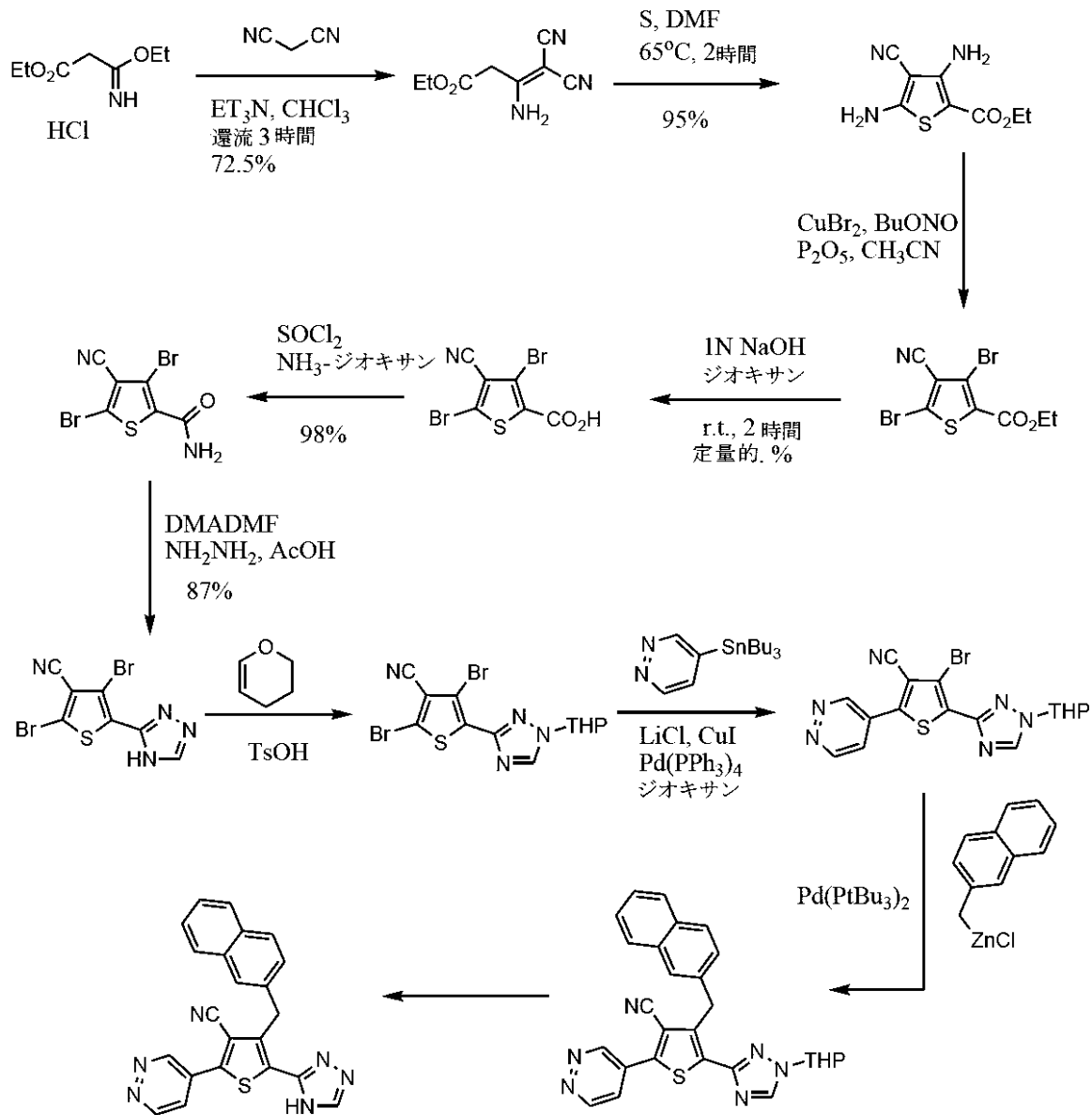
10

【0665】

20

実施例 27: 4-(2-ナフチルメチル)-2-ピリダジン-4-イル-5-(4H-
 1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボニトリル (化合物 88)
 の合成

【化 1 7 8】



10

20

30

【0 6 6 6】

ステップ 1 : エチル 3-アミノ-4, 4-ジシアノ-3-ブテノアート

【0 6 6 7】

エチル 3-エトキシ-3-イミノプロピオナート塩酸塩 (166 g、721 mmol) を乾燥塩化メチレン (400 mL、6000 mmol) に懸濁した。マロニトリル (46.7 g、707 mmol)、続いてトリエチルアミン (1.00 mL、721 mmol) を添加した。この混合物を 3 時間還流加熱した。この混合物を室温に冷却し、次いで水 200 mL でクエンチした。分離した有機層を水 2 x 200 mL で洗浄した。合わせた水層を DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を MTBE (2 x 200 mL) および酢酸エチル (70 mL) とさらに共沸させた。残渣を EtOAc 70 mL で希釈した。沈殿物が現れ、固体は濾過によって収集し、固体のピンク-赤色が色あせするまで EtOAc 約 20 mL で洗浄し、生成物 (32 g) の最初の収穫が得られた。濾液を回転蒸発装置で濃縮し、高真空下に乾燥して約 110 g の重量にした。濃縮した濾液を 1 時間静置した後、さらなる沈殿物が現れた。Et₂O およそ 50 mL を添加し、混合物を終夜静置し

40

50

た。結果として得られた沈殿物を濾過によって収集し、Et₂Oで洗浄し、固形生成物（20.59 g）の第2の収穫が得られた。濾液を回転蒸発装置で濃縮し、油性の残渣が得られた。シリカカラムのクロマトグラフィーで、EtOAc／ヘキサン（0／100から50／50までの短い勾配、次いで100分間50／50で継続、流速120 mL／分）を使用して、純粋な生成物の第3の収穫が得られた（39.3 g、すべての収穫に対して収率は72.5％であった）。LCMS：(FA)ES-178. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：7.57（s, br, 1H）, 6.33（s, br, 1H）, 4.24-4.30（q, 2H）, 3.63（s, 2H）, 1.31-1.35（t, 3H）。

【0668】

ステップ2：エチル 3, 5-ジアミノ-4-シアノチオフエン-2-カルボキシラート

【0669】

エチル 3-アミノ-4, 4-ジシアノ-3-ブテノアート（91.9 g、513 mmol）および硫黄（16.4 g、513 mmol）の無水N, N-ジメチルホルムアミド（200 mL、3000 mmol）中混合物を水浴で冷却した。ジエチルアミン（106 mL、1020 mmol）を徐々に添加し、その間内部反応物温度は43℃に上昇した。次いで、暗褐色の溶液を室温（22℃）に氷浴で冷却し、次いで氷浴を除去した。この混合物を3時間室温で攪拌した。混合物を氷水（約1.4 L）へ注ぎ、結果として得られた懸濁液を終夜静置した。固体を濾過によって収集し、水200 mLで完全に洗浄し湿った固体が得られた。固体を室温で1.5 LのEtOAcと共に終夜攪拌し、次いで濾過した。濾液（EtOAc-水の二層）を分離した。固体ケーキを1.2 LのEtOAcに溶解した。合わせたEtOAc溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、高真空下に終夜回転蒸発させ乾燥し、乾燥した粉末状生成物（102.6 g、収率94.7％）が得られた。LCMS：(FA)ES+ 212, ES-210. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃ および d4-メタノール）δ：4.14（m, 2H）, 1.21-1.25（t, 3H）。

【0670】

ステップ3：エチル 3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフエン-2-カルボキシラート

【0671】

エチル 3, 5-ジアミノ-4-シアノチオフエン-2-カルボキシラート（25.0 g、118 mmol）をアセトニトリル（500 mL、10000 mmol）に溶解した。臭化銅（II）（105.7 g、473.4 mmol）、続いて五酸化リン（6.72 g、23.7 mmol）を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌し、次いで0℃に冷却した。亜硝酸ブチル（56.4 mL、473.4 mmol）を徐々に添加した。添加完了後、混合物を1時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を500 mLの4 NのHCl溶液に注ぎ、次いで500 mLのDCMで2度抽出した。不溶性物質を有機層から濾別した。有機濾液をMgSO₄で乾燥し濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフによってシリカゲルでヘキサン中0～6％の酢酸エチルの溶離液を使用して精製した。生成物を含む分画を収集し濃縮して、懸濁液が得られた。固体を濾過によって収集し、純粋な生成物（14.45 g、収率36.0％）が得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：4.37-4.42（q, 2H）, 1.38-1.41（t, 3H）。

【0672】

ステップ4：3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフエン-2-カルボン酸

【0673】

エチル 3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフエン-2-カルボキシラート（6.54 g、0.0193 mol）をテトラヒドロフラン（40.0 mL、0.493 mol）およびメタノール（20.0 mL、0.494 mol）の混合物に溶解し、次いで、水中の水酸化ナトリウム（1.0 M、60.0 mL、0.0600 mol）を0℃で添加した。結果として得られた溶液を室温に暖め、20分間攪拌した。混合物を水中の塩酸（4.0 M

、20 mL、0.080 mol)で中和し、80 mLのDCMで2度抽出した。合わせた有機層を30 mLの水で洗浄し、真空内で蒸発させ、白色固体生成物(5.96 g、収率99.4%)が得られた。LCMS: (FA) ES-, 307、309、311.

【0674】

ステップ5: 3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフェン-2-カルボキサミド

【0675】

3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフェン-2-カルボン酸(5.90 g、18.6 mmol)を塩化チオニル(27.1 mL、371 mmol)のアセトニトリル(40.0 mL、766 mmol)中溶液に添加した。この混合物を30分間還流し、次いで室温に冷却した。溶媒を真空内で蒸発させ、淡黄色の固体が得られた。ジクロロメタン(100 mL、2000 mmol)を添加して固体を溶解し、次いで、この溶液を0℃に冷却した。窒素雰囲気下に、0.500 Mアンモニアの1, 4-ジオキサン中溶液(111.5 mL、55.7 mmol)を徐々に添加し、混合物を1時間室温にした。この混合物を真空内で蒸発させ、固体残渣が得られた。1 NのHCl 100 mLを添加し、懸濁液は室温で1時間攪拌した。固形生成物を濾過によって収集し、高真空下に乾燥し、生成物(5.64 g、収率98%)が得られた。

LCMS: (FA) ES-, 308、310、312.

【0676】

ステップ6: 2, 4-ジブロモ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

【0677】

3, 5-ジブロモ-4-シアノチオフェン-2-カルボキサミド(5.90 g、19.0 mmol)を乾燥トルエン(250 mL、2300 mmol)に懸濁した。1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン(10.1 mL、76.1 mmol)を添加し、混合物を90℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、回転蒸発乾固させ、粗の中間体を得られた。中間体を酢酸(150 mL、2600 mmol)に懸濁した。ヒドラジン水和物(5.78 mL、76.1 mmol)を滴下添加し、温度を55℃に上げた。この混合物を同じ温度で2時間攪拌した。次いで、この懸濁液を蒸発させ、ほとんどの酢酸を除去した。結果として得られた固体は濾過によって収集し、真空下で乾燥し、生成物(5.54 g、収率87.2%)が得られた。LCMS: (FA) ES-, 331, 333, 335. ¹H NMR(300 MHz, d6-dms o) δ: 14.2(s, br, 1H), 8.65(s, 1H)。

【0678】

ステップ7: 2, 4-ジブロモ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル

【0679】

2, 4-ジブロモ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボニトリル(0.80 g、2.4 mmol)を500 mL丸底フラスコに装入し、テトラヒドロフラン(50 mL、600 mmol)を添加した。結果として得られた溶液に、ジヒドロピラン(1.31 mL、14.4 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.683 g、3.59 mmol)を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、この溶液を20 mLの水へ注ぎ、40 mLの酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機層を真空内で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィによってヘキサン中0~35%のEtOAcを使用して精製し、固体生成物(0.842 g、収率84%)が得られた。LCMS: (AA) ES+, 417, 419, 421. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.38(s, 1H), 5.55-5.60(m, 1H), 4.06-4.10(m, 1H), 3.68-3.78(m, 1H), 2.15-2.28(m, 1H), 2.01-2.13(m, 2H), 1.66-1.80(m, 3H)。

【0680】

ステップ8：4-ブロモ-2-ピリダジン-4-イル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル

【0681】

2, 4-ジブロモ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル (0.248 g、0.594 mmol)、4-(トリブチルスタニル)ピリダジン (2.30 mg、0.624 mmol)、ヨウ化銅(I) (34.0 mg、0.178 mmol)、塩化リチウム (75.6 mg、1.78 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34.3 mg、0.0297 mmol)の無水1, 4-ジオキサン (5.0 mL、64 mmol)中混合物を窒素雰囲気下に2分間超音波で処理し、次いでマイクロ波装置内でふたをしたバイアル中で20分間130℃に加熱した。懸濁液を室温に冷却し、20%のMeOH/DCM(約100 mL)で希釈し、12 gのシリカゲルで処理し、次いで、高真空下に回転蒸発させ乾燥した。被覆シリカゲルをシリカカラムでクロマトグラフィーに供し、MeOH/DCM(0/100から5/95)で溶出して、固体生成物 (0.143 g、収率57.7%)が得られた。LCMS: (AA) ES+, 417, 419. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.55 (s, 1H), 9.37-9.39 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69-8.00 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 3H).

【0682】

ステップ9：4-(2-ナフチルメチル)-2-ピリダジン-4-イル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル

【0683】

ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (4.92 mg、0.00963 mmol)、4-ブロモ-2-ピリダジン-4-イル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル (0.0402 g、0.0963 mmol)、テトラヒドロフラン中の2-ナフチルメチル亜鉛ブロミド (0.50 M、0.578 mL、0.289 mmol) およびテトラヒドロフラン (4.0 mL、49 mmol)をマイクロ波管に添加した。管を窒素雰囲気下で密封し、2時間70℃で加熱し、次に室温に冷却した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムでヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶出して精製し、固体生成物 (0.0332 g、収率72%)が得られた。LCMS: (AA) ES+, 479. ¹H NMR (300 MHz, d₄-メタノール) δ: 9.63 (s, 1H), 9.28-9.35 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 7.69-8.00 (m, 4H), 7.37-7.48 (m, 3H), 5.62-5.66 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.61-1.79 (m, 3H).

【0684】

ステップ10：4-(2-ナフチルメチル)-2-ピリダジン-4-イル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-3-カルボニトリル (化合物88)

【0685】

4-(2-ナフチルメチル)-2-ピリダジン-4-イル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル (0.03178 g、0.06641 mmol)をメタノール (3

． 0 0 m L、 7 4 . 0 m m o l) に溶解した。水中の H C l (1 2 M、 3 . 0 0 m L、 3 6 . 0 m m o l) を添加した。この溶液を 5 0 ° C で 6 0 分間加熱し、次いで室温に冷却した。この混合物を真空内で蒸発させ、メタノールの大部分を除去した。残渣に 3 0 m L 重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加し、4 0 m L 酢酸エチルで 2 度抽出した。合わせた E t O A c 層を 2 0 m L の水で洗浄し、次いで真空内で濃縮した。結果として得られた結晶性固体を濾過によって収集し、純粋な生成物 (0 . 0 1 5 8 g、収率 6 0 . 3 %) が得られた。LCMS : (A A) E S + 3 9 5 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , d 4 - メタノール) δ : 9 . 6 0 (s , 1 H) , 9 . 2 7 - 9 . 2 9 (m , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 0 9 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 7 7 (m , 4 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 2 H) .

10

【 0 6 8 6 】

下表の化合物を、実施例 2 7 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

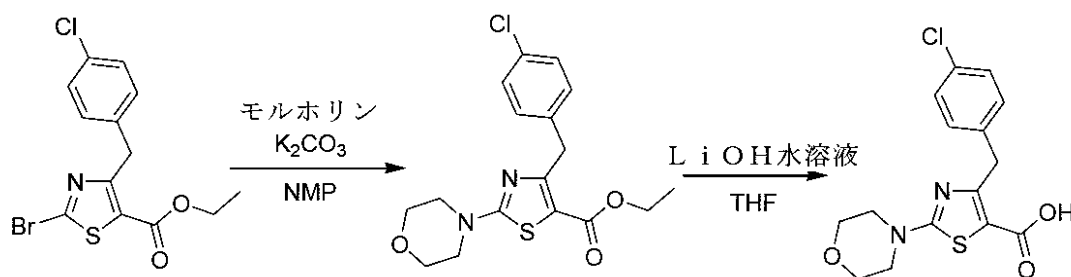
【表 1 7】

8 9	LCMS : (F A) E S + 3 7 9 , 3 8 1 .

【 0 6 8 7 】

実施例 2 8 : 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - モルホリノチアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 9 1) の合成

【化 1 7 9】



20

【 0 6 8 8 】

ステップ 1、エチル 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - モルホリノチアゾール - 5 - カルボキシラートの調製

30

【 0 6 8 9 】

エチル 2 - ブロモ - 4 - (4 - クロロベンジル) チアゾール - 5 - カルボキシラート (4 . 1 9 g、1 1 . 6 m m o l、実施例 1 0 に記載されたように調製した) の N - メチルピロリジノン (1 2 . 2 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (3 . 2 1 g、2 3 . 2 m m o l) およびモルホリン (1 . 5 2 m L、1 7 . 4 m m o l) を添加し、結果として得られた混合物を 1 3 0 度 に 9 0 分間加熱した。この反応物を冷却し、揮発分は油ポンプの真空下に 6 5 度で濃縮することによって除去した。残渣を D C M (1 0 0 m L) および水 (5 0 m L) に投じた。層を分離し、水層を D C M (5 0 m L) で抽出した。合わせた D C M 層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し粗生成物が得られた。これは、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 0 / 1 0 0 → 3 5 / 6 5) によって精製し、白色固体として 3 . 4 4 g の表題化合物が得られた (8 0 % の収率) 。LC / MS (F A) E S + 3 6 7 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : 7 . 3 2 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 4 . 2 8 (s , 2 H) , 4 . 2 7 (q , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 3 . 8 0 - 3 . 7 6 (m , 4 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 8 (m , 4 H) , 1 . 3 2 (t , 3 H , J = 7 . 2 H z) .

40

【 0 6 9 0 】

ステップ 2、4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - モルホリノチアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 9 1) の調製

【 0 6 9 1 】

50

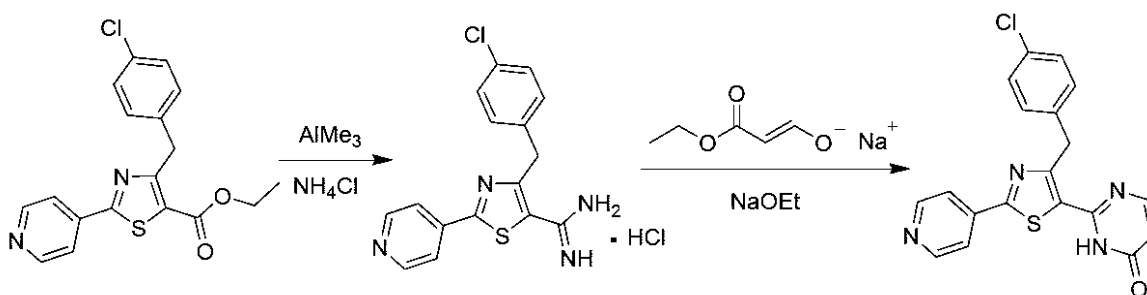
エチル 4- (4-クロロベンジル) -2-モルホリノチアゾール-5-カルボキシレート (3.44 g、9.38 mmol) の THF (53 mL) 中溶液に、水 (26 mL) および 1 N LiOH (28.2 mL、28.2 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を 40 度に終夜加熱した。この反応物を冷却し、1 N の HCl で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物が得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/DCM=0/100→20/80) によって精製した。酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化によって、白色固体として 1.3 g の表題化合物が得られた (41% の収率)。LC/MS (FA) ES+ 339. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.74 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.67–3.64 (m, 4H), 3.42–3.40 (m, 4H)。

10

【0692】

実施例 29: 2- (4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) ピリミジン-4 (3H) -オン (化合物 92) の合成

【化180】



20

【0693】

ステップ 1、4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-カルボキシミドアミド塩酸塩の調製

【0694】

氷浴中の塩化アンモニウム (2.25 g、42.1 mmol) のトルエン (21.0 mL) 中懸濁液に、トルエン中の 2.0 M トリメチルアルミニウム (21.1 mL、42.2 mmol) を滴下添加した (ガス発生)。次いで、混合物を 30 分間室温で攪拌し、その間に固体は溶解した。エチル 4- (4-クロロベンジル) -2-モルホリノチアゾール-5-カルボキシレート (4.11 g、11.4 mmol) を一度に添加し、結果として得られた溶液を 110 °C に 1 時間にわたって徐々に加熱し、次いで 2.5 時間 110 °C に維持した。室温にこの反応物を終夜冷却した。この反応物をクロロホルム (100 mL) 中シリカゲル (10 グラム) のスラリーに注ぎ、10 分攪拌した。メタノール (20 mL) を添加し (泡が発生する)、混合物を焼結ガラス漏斗中の短いシリカゲル床に通して濾過しメタノール/クロロホルム 1:1 で溶出して、生成物を除去した。濾液を濃縮し、粗生成物が得られた。これはシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=50/50) によって精製し、淡黄色の固体として HCl 塩である 1.9 g の表題化合物が得られた (45% の収率)。(1.6 グラム (45%) の 4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-カルボニトリルも回収した。) LC/MS (FA) ES+ 329. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.73, (bs, 4H), 8.76–8.74 (m, 2H), 7.90–7.88 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 4.30 (s, 2H)。

30

40

【0695】

ステップ 2、2- (4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) ピリミジン-4 (3H) -オン (化合物 92) の調製

【0696】

50

4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシミドアミド塩酸塩(188mg、0.515mmol)のエタノール(8.0mL)中溶液に、エタノール中の21%ナトリウムエトキシド(0.192mL、0.515mmol)およびナトリウム2-エトキシカルボニルエテノラート(284mg、2.06mmol)(J. Med. Chem., (2001), 44(17), 2695-2700のように調製した)を添加し、この反応物を終夜還流して加熱した。この反応物を冷却し濃縮した。残渣を、DCM(15mL)および水(15mL)に20分間スラリー化した。固体を濾過し、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/DCM=0/100→15/85)によって精製し、生成物が得られた。HPLCによって黄色の固体として23mgの表題化合物が得られた(12%の収率)。LC/MS(FA)ES+ 381. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72-8.60(m, 2H), 8.41(d, 1H, J=5.7 Hz), 7.88-7.85(m, 2H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.58(d, 1H, J=5.7 Hz), 4.80(s, 2H).

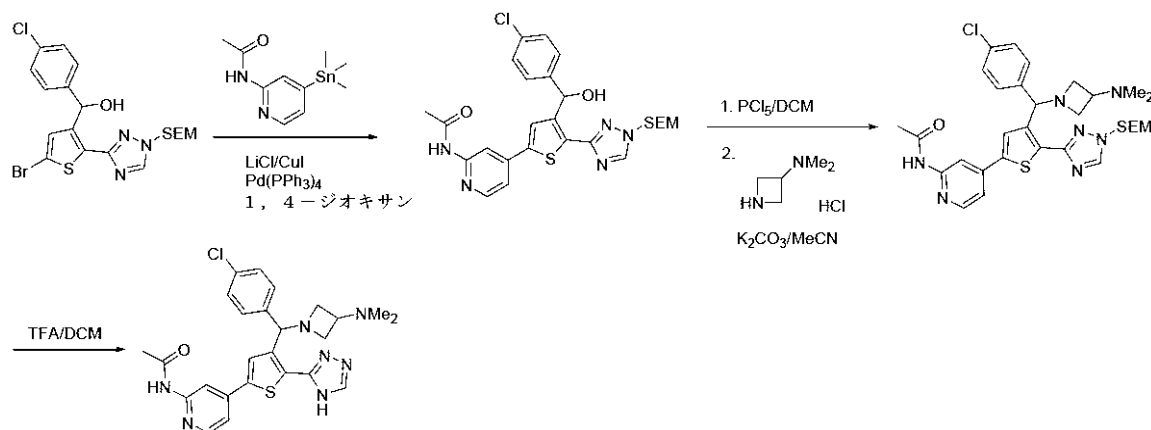
10

【0697】

実施例30: N-{4-[4-{(4-クロロフェニル)[3-(ジメチルアミノ)アゼチン-1-イル]メチル}-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}アセトアミド(化合物181)の合成

【化181】

20



30

【0698】

ステップ1: N-{4-[4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}アセトアミドの調製

【0699】

[5-プロモ-2-(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-チエニル](4-クロロフェニル)メタノール(3.07g、5.52mmol)(実施例2に記載されたのと類似した方法で合成した)、N-[4-(トリメチルスタニル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(1.81g、6.07mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(319mg、0.28mmol)、ヨウ化銅(I)(315mg、1.65mmol)および塩化リチウム(702mg、16.5mmol)の1,4-ジオキサン(25.0mL)中混合物を、窒素の雰囲気下に100℃で2時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、セライトと共に濃縮した。粗の混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン中のメタノール、0~5%の勾配の溶離液)によって精製し、黄色の固体(2.48g、80%)が得られた。LCMS: (AA) ES+ 556, 558; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.48(br s, 1H), 8.43(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.19

40

50

(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.2, 5.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H), -0.01 (s, 9H).

【0700】

ステップ2: N- {4- [4- { (4-クロロフェニル) [3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] メチル} -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル] ピリジン-2-イル} アセトアミドの調製

10

【0701】

N- {4- [4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (100mg、0.18mmol) のジクロロメタン (2.00mL) 中溶液に、五塩化リン (112mg、0.54mmol) を室温で添加した。この混合物を15分間攪拌し、次に、水 (10mL) を添加した。この混合物を10分間激しく攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタンで2度抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃ 飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、黄色の固体として中間体を得られた。この中間体をアセトニトリル (1.66mL) に溶解し、炭酸カリウム (124mg、0.90mmol) および1-アゼチジン-3-イル-ジメチルアミン塩酸塩 (130mg、0.54mmol) を添加した。この混合物を80℃で5時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、ガラスフィルターに通して濾過した。濾液を真空内で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出) によって精製し、固体生成物 (103mg、52.3%) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 638, 640; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 0.99 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H).

20

30

【0702】

ステップ3: N- {4- [4- { (4-クロロフェニル) [3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] メチル} -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (化合物181) の調製

【0703】

N- {4- [4- { (4-クロロフェニル) [3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル] メチル} -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (60mg、0.094mmol) をジクロロメタン (1.19mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.30mL、3.85mmol) を添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を真空内で濃縮し、EtOAcおよびNaHCO₃ 飽和溶液の間で分配した。水層をEtOAcで2度抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン中0~20%のメタノールの勾配で溶出) によって精製し、白色固体 (34.2mg、71.6%) として表題化合物を得られた。LCMS: (AA) ES+ 508, 510;

40

50

^1H NMR (400 MHz, d_4 -メタノール) : 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.45–3.36 (m, 2H), 3.00–2.83 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)。

【0704】

下表の化合物を、実施例30の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

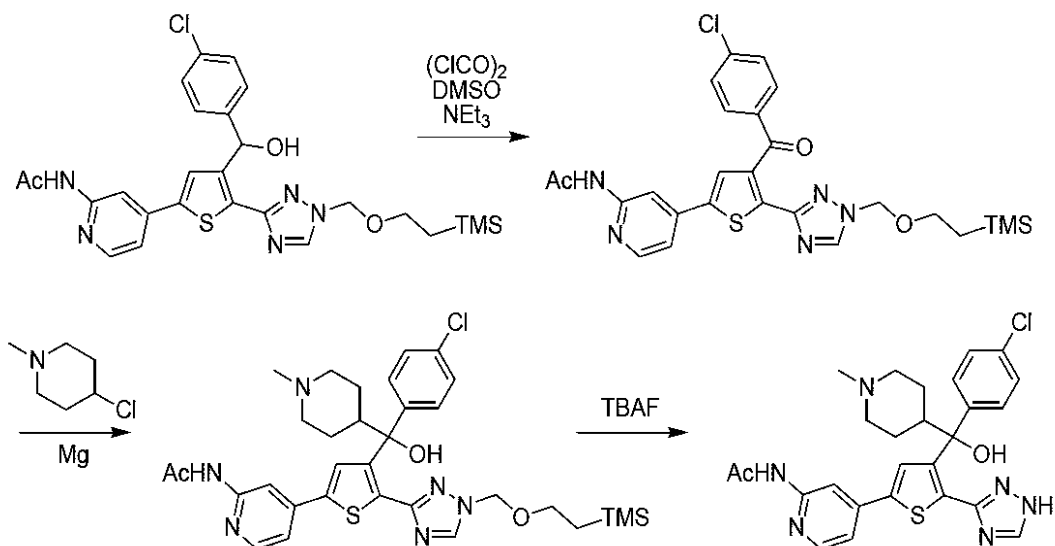
【表18】

129	LCMS : (AA) ES+ 494, 496.	10
144	LCMS : (AA) ES+ 508, 510.	
157	LCMS : (AA) ES+ 576, 578.	
160	LCMS : (AA) ES+ 508, 510.	
170	LCMS : (AA) ES+ 494, 496.	
172	LCMS : (AA) ES+ 479.	
189	LCMS : (AA) ES+ 450, 452.	20
211	LCMS : (AA) ES+ 451, 453.	
218	LCMS : (AA) ES+ 519, 521.	
222	LCMS : (AA) ES+ 522, 524.	
223	LCMS : (AA) ES+ 509, 511.	
226	LCMS : (AA) ES+ 469, 471.	30
227	LCMS : (AA) ES+ 463, 465.	
230	LCMS : (AA) ES+ 479, 481.	
244	LCMS : (FA) ES+ 467, 469.	
245	LCMS : (AA) ES+ 536, 538.	
250	LCMS : (AA) ES+ 408, 410.	
269	LCMS : (AA) ES+ 509, 511.	40
274	LCMS : (AA) ES+ 494, 496.	
277	LCMS : (AA) ES+ 494, 496.	

【0705】

実施例31 : N-(4-{4-[(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] -5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル} ピリジン-2-イル) アセトアミド (化合物237) の合成

【化 1 8 2】



10

【0706】

ステップ1：オキサリクロリド（63.1 μL 、0.746 mmol）の塩化メチレン（1.50 mL、23.4 mmol）中溶液を -78°C に冷却した。この溶液に、塩化メチレン（1.00 mL）中のジメチルスルホキシド（65.1 μL 、0.918 mmol）を滴下添加した。この反応物を窒素の雰囲気下に10分間攪拌した。この混合物に、N-〔4-〔4-〔（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル〕-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-2-チエニル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（319 mg、0.574 mmol）の塩化メチレン（1.50 mL）中溶液を滴下添加した。1時間してトリエチルアミン（0.400 mL、2.87 mmol）を反応物に滴下添加し、結果として得られた混合物を室温に暖めた。1時間して溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 （x2）で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 （水性）飽和溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮し、黄色の固体（325 mg、定量的）としてN-〔4-〔4-（4-クロロベンゾイル）-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-2-チエニル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミドが得られた。LCMS：（AA）554, 556； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.56 - 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 5.37 - 5.32 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (s, 3H), 0.94 - 0.80 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 0.02 - 0.04 (s, 9H).

20

30

40

【0707】

ステップ2：マグネシウム削り屑（23.0 mg、0.947 mmol）を装填した25 mL 丸底フラスコを火炎乾燥した。そのフラスコにテトラヒドロフラン（1.00 mL）および1滴の1,2-ジブロモエタンを添加した。この混合物を 45°C に10分間加熱し、室温に冷却した。混合物に4-クロロ-N-メチルピペリジン（126 mg、0.947 mmol）を添加した。この反応物を窒素の雰囲気下で 35°C で12時間攪拌した。この混合物は濁り、反応が進むにつれて、マグネシウム削り屑は最終的に消滅した。N-〔4-〔4-（4-クロロベンゾイル）-5-（1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-2-チエニル〕ピリジ

50

ン-2-イル} アセトアミド (113 mg、0.204 mmol) のテトラヒドロフラン (1.00 mL) 中溶液に、前もって調製したグリニャール試薬溶液を 0℃で滴下添加した。3時間して反応物を室温に暖めた。次の3時間で、反応物を水でクエンチし、NaHCO₃ (水性) 飽和溶液および EtOAc の間で分配した。水層を EtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮した。シリカゲルカラム (勾配溶離、1~20% の MeOH) で精製して、黄色の固体 (59.0 mg、44.3% の収率) として N- (4- {4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル} ピリジン-2-イル) アセトアミド が得られた。LCMS: (AA) ES+ 653, 655; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 - 8.66 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (s, 1H), 8.31 - 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.17 - 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.45 - 5.38 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (s, 3H), 3.02 - 2.90 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 4H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (qd, J=12.7, 3.8 Hz, 1H), 1.16 - 1.07 (d, J=12.5 Hz, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 2H), 0.02 - 0.04 (s, 9H)。

【0708】

ステップ3: 5 mL マイクロ波管に、N- (4- {4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] -5- (1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル} ピリジン-2-イル) アセトアミド (10.0 mg、0.0153 mmol) およびテトラヒドロフラン (0.500 mL、6.16 mmol) を装填した。溶液に、テトラヒドロフラン (61.2 μL) 中の 1.00 M テトラ n-ブチルアンモニウムフルオリドを添加した。管を密封し、油浴中で 80℃に4時間加熱した。結果として得られた混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ (水性) 飽和溶液および EtOAc の間で分配した。水層を EtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮した。HPLC (逆相、AA) で精製して、白色固体として N- (4- {4- [(4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] -5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル} ピリジン-2-イル) アセトアミド が得られた (2.0 mg、25% の収率)。LCMS (AA) ES+ 523, 525; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 - 8.42 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.26 - 2.15 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (s, 1H), 1.47 - 1.35 (dd, J=15.0, 7.4 Hz, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H)。

【0709】

下表の化合物を、実施例31の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:
LCMS:

【表 19-1】

145	LCMS : (AA) ES+ 511, 513
225	LCMS : (AA) ES+ 493, 495.

【表 19-2】

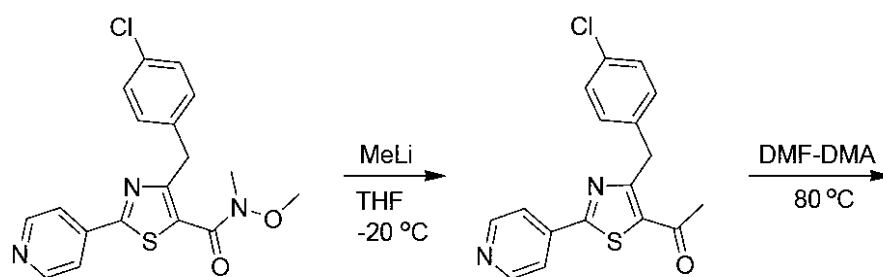
273	LCMS : (AA) ES+ 508, 510.

10

【0710】

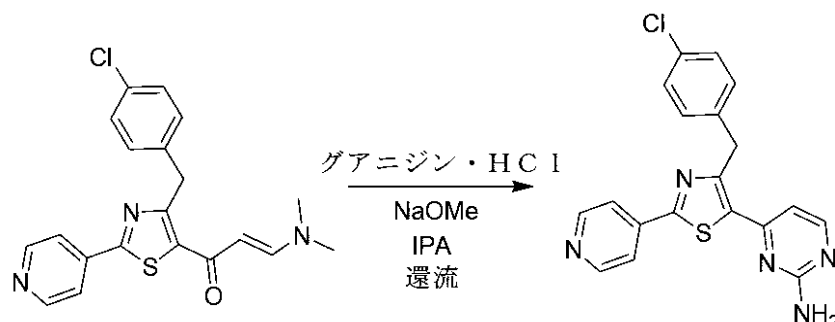
実施例 32 : 4-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン (化合物 150) の合成

【化 183】



実施例 18 から

20



30

【0711】

ステップ 1、1-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)エタノールの調製

【0712】

-20 °C の 4-(4-(4-クロロベンジル)-N-メトキシ-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド (1.79 g、4.79 mmol) の THF (97 mL) 中溶液に、MeLi のエーテル中 1.60 M 溶液 (4.19 mL、6.70 mmol) を添加した。この反応物を -20 °C で 30 分間攪拌した。MeLi のエーテル中 1.60 M 溶液 (0.838 mL、1.34 mmol) の追加部分を添加し、この反応物を -20 °C でさらに 30 分間攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム (25 mL)、続いて水 (35 mL) の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を、乾燥し濾過し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/DCM = 0/100 → 80/20) によって精製し、淡黄色の固体として 1.27 g の表題化合物 (81% の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 329, 331. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.75-8.73 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

40

50

【0713】

ステップ2、(E)-1-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-エン-1-オンの調製

【0714】

1-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)エタノン(370mg、1.12mmol)の1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(10.0mL、75.3mmol)中溶液を80度に6時間加熱した。この反応物を冷却し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EA/DCM=0/100→100/0)によって精製し、黄色の固体として389mgの表題化合物(90%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 384, 386.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.70-8.68(m, 2H), 7.81-7.75(m, 3H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.26-7.24(m, 2H), 5.41(d, 1H, J=12.3 Hz), 4.55(s, 2H), 3.16(s, 3H), 2.88(s, 3H).

【0715】

ステップ3、4-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンの調製

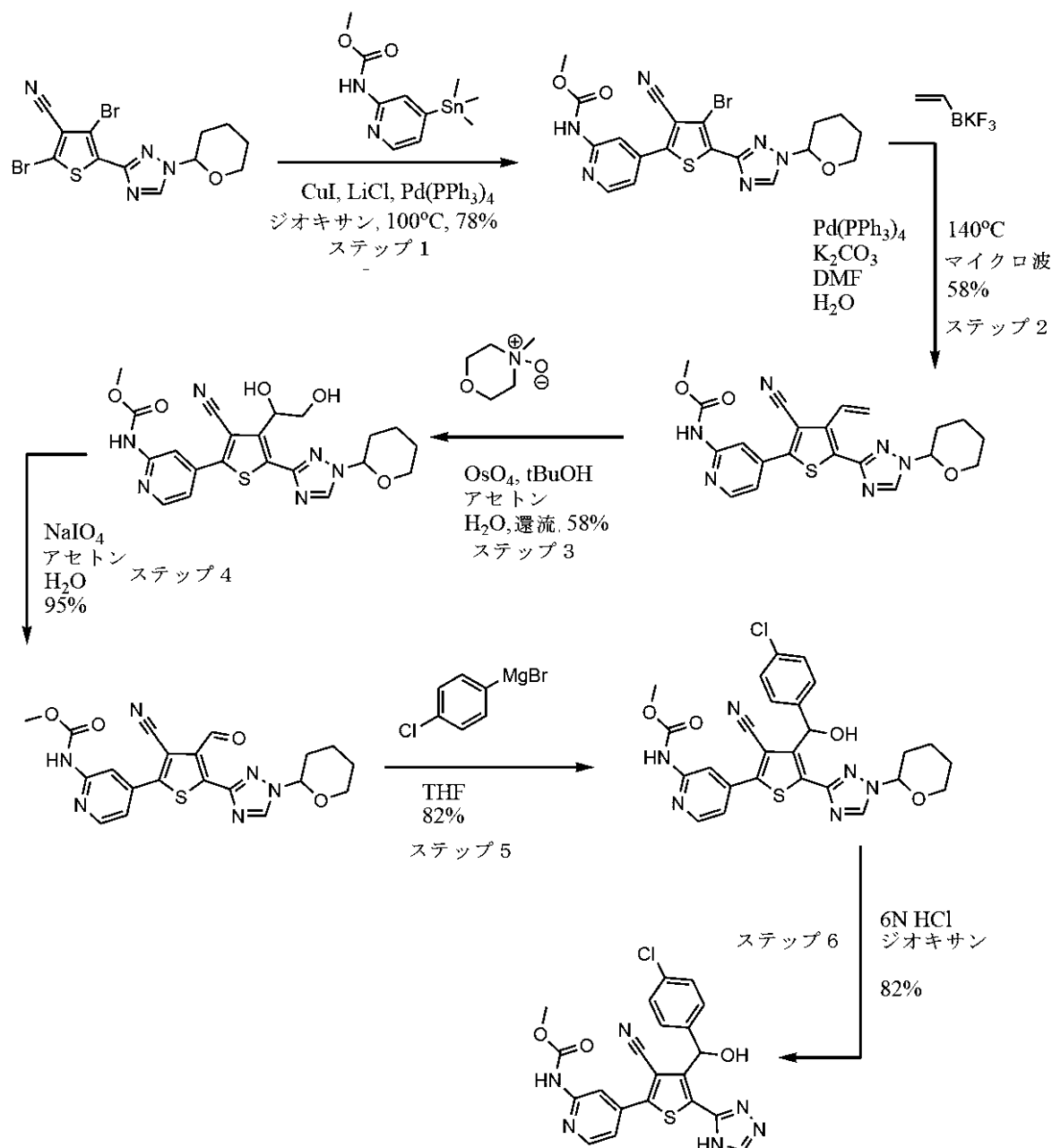
【0716】

(E)-1-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-エン-1-オン(93.0mg、0.242mmol)のイソプロピルアルコール(1.0mL)中溶液に、塩酸グアニジン(34.7mg、0.363mmol)およびナトリウムエトキシド(65.4mg、1.21mmol)を添加し、結果として得られた混合物を3日間加熱還流した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣をDCM(10mL)および水(10mL)にスラリー化した。溶解しない固体は濾過した。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として57mgの表題化合物(62%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 380, 382. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.73-8.71(m, 2H), 8.31(d, 1H, J=5.1 Hz), 7.88-7.86(m, 2H), 7.36-7.30(m, 4H), 6.86(bs, 2H), 6.84(d, 1H, J=5.1 Hz), 4.56(s, 2H)。

【0717】

実施例33:メチル{4-[4-[4-(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-3-シアノ-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}カーバマート(化合物195)の合成

【化 1 8 4】



10

20

30

40

50

【0718】

ステップ 1: メチル (4- {4-ブromo-3-シアノ-5- [1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] -2-チエニル } ピリジン-2-イル) カーバマート

【0719】

2, 4-ジブromo-5- [1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] チオフェン-3-カルボニトリル (1. 27 g、3. 05 mmol) (メチル [4- (トリメチルスタニル) ピリジン-2-イル] カーバマート (0. 960 g、3. 05 mmol)、塩化リチウム (0. 388 g、9. 14 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0. 174 g、0. 914 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) 白金 (0) (0. 190 g、0. 152 mmol) の無水 1, 4-ジオキサン (45 mL) 中混合物を、4 回真空中の排気によって脱気し、N₂ で再充填した。次いで N₂ 下で 100 °C に 8 時間加熱し、次いで室温に冷却した。この懸濁液を濾過し、ジオキサンで洗浄した。固体を DCM (300 mL) 中の 20 % MeOH に懸濁し、

水（2 X）で洗浄した。有機懸濁液を回転蒸発機で濃縮し、固体残渣が得られた。残渣を DMF / DCM（10 mL / 10 mL）中で室温で 20 分間攪拌し、濾過し、DCM で洗浄し、固体生成物（1.16 g、収率 77.8%）が得られた。LC / MS：（FA）ES + 489, 491. ¹H NMR（400 MHz, d₄-MeOH / d-クロロホルム）δ 8.26–8.35（m, 3H）, 7.34（m, 1H）, 5.48（m, 1H）, 4.00（m, 1H）, 3.73（s, 3H）, 3.64–3.69（m, 1H）, 1.97–2.14（m, 3H）, 1.58–1.68（m, 3H）。

【0720】

ステップ 2：メチル（4-〔3-シアノ-5-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕-4-ビニル-2-チエニル〕ピリジン-2-イル）カーバマート

10

【0721】

マイクロ波バイアル内のメチル（4-〔4-ブロモ-3-シアノ-5-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕-2-チエニル〕ピリジン-2-イル）カーバマート（1.14 g、2.33 mmol）、カリウムビニルトリフルオロボラート（0.624 g、4.66 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）白金（0）（0.145 g、0.116 mmol）、および炭酸カリウム（0.967 g、7.00 mmol）の混合物（N, N-ジメチルホルムアミド（14.0 mL）および水（5.0 mL）中）を、窒素雰囲気下にマイクロ波で 140 °C で 15 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、DCM で抽出し、水、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、粗生成物が得られた。シリカゲルカラムで MeOH / DCM（0 / 100 から 5 / 95）を使用して精製し、TLC（MeOH / DCM 5 / 95）で 0.4 の R_f を有する所望の生成物（1.16 g、PPh₃ および O=PPh₃ が混入）および脱カルバミド生成物（0.627 g、収率 58%）が得られた。LC / MS：（FA）ES + 437. ¹H NMR（400 MHz, d-クロロホルム）δ 8.52（s, 1H）, 8.45（s, 1H）, 8.41（m, 1H）, 8.33（s, 1H）, 7.51–7.59（m, 1H）, 7.46–7.49（m, 1H）, 6.28–6.33（m, 1H）, 5.66–5.69（m, 1H）, 5.51–5.54（m, 1H）, 4.09–4.12（m, 1H）, 3.86（s, 3H）, 3.75–3.78（m, 1H）, 2.00–2.20（m, 3H）, 1.68–1.77（m, 3H）。

20

30

【0722】

ステップ 3：メチル（4-〔3-シアノ-4-（1, 2-ジヒドロキシエチル）-5-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕-2-チエニル〕ピリジン-2-イル）カーバマート

【0723】

メチル（4-〔3-シアノ-5-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕-4-ビニル-2-チエニル〕ピリジン-2-イル）カーバマート（0.625 g、1.34 mmol）の懸濁液（tert-ブチルアルコール（3.0 mL）およびアセトン（30 mL）中）に、N-メチルモルホリン N-オキシド（0.315 g、2.69 mmol）、続いて水（1.0 mL）、次いで、水中の四酸化物オスミウム 0.157 M（0.257 mL、0.0404 mmol）を添加した。薄黄色の懸濁液を室温で 17 時間攪拌した。N-メチルモルホリン N-オキシド（0.315 g、2.69 mmol）を添加し、懸濁液をさらに 3 時間攪拌し、次いで、7 時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、MeOH と共沸させ回転蒸発させ、固体の粗の残渣が得られた。粗の固体を DCM-MeOH に部分的に溶解し、シリカゲルを被覆し、回転蒸発機で蒸発させ、MeOH / DCM（0 / 100 から 5 / 95）の溶出を使用してシリカゲルカラムでクロマトグラフィ処理し、固体生成物（0.365 g、収率

40

50

57.6%) が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 471; ES-469, .
¹H NMR (400 MHz, d-クロロホルム/d4-メタノール) δ 8.35 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 5.47-5.49 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 3H).

【0724】

ステップ4: メチル(4-{3-シアノ-4-ホルミル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)カーバマート

10

【0725】

メチル(4-{3-シアノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)カーバマート(0.362 g、0.769 mmol)をアセトン(40 mL)および水(10 mL)に溶解した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム(0.494 g、2.31 mmol)を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム(0.329 g、1.54 mmol)を添加し、混合物をさらに16時間攪拌した。この混合物を回転蒸発機で濃縮した。残渣を水で研和し、濾過し、水で徹底的に洗浄し、次いで凍結乾燥装置中で乾燥し、乾燥した固体生成物(0.320 g、収率94.8%)が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 439. ¹H NMR (400 MHz, d6-dmsO) δ 10.67 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 1.93-2.12 (m, 3H), 1.58-1.71 (m, 3H).

20

【0726】

ステップ5: メチル(4-{4-[(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)カーバマート

30

【0727】

氷浴で冷却したメチル(4-{3-シアノ-4-ホルミル-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)カーバマート(0.1077 g、0.2456 mmol)の無水テトラヒドロフラン(6.0 mL)中懸濁液に、エーテル中の1.0 M 4-クロロフェニルマグネシウムブロミド(2.50 mL、2.50 mmol)を徐々に添加した。結果として得られた透明な溶液を冷却しながら30分間攪拌し、次いで、この混合物をメタノール(0.5 mL)、次いで酢酸(148 mg、2.46 mmol)でクエンチした。混合物を室温に暖め、次いで回転蒸発させ、粗生成物が得られた。これはシリカゲルカラムのクロマトグラフィに供し、MeOH/DCM(0/100から3/97)を使用して、固体生成物(0.116 g、収率82%)が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 551; ES-549, . ¹H NMR (400 MHz, d-クロロホルム/d4-メタノール) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.41-5.46 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, br, 3H).

40

【0728】

50

ステップ 6 : メチル { 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 3 - シアノ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン - 2 - イル } カーバマート

【 0 7 2 9 】

氷浴で冷却したメチル (4 - { 4 - [(4 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 3 - シアノ - 5 - [1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 2 - チエニル } ピリジン - 2 - イル) カーバマート (0 . 0 4 5 0 g 、 0 . 0 8 1 7 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 . 0 m L 、 5 1 m m o l) 中懸濁液に、水中の 6 . 0 M 塩酸 (4 . 0 m L 、 2 4 m m o l) を添加した。結果として得られた溶液を室温にした。ヘキサン (5 . 0 m L) を添加し、二層混合物を 4 時間 10
 攪拌した。ヘキサンを分離し、水層をヘキサンで 2 度洗浄した。水層を回転蒸発機で約半分の体積に濃縮し、氷および水で希釈し、飽和水性 N a H C O ₃ で約 p H 7 . 5 に塩基性化し、E t O A c (4 x) で抽出した。合わせた E t O A c 溶液をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、粗の固体が得られた。粗の固体をシリカゲルカラムで M e O H / D C M (0 / 1 0 0 から 5 / 9 5) を使用して、クロマトグラフィに供し、固体生成物 (3 3 m g 、 収率 8 2 %) が得られた。L C / M S : (F A) E S + 4 6 7 , 4 6 9 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , d 6 - d m s o) δ 1 0 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (m , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 6 . 5 9 (s , b r , 1 H) , 3 . 6 9 (s , 3 H) . 20

【 0 7 3 0 】

下表の化合物を、実施例 3 3 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した：

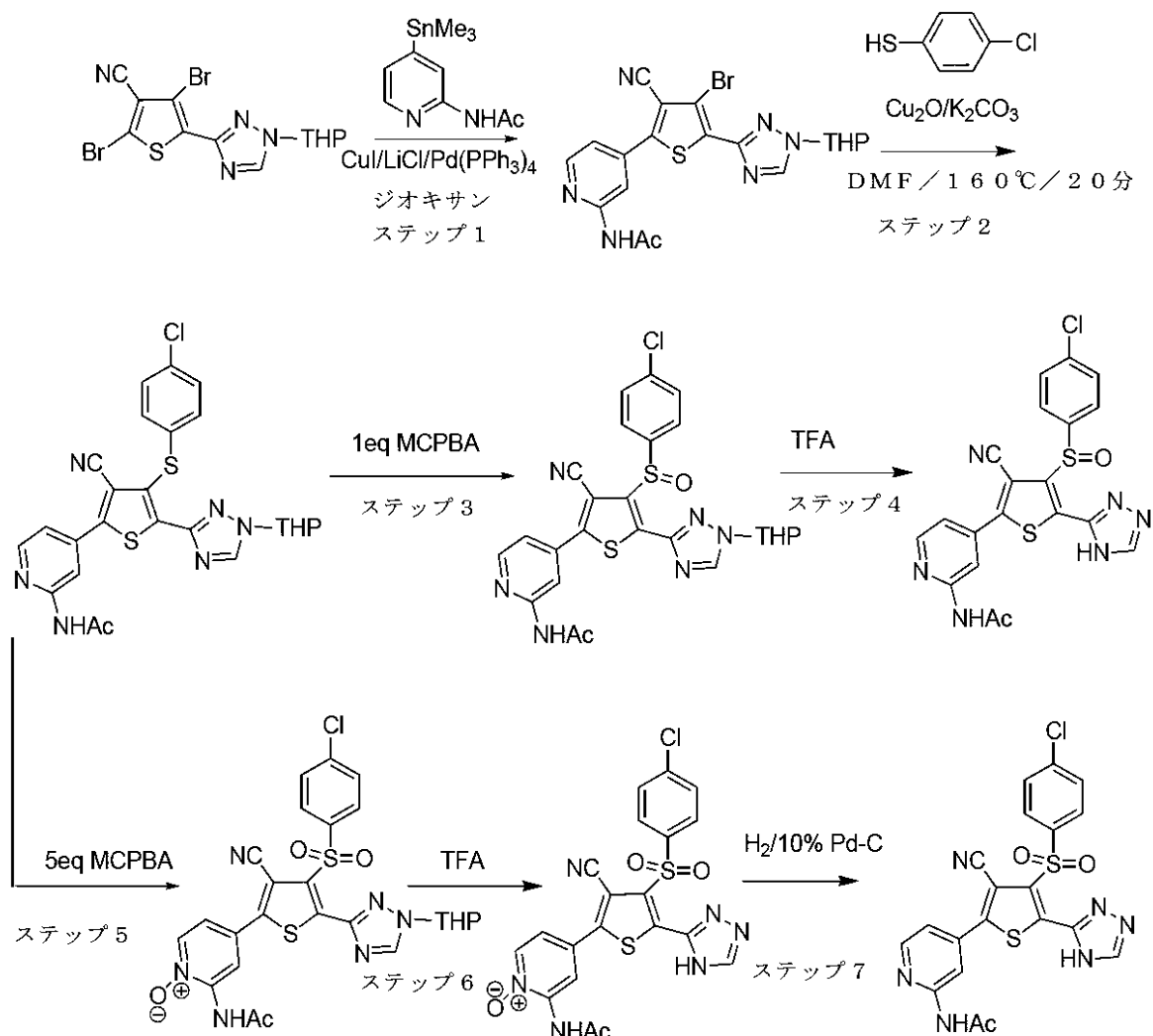
【表 2 0 】

1 5 3	L C M S : (A A) E S + 4 6 8 .
1 6 5	L C M S : (A A) E S + 4 5 1 , 4 5 3 .

【 0 7 3 1 】

実施例 3 4 : N - { 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) スルフィニル] - 3 - シアノ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 1 3 1) および N - { 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 - シアノ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - チエニル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド (化合物 1 4 0) の合成 30

【化 1 8 5】



10

20

30

【0732】

ステップ 1: N-(4-{4-ブromo-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0733】

2,4-ジブromo-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]チオフェン-3-カルボニトリル (1.3809 g、3.3027 mmol)、[B] N-[4-(トリメチルスタニル)-ピリジン-2-イル]アセトアミド (987.38 mg、3.3028 mmol)、ヨウ化銅 (I) (188.70 mg、0.99082 mmol)、塩化リチウム (420.04 mg、9.9082 mmol) およびテラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (0) (190.82 mg、0.16514 mmol) の無水 1,4-ジオキサン (20.0 mL) 中混合物を N₂ 下に 2 分間超音波で処理し、次いで、マイクロ波装置内でふたをしたバイアル中で 20 分間 130 °C に加熱した。この懸濁液を室温に冷却し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製した。溶離液はヘキサン中の 40 ~ 100 % の酢酸エチルであり、

40

固体生成物 (0.8802 g、収率 56.3 %) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 473, 475. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.39 (s, 1H)

50

, 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.55-5.60 (dd, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 3H)。

【0734】

ステップ2: N-(4-{4-[(4-クロロフェニル) スルファニル] -3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0735】

N-(4-{4-ブromo-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)アセトアミド (0.2601 g、0.5495 mmol)、酸化銅(I) (0.1572 g、1.099 mmol)、4-クロロベンゼンチオール (0.3179 g、2.198 mmol) および炭酸カリウム (0.2278 g、1.648 mmol)、続いてDMF (15.00 mL) をマイクロ波バイアルに添加した。この反応物を15分間150℃で照射した。固体を濾過し、DCMで洗浄した。この溶液を80 mLの水で希釈し、100 mLのDCMで2回抽出した。有機層を濃縮し、カラムによって精製した。溶離液はヘキサン中の50~100%の酢酸エチルであり、固体生成物 (0.224 g、収率76.0%) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 537, 539. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ: 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 5.50-5.55 (dd, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 3H)。

【0736】

ステップ3: N-(4-(4-(4-クロロフェニルスルフィニル)-3-シアノ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0737】

N-(4-{4-[(4-クロロフェニル) スルファニル] -3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)アセトアミド (0.0575 g、0.107 mmol) を塩化メチレン (5.00 mL) に溶解し、続いてm-クロロ過安息香酸 (0.0194 g、0.112 mmol) を添加した。反応混合物を1時間室温で攪拌した。この溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液はヘキサン中の50~100%の酢酸エチルであり、固体生成物 (0.0324 g、54.7%) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 553, 555. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ: 8.47 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.06 (dd, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.45 (d, 1H), 5.53-5.59 (dd, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 3H)。

【0738】

ステップ4: N-{4-[4-[(4-クロロフェニル) スルフィニル] -3-シアノ-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イル}アセトアミド (化合物131)

【0739】

N-(4-(4-(4-クロロフェニルスルフィニル)-3-シアノ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオフェン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(0.0315g、0.0570mmol)をTFA(5.00mL、64.9mmol)に溶解した。この混合物を1時間室温で攪拌し、溶媒を蒸発させた。10mLのDCMを物質を再溶解するために添加し、続いてトリエチルアミン(1mL)を添加した。溶媒を蒸発させて取り除き、混合物をシリカゲルカラムによって精製した。溶離液はヘキサン中の0~6%のメタノールであり、固体生成物(0.0112g、収率41.9%)が得られた。LCMS:(AA)ES+ 469, 471. 1H NMR(300MHz, MeOD) δ : 8.65(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.58(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 2.25(s, 3H).

10

【0740】

ステップ5:N-(4-{4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}-1-オキシドピリジン-2-イル)アセトアミド

【0741】

N-(4-{4-[(4-クロロフェニル)スルファニル]-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}ピリジン-2-イル)アセトアミド(0.0698g、0.130mmol)を塩化メチレン(6.00mL)に溶解し、続いてm-クロロ過安息香酸(0.08971g、0.5199mmol)を添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液は酢酸エチル中の0~7%のメタノールであり、固体生成物(0.0654g、収率86.0%)が得られた。LCMS:(AA)ES+ 585, 587. 1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 8.76(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.37(d, 2H), 8.26(d, 1H), 7.50(d, 2H), 7.43(d, 1H), 5.50-5.57(dd, 1H), 4.03-4.10(m, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.00-2.07(m, 2H), 1.69-1.80(m, 3H).

20

30

【0742】

ステップ6:N-{4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-シアノ-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]-1-オキシドピリジン-2-イル}アセトアミド

【0743】

N-(4-{4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-シアノ-5-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-チエニル}-1-オキシドピリジン-2-イル)アセトアミド(0.0742g、0.127mmol)をトリフルオロ酢酸(4.00mL、51.9mmol)に溶解した。混合物を室温で4時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、残渣をHPLCによって精製し、固体生成物(0.0421g、収率66.3%)が得られた。LCMS:(AA)ES+ 501, 503. 1H NMR(300MHz, MeOD) δ : 8.90(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.35(d, 2H), 7.67(d, 2H), 7.59(d, 1H), 2.28(s, 3H).

40

【0744】

ステップ7:N-{4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-シアノ-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-チエニル]ピリジン-2-イ

50

ル} アセトアミド (化合物 140)

【0745】

N- {4- [4- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -3-シアノ-5- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-チエニル] -1-オキシドピリジン-2-イル} アセトアミド (0.0229 g、0.0457 mmol) をメタノール (3.00 mL) に溶解し、続いて10%のPd/C (5 mg) を添加した。フラスコに40 psiの水素を充填し、懸濁液は室温で終夜攪拌した。固体を濾別し、残渣を濃縮し、続いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液は酢酸エチル中の0~8%のメタノールであり、固体生成物 (0.0142 g、収率64.0%) が得られた。LCMS: (AA) ES+ 485, 487. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 2.20 (s, 3H).

10

【0746】

下表の化合物を、実施例34の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製した:

【表21】

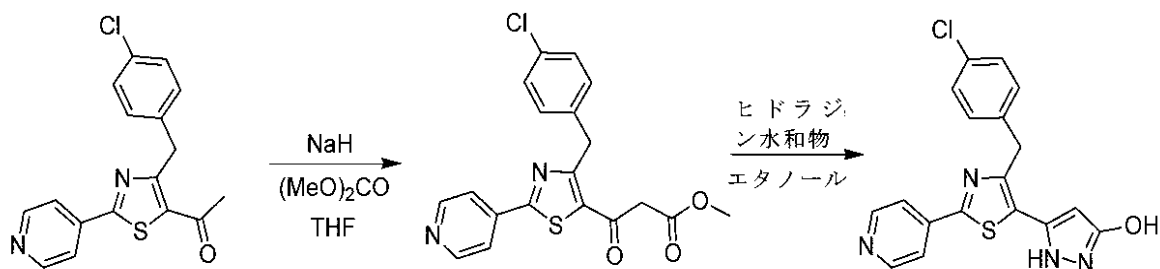
166	LCMS: (AA) ES+ 454

【0747】

実施例35: 5- (4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-3-オール (化合物178) の合成

20

【化186】



実施例32から

30

【0748】

ステップ1、エチル 3- (4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) -3-オキソプロパノエートの調製

【0749】

窒素下で鉱油中の60% NaH (213 mg、5.32 mmol) を含むフラスコに、THF (31.7 mL) および炭酸ジメチルエステル (0.448 mL、5.32 mmol) を添加した。混合物を60度に加熱し、次いで1- (4- (4-クロロベンジル) -2- (ピリジン-4-イル) チアゾール-5-イル) エタノン (875 mg、2.66 mmol) のTHF (12.7 mL) 中溶液を添加した。この混合物を60度で1時間加熱した。反応物を冷却し、メタノール (5 mL)、次いで飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチした。有機溶媒を真空内で濃縮し、水性残渣を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/DCM=0/100→40/60) によって精製し、油状物として253 mgの表題化合物 (25%の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 387, 389. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.76-8.74 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

40

【0750】

50

ステップ 2、5-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-オール の調製

【0751】

エチル 3-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-3-オキソプロパノアート (253 mg、0.631 mmol) のエタノール (16 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (0.123 mL、2.52 mmol) を添加し、結果として得られた溶液を 80 度に 3 時間加熱した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=0/100→10/90) によって精製し、118 mg の生成物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 63 mg の表題化合物 (27% の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 369, 371. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.44 (bs, 1H), 8.68 (bs, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.34 (s, 2H).

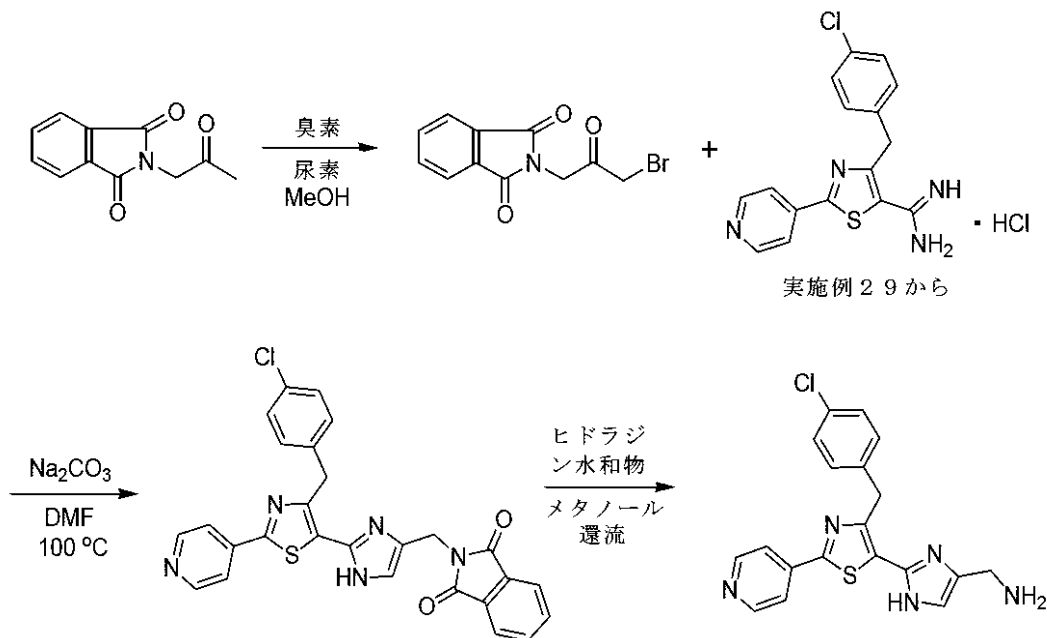
10

【0752】

実施例 36: (2-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミン (化合物 255) の合成

【化 187】

20



30

【0753】

ステップ 1、2-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

40

【0754】

フタルイミドアセトン (4.04 g、19.9 mmol) のメタノール (100 mL) 中溶液に、尿素 (1.19 g、19.9 mmol) および臭素 (3.18 g、19.9 mmol) を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜攪拌した。反応物を真空内で濃縮し、残渣を DCM (150 mL) および水 (50 mL) に投じた。層を分離し、有機層を乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/ヘキサン=0/100→50/50) によって精製し、159 mg の表題化合物 (3% の収率) が得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.90-7.86 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H).

50

【0755】

ステップ2、2-((2-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

【0756】

4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシミドアミド塩酸塩(112mg、0.306mmol)のDMF(2.96mL)中混合物に、炭酸ナトリウム(162mg、1.53mmol)および2-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(95.0mg、0.337mmol)を添加し、結果として得られた混合物を100度で4時間加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル(30mL)および水(5mL)に投じた。層を分離し、有機層を水(3×5mL)で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→10/90)によって精製し、47mgの表題化合物(30%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 512.

514. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.67(b s, 1H), 8.69-8.67(m, 2H), 7.91-7.79(m, 6H), 7.27-7.24(m, 3H), 7.11-7.08(m, 2H), 4.77(s, 2H), 4.45(s, 2H).

【0757】

ステップ3、(2-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンの調製

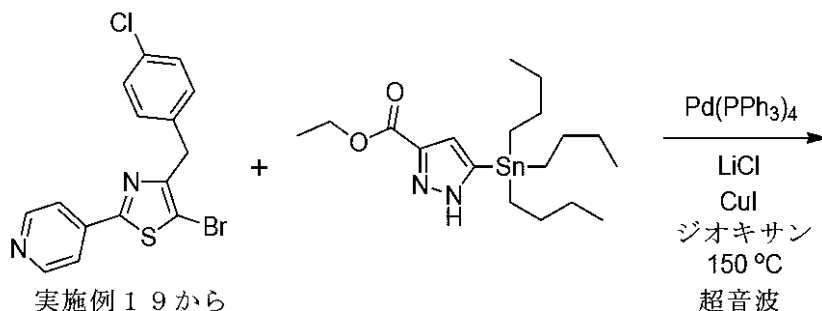
【0758】

2-((2-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(45mg、0.0879mmol)のメタノール(2.0mL)中溶液に、ヒドラジン水和物(0.086mL、0.176mmol)を添加し、結果として得られた溶液を1時間加熱還流した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水に投じた。層を分離し、有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→40/60)によって精製し、13mgの表題化合物(39%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 382, 384. ¹H NMR(300 MHz, MeOH-d₄) δ: 8.71-8.68(m, 2H), 7.82-7.80(m, 2H), 7.35-7.29(m, 4H), 7.22(s, 1H), 4.53(s, 2H), 3.86(s, 2H)。

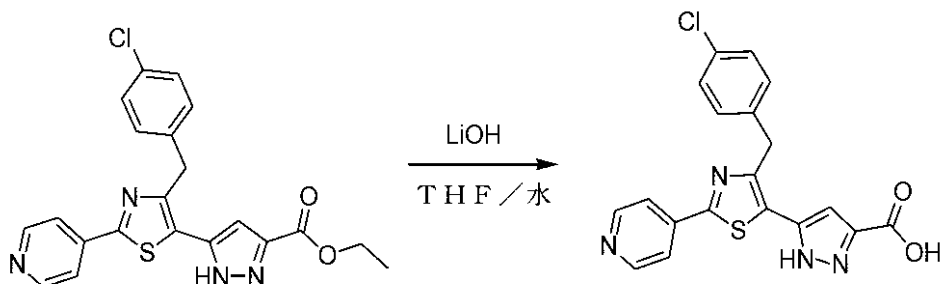
【0759】

実施例37: 5-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(化合物262)の合成

【化 188】



10



【0760】

20

ステップ 1、5-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラートエチルの調製

【0761】

5-プロモ-4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール (583 mg、1.59 mmol)、5-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラートエチル (456 mg、1.06 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (61.4 mg、0.0531 mmol)、ヨウ化銅(I) (60.7 mg、0.319 mmol)、および塩化リチウム (135 mg、3.19 mmol) のアルゴン脱気したジオキサン (7.46 mL) 中混合物をマイクロ波で 150 度で 30 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) および水 (2 mL) にスラリー化し、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/DCM=0/100→100/0) によって精製し、粗の生成物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 55 mg の表題化合物 (12% の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 425, 427.

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.71–8.69 (m, 2H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 1.31 (t, 1H, $J=7.2$ Hz).

【0762】

40

ステップ 2、5-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【0763】

エチル 5-(4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (16.1 mg、0.0379 mmol) の THF (0.50 mL) 中溶液を 1.0 M の LiOH 水溶液 (0.0568 mL、0.0568 mmol) で処理し、この溶液を 40 度で 3 日間攪拌した。次いで、この反応物を 65 度で 6 時間加熱した。反応混合物を冷却して、1 N の HCl で酸性化した。この溶液を EA (3×25 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。残渣を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 1 mg の表題

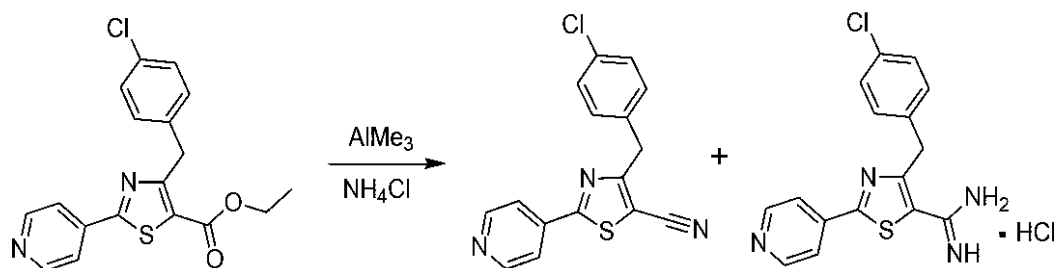
50

化合物（7%の収率）が得られた。LC/MS (FA) ES+ 397、399.

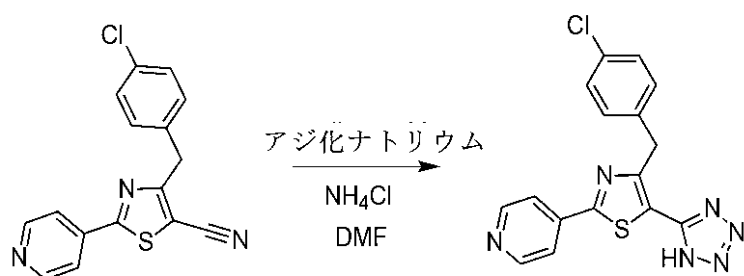
【0764】

実施例38：4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール(化合物190)の合成

【化189】



10



20

【0765】

ステップ1、4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキシミドアミド塩酸塩

および4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリルの調製

30

【0766】

氷浴中の塩化アンモニウム（2.25 g、42.1 mmol）のトルエン（21.0 mL）中懸濁液に、トルエン中の2.0 M トリメチルアルミニウム（21.1 mL、42.2 mmol）を滴下添加した（ガスの発生が観察された）。次いで、この混合物を室温で30分間攪拌し、その間に固体は溶解した。エチル4-(4-クロロベンジル)-2-ホルキノチアゾール-5-カルボキシラート（4.11 g、11.4 mmol）を一度に添加し、結果として得られた溶液を1時間にわたって徐々に110℃に加熱し、次いで110℃に2.5時間維持した。この反応物を室温に終夜冷却した。この反応物をクロロホルム（100 mL）中のシリカゲル（10グラム）のスラリーに注ぎ、10分攪拌した。メタノール（20 mL）を添加し（泡が生じた）、混合物を焼結ガラス漏斗中の短いシリカゲル床に通して濾過し、メタノール/クロロホルム1：1で溶出して、生成物を除去した。濾液を濃縮し、粗生成物が得られた。これは、シリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/DCM=0/100→50/0）によって精製し、最初に溶出する1.6グラムのニトリル（45%の収率）、およびHCl塩である1.9 gのグアニジン（45%の収率）が得られた。グアニジン：LC/MS (FA) ES+ 329、331. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.73 (bs, 4H), 8.76-8.74 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.30 (s, 2H). ニトリル：LC/MS (FA) ES+ 312, 314. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.77-8.75 (m, 2H), 7.78-

40

50

7.76 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 4.29 (s, 2H).

【0767】

ステップ2、4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾールの調製

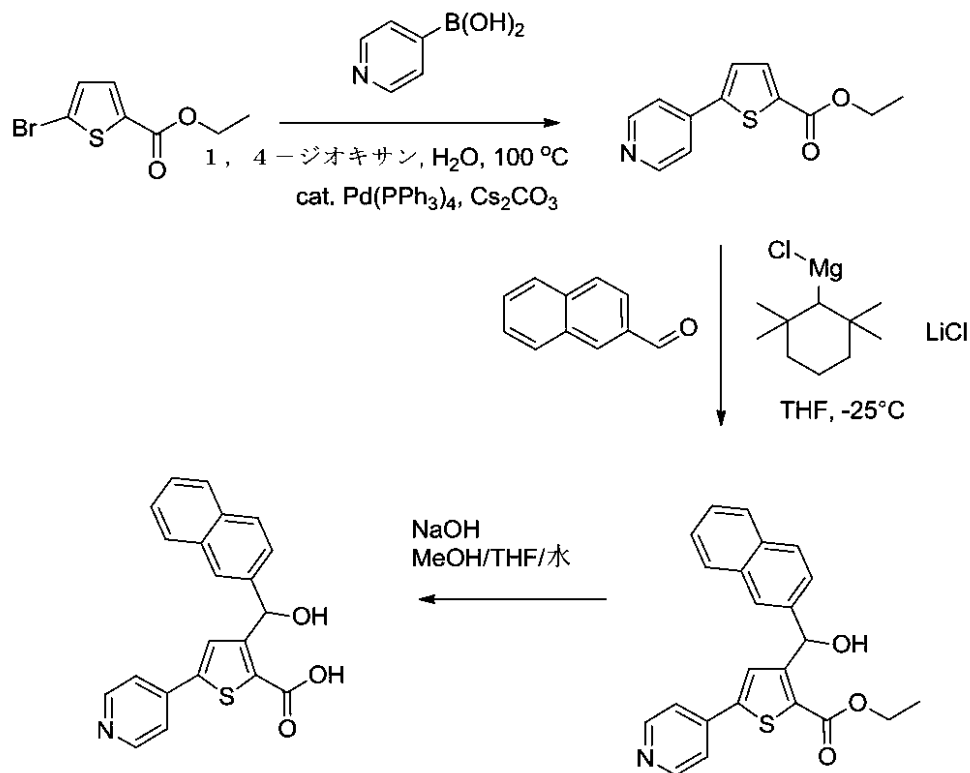
【0768】

4-(4-クロロベンジル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボニトリル(167mg、0.536mmol)のDMF(3.5mL)中溶液に、アジ化ナトリウム(104mg、1.61mmol)および塩化アンモニウム(86mg、1.61mmol)を添加し、結果として得られた混合物を100度で終夜加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチルおよび水に投じた。水層を真空内で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→10/90)によって精製し、9mgの表題化合物(5%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 355, 357. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.74-8.73 (m, 2H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 4H), 4.62 (s, 2H).

【0769】

実施例39: 3-[ヒドロキシ(2-ナフチル)メチル]-5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(化合物205)の調製

【化190】



【0770】

ステップ1: エチル5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボキシレート

【0771】

エチル5-ブロモチオフェン-2-カルボキシレート(1.560g、6.65mmol)、ピリジン-4-ボロン酸(0.98g、7.98mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(768mg、0.665mmol)および炭酸セシウム(6.50g、19.9mmol)の混合物(1,4-ジオキサン(20mL)および水(3.35mL)中)を攪拌し、窒素の雰囲気下で100 °Cで終夜加熱した。反応物は透明な淡いオレンジ色であり、フラスコの底に少量の第2の液相を含んでいた。アリ

コートを取って、水へクエンチし、酢酸エチルで抽出した。シリカゲル（１：１ ＤＣＭ：ヘキサン）でのＴＬＣは、出発物質がすべて消費されたことを示した。Ｒｆ約０．４に主要な新しい生成物が見られた。反応物を室温に冷却し、次いで攪拌している水にクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、オフホワイト色の固体として粗生成物が残った。粗生成物を最小限のＤＣＭに溶解し、次いでカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（１００％ＤＣＭから５０％酢酸エチルの勾配）で精製し、白色固体として生成物１．０２ｇ（６６％の収率）が得られた。ＬＣ／ＭＳ（ＦＡ）ＥＳ＋ ２３４．¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ ８．６８ - ８．６０（ｍ， ２Ｈ）， ７．９１ - ７．８３（ｍ， ２Ｈ）， ７．７８ - ７．７１（ｍ， ２Ｈ）， ４．３７ - ４．２７（ｄ， $J=7.1$ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３５ - １．２７（ｔ， $J=7.1$ Ｈｚ， ３Ｈ）．

10

【０７７２】

ステップ２：エチル３－［ヒドロキシ（２－ナフチル）メチル］－５－ピリジン－４－イルチオフエン－２－カルボキシラート

【０７７３】

攪拌棒およびセプタムを装備した、乾燥し窒素で洗い流したフラスコに、テトラヒドロフラン中の２，２，６，６－テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド・塩化リチウム（１．０Ｍ、１．２１ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を装填した。そのフラスコを－２５℃に冷却し、エチル５－ピリジン－４－イルチオフエン－２－カルボキシラート（０．２５７ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン中（１．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）溶液を攪拌しながら滴下添加した。結果として得られた暗い赤みがかったオレンジ色の溶液を－２５℃で３０分間攪拌した。次いで２－ナフタレンカルボキサリデヒド（０．１７２ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を滴下添加し（１．５ｍＬのＴＨＦ中の溶液として）、反応混合物は紫色になった。反応物を５分間－２５℃で攪拌し、次いで冷却浴を除去し、攪拌しながら室温に反応物を暖めた。アリコート反応物から取り出し、ＮＨ４Ｃｌ飽和溶液へクエンチし、次に酢酸エチルで抽出した。この抽出物のＬＣ／ＭＳは、出発物質がすべて消費されており、主要なピークが、所望の生成物に対して正しい質量を有していることを示した。その反応物を、塩化アンモニウム飽和溶液（５ｍＬ）のゆっくりした滴下によってクエンチした。結果として得られた黄～オレンジ色の混合物を分液漏斗に移し、水および酢酸エチルでさらに希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、油状物としてオレンジ色の粗生成物が残った。これを最小限のジクロロメタンに溶解し、次いで、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（１００％のＤＣＭから酢酸エチル中５％ＭｅＯＨの勾配）で精製し、白色の発泡体として生成物を２１０ｍｇ（４９％の収率）が得られた。ＬＣ／ＭＳ（ＦＡ）ＥＳ＋ ３９０．¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ）δ ８．６３ - ８．５８（ｄｄ， $J=4.6$ ， １．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ８．０４ - ８．００（ｓ， １Ｈ）， ８．００ - ７．９６（ｓ， １Ｈ）， ７．８７ - ７．８１（ｄ， $J=8.7$ Ｈｚ， ３Ｈ）， ７．７６ - ７．７１（ｄｄ， $J=4.6$ ， １．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．６２ - ７．５８（ｄ， $J=1.6$ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５０ - ７．４５（ｔ， $J=3.0$ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．７４ - ６．６９（ｄ， $J=4.2$ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．３３ - ６．２８（ｄ， $J=4.2$ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３７ - ４．３１（ｄｄ， $J=7.1$ ， ４．３ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．３５ - １．２７（ｔ， $J=7.1$ Ｈｚ， ３Ｈ）．

20

30

40

【０７７４】

ステップ３：３－［ヒドロキシ（２－ナフチル）メチル］－５－ピリジン－４－イルチオフエン－２－カルボン酸（化合物２０５）

【０７７５】

エチル３－［ヒドロキシ（２－ナフチル）メチル］－５－ピリジン－４－イルチオフエン－２－カルボキシラート（７０．０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）を、攪拌棒を装備した

50

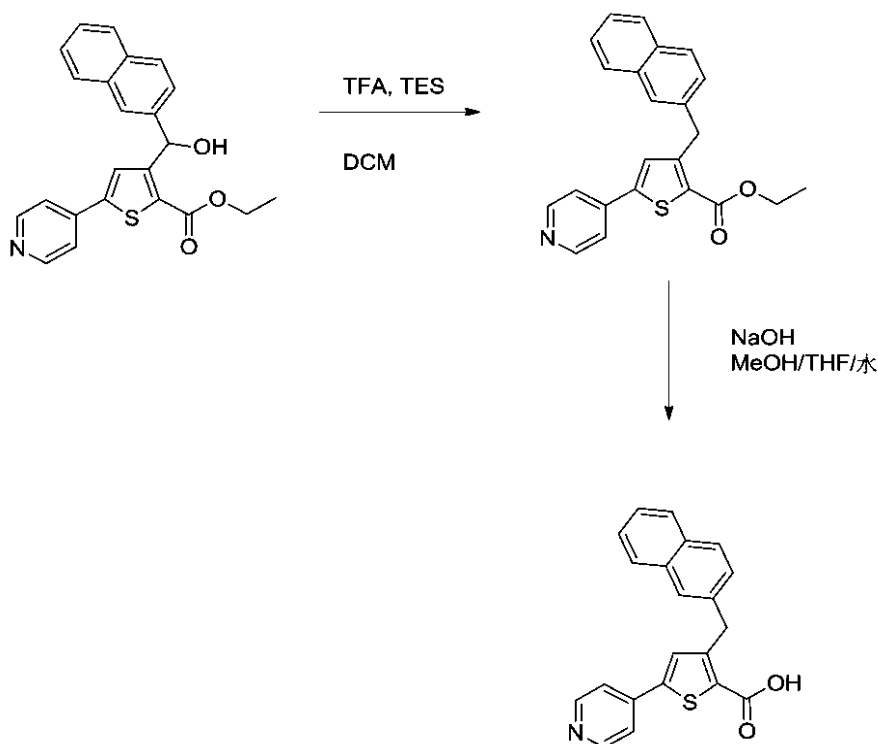
丸底フラスコに装入した。テトラヒドロフラン（2.00 mL）、メタノール（1.00 mL）、および水（1.50 mL）を攪拌しながら添加し、固体はすべて溶解した。水酸化ナトリウム（1.0 M、1.50 mL、1.50 mmol）を一度に添加し、結果として得られた溶液を、窒素の雰囲気下に終夜攪拌し、透明な淡黄色の溶液が得られた。反応物を水へクエンチし、混合物の pH を重炭酸ナトリウム溶液で約 6 ~ 6.5 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を合わせ、次いで、回転蒸発させ、淡黄色の固体として粗生成物が残った。粗生成物を HPLC によって精製し、薄黄色の粉末として 9 mg（14% の収率）の生成物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 362. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 - 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.98 - 7.94 (s, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 4H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (s, 1H).

10

【0776】

実施例 40：3-（2-ナフチルメチル）-5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸（化合物 210）の調製

【化 191】



20

30

【0777】

ステップ 1：エチル 5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボキシレート

40

【0778】

エチル 3-〔ヒドロキシ（2-ナフチル）メチル〕-5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボキシレート（118.0 mg、0.3030 mmol）、塩化メチレン（2.4 mL）、トリフルオロ酢酸（140.0 μL、1.818 mmol）およびトリエチルシラン（84.7 μL、0.530 mmol）を、攪拌棒を装備した丸底フラスコ内で合わせた。この反応物を窒素の雰囲気下で室温で終夜攪拌した。アリコートを取り、水へクエンチし、炭酸ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。TLC 分析（2：1 酢酸エチル：DCM）は、出発エステルがわずかに高 R_f の生成物に約 50% 変換されたことを示した。追加のトリフルオロ酢酸（300 μL、4 mmol）、およびトリエチルシラン（200 μL、1 mmol）を添加し、この反応物を窒素の雰囲気下

50

で室温でさらに4時間攪拌した。LCMS分析は、少量のSMの残存と共に、生成物に対して正しいES+を有する1つの主要なピークを示した。この反応物を水へクエンチし、塩基性化し、酢酸エチルへ抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、油状物として粗生成物が残った。粗生成物を最小限のDCMに溶解し、次いでカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル(100%DCMから50%酢酸エチルの勾配)で精製し、白色固体として生成物を86mg(76%の収率)が得られた。LC/MS (FA) ES+ 374. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 4H), 7.80 - 7.75 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 4.57 - 4.49 (s, 2H), 4.39 - 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H).

10

【0779】

ステップ2: 3-(2-ナフチルメチル)-5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(化合物210)

【0780】

エチル 3-(2-ナフチルメチル)-5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-カルボキシレート(80.0mg、0.214mmol)を攪拌棒を装備した丸底フラスコに装入した。メタノール(3mL、70mmol)およびテトラヒドロフラン(3mL、40mmol)、続いて水(2mL、100mmol)を添加した。結果として得られた溶液を攪拌し、水中の水酸化リチウム(1.0M、0.643mL、0.643mmol)を添加した。フラスコを密封し、室温で終夜攪拌した。アリコートのLCMSは、出発物質がすべて消費され、所望の生成物に対して正しい質量を有する単一の生成物が得られたことを示した。攪拌している反応物に、約30mLの水および数mLの食塩水を添加した。この混合物を攪拌し、約pH1に1NのHClで酸性化した。ゼラチン状沈澱を形成した。混合物を急速に攪拌し、ジエチルエーテル(10mL)を添加した。一沈殿物はさらに粒状になり、有機層にほとんど懸濁した。クエンチ混合物を約30分間室温で攪拌し、次いで固体はフリット漏斗で収集し、水、次いでジエチルエーテルでよく洗浄し、次いで、真空内で乾燥し、白色の粉末として生成物60mg(81%の収率)が得られた。LC/MS (FA) ES+ 346. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.62 - 13.20 (s, 1H), 8.63 - 8.52 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.80 - 7.72 (d, J=3.0 Hz, 2H), 7.70 - 7.63 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 4.57 - 4.48 (s, 2H)。

20

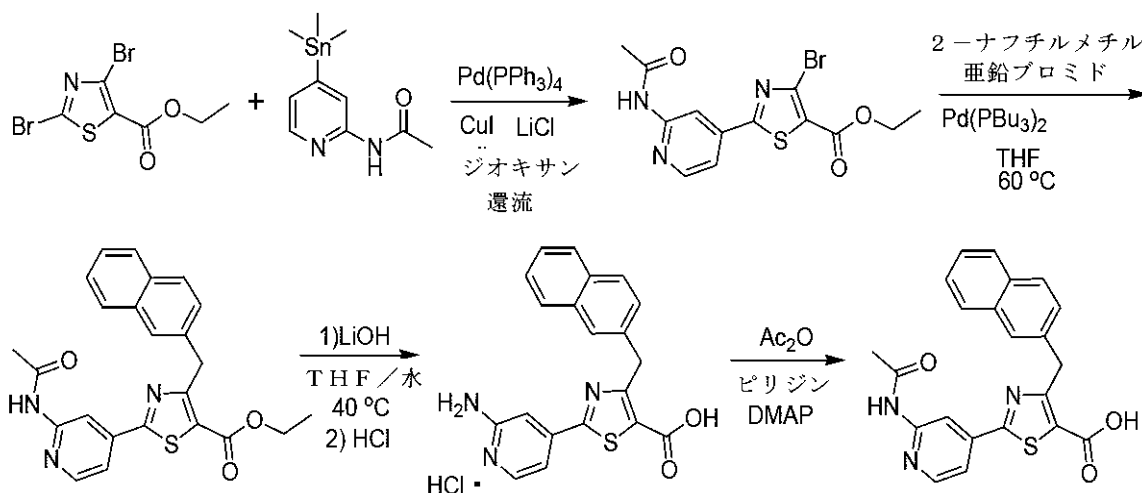
30

【0781】

実施例41: 2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボン酸(化合物177)の合成

【0782】

【化 1 9 2】



10

【0 7 8 3】

ステップ1、2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-ブロモチアゾール-5-カルボキシラートエチルの調製

【0 7 8 4】

エチル 2, 4-ジブロモチアゾール-5-カルボキシラート (0.500 g、1.59 mmol)、N-(4-(トリメチルスタニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド (0.569 g、1.90 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (91.7 mg、0.0794 mmol)、ヨウ化銅(I) (90.7 mg、0.476 mmol)、および塩化リチウム (202 mg、4.76 mmol) のジオキサン (29.1 mL) 中混合物を、窒素で脱気し、1時間加熱還流した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=0/100→50/50) によって精製し、312 mg の表題化合物が得られた (44% の収率)。LC/MS (FA) ES+ 370, 372. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.25 (bs, 1H), 7.68 (dd, 1H, J=5.2, 1.6 Hz), 4.41 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.2 Hz).

30

【0 7 8 5】

ステップ2、2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボキシラートエチルの調製

【0 7 8 6】

窒素下のエチル 2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-ブロモチアゾール-5-カルボキシラート (190 mg、0.510 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (65.6 mg、0.128 mmol) の混合物に、2-ナフチル*napthylメチル亜鉛ブロミドのTHF中0.500 M溶液 (3.60 mL、1.80 mmol) を添加した。この反応物を室温で5分間、次いで60度で1時間攪拌した。ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (60.0 mg、0.117 mmol) の追加分、続いてTHF中の2-ナフチル(napthyl)メチル亜鉛ブロミドの0.500 M溶液 (3.00 mL、1.50 mmol) の追加分を添加し、この反応物を60度でさらに45分間加熱した。この反応物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=0/100→100/0) によって精製し、100 mg の表題化合物が得られた (40% の収率)。LC/MS (FA) E

40

50

S + 432.

【0787】

ステップ3、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボン酸HCl塩の調製

【0788】

エチル2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボキシラート(100mg、0.232mmol)のTHF(2.00mL)中混合物に、1.0MのLiOH水溶液(2.32mL、2.32mmol)を添加し、結果として得られた混合物を40度で3日間加熱した。混合物を1NのHClで酸性化し、結果として得られた沈殿物は濾過し、乾燥し、85mgの粗のHCl塩(100%の収率)が得られた。これは、次のステップでそのまま使用した。LC/MS(FA)ES+ 362.

ステップ4、2-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボン酸の調製

(2-アミノピリジン-4-イル)-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-カルボン酸HCl塩(85.0mg、0.214mmol)の溶液(無水酢酸(1.15mL、12.2mmol)およびピリジン(0.300mL、3.71mmol)中)に、DMAP(0.30mg、0.0024mmol)を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜攪拌した。反応物を真空内で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→40/60)によって精製し、20mgの表題化合物(23%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 404. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.84(bs, 1H), 10.71(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.86-7.82(m, 3H), 7.76(s, 1H), 7.57(dd, 1H, J=5.2, 1.2 Hz), 7.49-7.42(m, 3H), 4.70(s, 2H), 2.10(s, 3H).

【0789】

以下の分析法を下記の実施例に使用した:

【0790】

LCMSスペクトルを Hewlett-Packard HP1100でPhenomenex Luna 5 μm C18 50 x 4.6 mmカラムで以下の勾配を使用して行った。

ーギ酸法(FA): 水中0.1%ギ酸を0から100パーセント含有するアセトニトリル(2.5ml/分、3分の運転)。

ー酢酸アンモニウム法(AA): 水中10mM酢酸アンモニウムを0から100パーセント含有するアセトニトリル(2.5ml/分、3分の運転)。

【0791】

キラル異性体は、キラルHPLCを使用してChiralpak IC 250 x 25 mm 5ミクロンのカラムで 移動*mobile相としてヘキサン/エタノール/ジエチルアミンまたはヘキサン/イソプロピルアルコール/エタノール/ジエチルアミンを使用して分離した。分離した異性体の絶対配置は不明であり、構造は任意に割当てた。

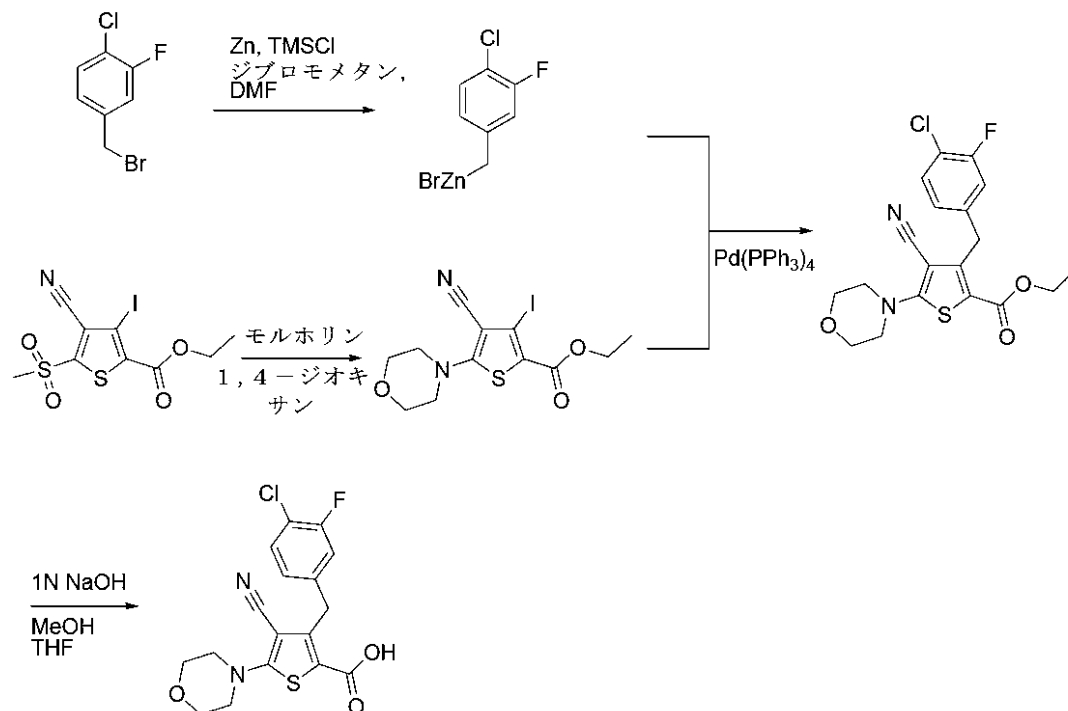
【0792】

内標準としてテトラメチルシランを用い、5mmのQNPプローブを装備した300 MHz Bruker Avance スペクトロメーター、および5mmのQNPプローブを装備した400 MHz Bruker Avance II スペクトロメーターを測定のために使用して、NMRスペクトルをプロトンNMRによって示す。δ値はppmで表す。

【0793】

実施例42: 3-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフエン-2-カルボン酸(化合物94)の合成

【化 1 9 3】



10

20

【0 7 9 4】

ステップ1：エチル4-シアノ-3-ヨード-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート

【0 7 9 5】

エチル4-シアノ-3-ヨード-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート (17.20 g、44.65 mmol、国際公開第2009154741号にあるように調製した) を含有する500 mLのRBFに無水1,4-ジオキサン (172.0 mL、2204 mmol) を添加した。結果として得られた懸濁液に、モルホリン (8.177 mL、93.77 mmol) を添加した。還流凝縮器を付け、ピンク/オレンジ色の不均一懸濁液を90℃の浴温度に加熱し、攪拌した。加熱を始めてまもなく、反応混合物は鮮紅色の均質な溶液になった。反応物を90℃で16時間攪拌した。次いで、この反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈した。混合物を濾過し、固体は40℃で5日間真空内で乾燥し、エチル4-シアノ-3-ヨード-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート (14.3 g、82%の収率) が得られた。LCMS : (FA) ES+ 393; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.24 (q, J = 7.1, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1, 3H)。

30

【0 7 9 6】

ステップ2：エチル3-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート

【0 7 9 7】

火炎乾燥シンチレーションバイアル内で、亜鉛 (0.0998 g、1.53 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.36 mL、17.6 mmol) 中懸濁液に、1,2-ジブロモエタン (0.003279 mL、0.03805 mmol) およびクロトリメチルシラン (0.004830 mL、0.03805 mmol) を添加した。15分間室温で攪拌し、この時点で3-フルオロ-4-クロロベンジルブロミド (0.341 g、1.53 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.36 mL、17.6 mmol) 中溶液を添加した。結果として得られた懸濁液を室温で16時間攪拌した。エチル4

40

50

ーシアノー3ーヨードー5ーモルホリンー4ーイルチオフェンー2ーカルボキシラート（199mg、0.507mmol）およびビス（トリートーブチルホスフィン）パラジウム（0）（12.96mg、0.02537mmol）を含有するシンチレーションバイアルを、真空によってパージシアルゴンで再充填した。これに、上からの有機亜鉛溶液を添加し、結果として得られた溶液を45℃で6時間攪拌し、この時点で、LC/MSは、所望の生成物を表す質量を有する単一の新規ピークへの変換が完了したことを示した。反応混合物を飽和NaHCO₃（水性、10mL）および水（10mL）を含有する分液漏斗に移し、次に、EtOAc（40mL）で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc 2×30mLで抽出した。合わせた有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、褐色の油状物として粗のエチル3-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラートが得られた。これはさらなる精製をせず使用した。LCMS：（FA）ES+ 409、411

10

【0798】

ステップ3：3-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸（化合物94）

【0799】

エチル3-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラートのテトラヒドロフラン（5.64mL、69.6mmol）中溶液に、メタノール（2.5mL、62mmol）および水中の1M水酸化ナトリウム（4.23mL、4.23mmol）を添加し、結果として得られた懸濁液を室温で攪拌した。この反応物を室温で16時間攪拌した。次いで、揮発分を真空内で除去し、残渣をEtOAc（30mL）で希釈した。次いで、混合物を1NのHCl（5.0mL）および水（10mL）を含有する分液漏斗に移し、この時、水層のpHは約2.0と測定された。層を分離し、水層をEtOAc 3×20mLで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。結果として得られた残渣をセライトに吸着させ、結果として得られた固体は乾燥装填（dry load）カートリッジに装入し、カラムクロマトグラフィー（勾配溶離、0～5%のMeOH：CH₂Cl₂）によって精製し、白色固体（0.128g、収率66.3%）として3-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸（94）が得られた。LCMS：（FA）ES+ 381, 383; ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 13.25（s, 1H）, 7.52（dd, J = 8.1, 8.1, 1H）, 7.22（dd, J = 1.9, 10.5, 1H）, 7.05（dd, J = 1.5, 8.3, 1H）, 4.31（s, 2H）, 3.80 - 3.65（dd, J = 4.5, 5.2, 4H）, 3.59 - 3.47（dd, J = 4.5, 5.2, 4H）。

20

30

【0800】

下表の化合物を、実施例42の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表 2 2 - 1】

9 6	LC / MS : (FA) ES - 3 9 5 , 3 9 7
9 7	LC / MS : (AA) ES + 3 4 7
1 0 2	LC / MS : (FA) ES - 4 1 1
1 0 5	LC / MS : (AA) ES + 3 5 9
1 0 6	LC / MS : (FA) ES - 4 0 5 , 4 0 7
1 0 7	LC / MS : (FA) ES - 3 8 1
1 0 8	LC / MS : (FA) ES + 3 9 3 , 3 9 5
1 1 2	LC / MS : (FA) ES + 3 7 9
1 1 5	LC / MS : (FA) ES + 3 5 4

10

【表 2 2 - 2】

1 1 6	LC / MS : (FA) ES + 3 6 3
1 1 7	LC / MS : (FA) ES - 3 9 1 , 3 9 3
1 2 2	LC / MS : (FA) ES - 3 9 1 , 3 9 3
1 2 3	LC / MS : (FA) ES + 3 8 1
1 2 4	LC / MS : (FA) ES - 3 9 5 , 3 9 7
1 2 5	LC / MS : (FA) ES + 3 9 3 , 3 9 5
1 2 6	LC / MS : (FA) ES - 3 9 7 , 3 9 9
1 2 7	LC / MS : (FA) ES - 4 0 9 , 4 1 1
3 0 0	LC / MS : (FA) ES - 3 9 7

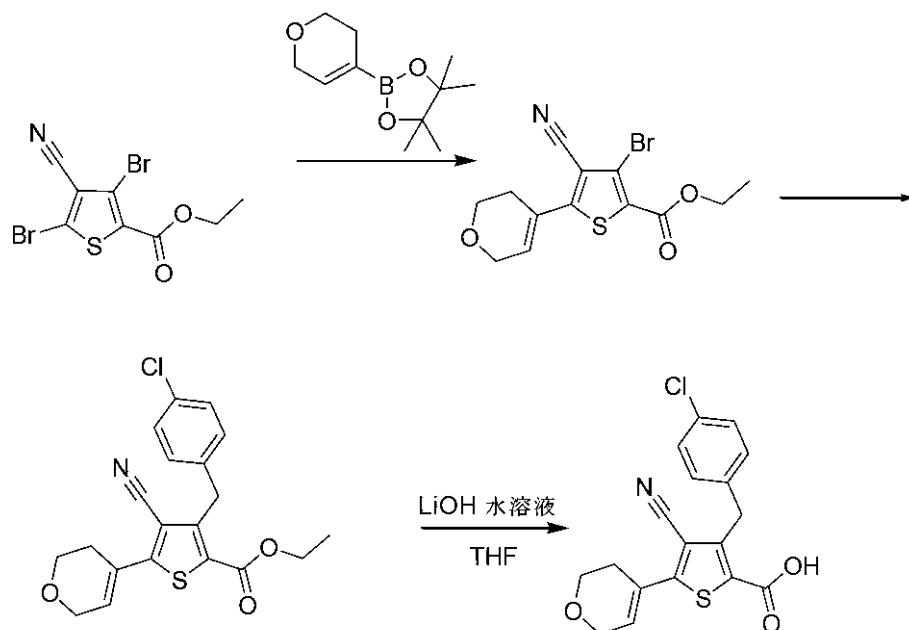
20

30

【0 8 0 1】

実施例 4 3 : 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - シアノ - 5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 9 5) の合成

【化 194】



10

20

【0802】

ステップ1：エチル 3-ブロモ-4-シアノ-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート

【0803】

エチル 3,5-ジブロモ-4-シアノチオフェン-2-カルボキシレート (300.0 mg、0.8849 mmol、MPI 10-008 P1M中でのように調製した)、および 3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル (204 mg、0.973 mmol) の懸濁液 (1,4-ジオキサン (8.98 mL、115 mmol) および水 (0.925 mL、51.3 mmol) 中) を含むマイクロ波バイアルに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (102 mg、0.0885 mmol) および炭酸セシウム (865 mg、2.65 mmol) を添加した。バイアルを密封し、アルゴンを10分間通して泡立たせることにより脱気し、次に、攪拌しながら100℃で24時間加熱した。次いで、この反応物を室温に冷却し、EtOAcおよび水の間で分配した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、DCM中の溶液としてカラムクロマトグラフィー(40 gのカラム、勾配溶離0から25%のEtOAc/ヘキサン)に供し、白色固体(183 mg、収率63%)としてエチル 3-ブロモ-4-シアノ-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレートが得られた。LCMS: (FA) ES+ 342, 344; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.86 - 6.79 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 5.4, 5.4, 2H), 2.53 (ddd, J = 2.1, 4.9, 10.0, 2H), 1.30 (dd, J = 7.1, 7.1, 3H).

30

40

【0804】

ステップ2：エチル 3-(4-クロロベンジル)-4-シアノ-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート

【0805】

密封できる反応バイアル内で、エチル中、3-ブロモ-4-シアノ-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート (180.0 mg、0.5260 mmol) および攪拌子(stir pea)を、トルエンで3回共沸さ

50

せ、高真空下に終夜乾燥した。バイアルにビス（トリートーブチルホスフィン）パラジウム（0）（26.88mg、0.05260mmol）を添加した。バイアルを排気し、次に、2回アルゴンで再充填し、その時に、4-クロロベンジル亜鉛クロリドをテトラヒドロフラン（3.682mL、1.841mmol）中の0.50M溶液として注射器によって添加した。この反応物を攪拌しながら60℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次に、EtOAcおよびNH₄Cl飽和水溶液で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、層は分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、セライトのパッドに通して濾過し、真空内で濃縮して、黄色の油状物が得られた。残渣をDCMに溶解し、40gのISCOカラム（勾配溶離：0～25%のEtOAc／ヘキサン）に装填し、黄色の固体としてエチル3-（4-クロロベン

10

【0806】

ステップ3：3-（4-クロロベンジル）-4-シアノ-5-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオフェン-2-カルボン酸（化合物95）。

20

【0807】

エチル3-（4-クロロベンジル）-4-シアノ-5-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオフェン-2-カルボキシレート（43.0mg、0.1111mmol）を含有する丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（1.23mL、15.2mmol）、水酸化ナトリウム（水中の1.0N、0.925mL、0.925mmol）およびメタノール（0.617mL、15.2mmol）を添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。反応を水（2mL）中の1NのHClの添加によってクエンチし、次いでEtOAcで希釈し、分液漏斗に移した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、セライト（10mL）に吸着させた。カラムクロマトグラフィー（40gISCOカラム、勾配溶離0～8%のMeOH／DCM）によって、白色固体として3-（4-クロロベンジル）-4-シアノ-5-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チオフェン-2-カルボン酸（95）（25mg、63%）が得られた。LC/MS：（FA）ES-358, 360；¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 14.04（br s, 1H）, 7.33（d, J=8.5, 2H）, 7.26（d, J=8.5, 2H）, 6.64（s, 1H）, 4.43（s, 2H）, 4.24（d, J=2.9, 2H）, 3.79（dd, J=5.4, 5.4, 2H）, 3.32（br s, 2H）。

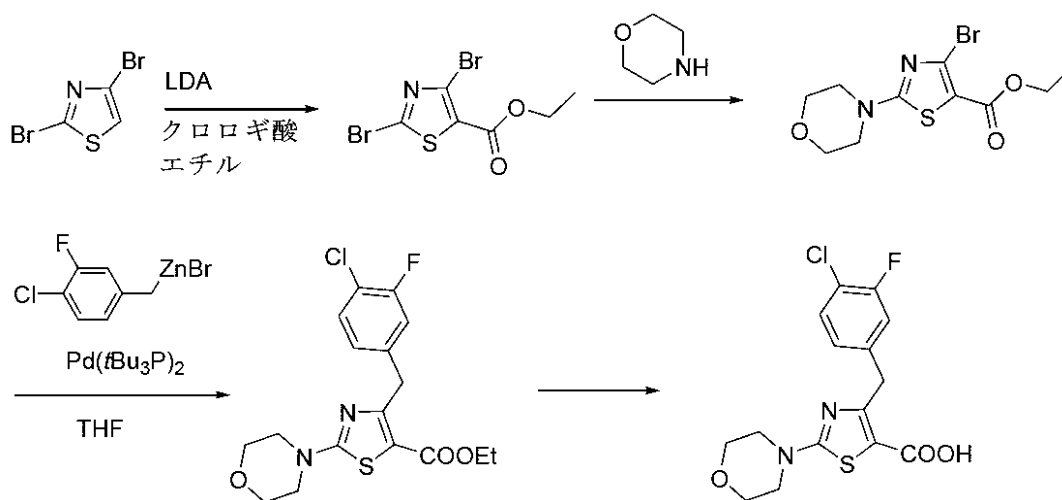
30

【0808】

実施例44：4-（4-クロロ-3-フルオロベンジル）-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物118）の合成

40

【化 195】



10

【0809】

ステップ1：エチル 2，4-ジブロモ-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0810】

セプタムを装備した 50 mL 2 首 RBF 内で、アルゴンの雰囲気下の N，N-ジイソプロピルアミン (0.04374 g、0.4322 mmol) のテトラヒドロフラン (1.33 mL、16.4 mmol) 中溶液を -78℃ に冷却し、この時点で n-ブチルリチウム (ヘキサン中の 2.50 M、0.1647 mL、0.4116 mmol) を滴下添加し、結果として得られた溶液を -78℃ で 30 分間攪拌した。上記溶液に、-78℃ の 2，4-ジブロモチアゾール (0.100 g、0.412 mmol) のテトラヒドロフラン (1.33 mL、16.4 mmol) 中溶液を滴下添加し、この溶液を -78℃ で 30 分間攪拌した。次に、クロロギ酸エチル (0.07872 mL、0.8233 mmol) を -78℃ で滴下添加し、混合物を 30 分間攪拌した。反応物を水 (20 mL) の添加によってクエンチし、層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g の Analogix カラム、勾配溶離、ヘキサン中の 5% から 10% の EtOAc) によって精製し、エチル 2，4-ジブロモ-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート (60 mg、収率 46%) が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 314, 316, 318; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (q, J = 7.1, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 3H).

20

30

【0811】

ステップ2：エチル 4-ブロモ-2-モルホリン-4-イル-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0812】

密封できる反応物容器内で、エチル 2，4-ジブロモ-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート (2.90 g、9.21 mmol、国際公開第 2005026149 号でのように調製した) および炭酸セシウム (9.00 g、27.6 mmol) のテトラヒドロフラン (24.3 mL、299 mmol) 中懸濁液に、モルホリン (0.883 mL、10.1 mmol) を添加し、この時点で容器を密封し、混合物を攪拌しながら 4 時間 90℃ で加熱した。反応混合物を EtOAc および水で希釈し、分液漏斗に移した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (勾配溶離、ヘキサン中の 0 から 50% の EA) に供し、白色固体としてエチル 4-ブロモ-2-モルホリン-4-イル-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート (2.4 g、収率 81%) が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 32

40

50

1, 323; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (dd, $J=7.1, 7.1$, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 1.34 (dd, $J=7.1, 7.1$, 3H).

【0813】

ステップ3：エチル-4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0814】

50 mLの火炎乾燥丸底フラスコ内で、亜鉛(0.183 g、0.00280 mol)、クロトリメチルシラン(8.9 μL 、0.000070 mol)および1, 2-ジブromoエタン(6.0 μL 、0.000070 mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL、0.031 mol)中懸濁液を15分間攪拌した。これに3-フルオロ-4-クロロベンジルブロミド(0.626 g、0.00280 mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(4.8 mL、0.062 mol)中溶液を添加し、結果として得られた懸濁液は室温で終夜攪拌した。エチル4-ブromo-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート(0.300 g、0.000934 mol)およびビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(36 mg、0.000070 mol)を含有する火炎乾燥50 mL丸底フラスコに、上からの有機亜鉛溶液を添加し、反応物を攪拌しながら60°Cで60分間加熱した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、水(10 mL)およびEtOAc(40 mL)を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水層をEtOAc 2×30 mLで抽出した。合わせた有機層を塩水で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。結果として得られた残渣をDCMに溶解し、シリカゲルに吸着させ、カラムクロマトグラフィ(24グラムのIscoカラム、勾配溶離、0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、エチル4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート(245 mg、収率68.2%)が得られた。

【0815】

ステップ4：4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物118)

【0816】

50 mL丸底フラスコ内で、エチル4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート(0.245 g、0.000637 mol)、テトラヒドロフラン(5.49 mL、0.0677 mol)、および水酸化リチウム(水中の2.0 M、3.18 mL、0.00637 mol)の溶液を合わせた。混合物を攪拌しながら2日間80°Cで加熱し、次に、室温に冷却した、水で希釈した。次いで、反応混合物を1 NのHClの添加によってpH5に注意深く調節し、EtOAc(40 mL)を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水層をEtOAc 2×30 mLで抽出した。合わせた有機層を塩水で1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、白色固体が得られた。これは、DCMに溶解し、シリカゲルに吸着させた。次いで、カラムクロマトグラフィ(4 gのカラム、勾配溶離：DCM中の0~20%のMeOH)によって、4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(118)(31 mg、14%)が得られた。LC/MS：(FA) ES+ 357, 359; ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8.1, 1\text{H}$), 7.24 (dd, $J=1.9, 10.5$, 1H), 7.08 (dd, $J=1.5, 8.3$, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 4H)。

【0817】

下表の化合物を、実施例44の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表 2 3】

9 1	LC / MS : (FA) ES + 3 3 9
9 3	LC / MS : (FA) ES + 3 3 0
9 8	LC / MS : (FA) ES + 3 5 5
1 0 1	LC / MS : (FA) ES + 3 5 7 , 3 5 9
1 0 3	LC / MS : (FA) ES + 3 3 5
1 0 4	LC / MS : (FA) ES + 3 7 3 , 3 7 5 , 3 7 7
1 0 9	LC / MS : (FA) ES + 3 8 9
1 1 1	LC / MS : (FA) ES + 3 7 3
1 1 4	LC / MS : (FA) ES + 3 7 3 , 3 7 5 , 3 7 7
1 1 9	LC / MS : (FA) ES + 3 2 3
1 2 0	LC / MS : (FA) ES + 3 6 9 , 3 7 1

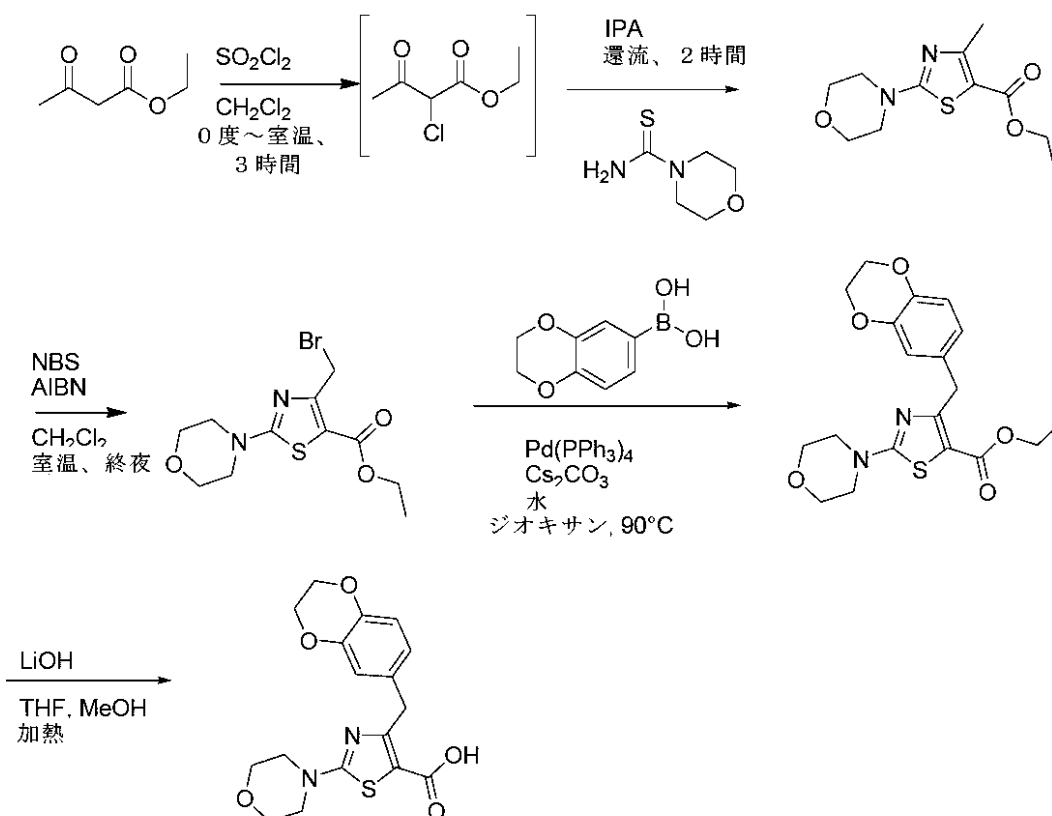
10

20

【0 8 1 8】

実施例 4 5 : 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 6 - イルメチル)
- 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 1 1 0)
の合成

【化 1 9 6】



30

40

50

【0819】

ステップ1：ブタン酸、2-クロロ-3-オキソ-、エチルエステル

【0820】

500 mL 丸底フラスコ内で、3-オキソブタン酸エチルエステル (7.69 mL、60.3 mmol) の塩化メチレン (150 mL、2300 mmol) 中溶液に 0℃ で塩化スルフリル (6.30 mL、77.8 mmol) を徐々に添加した。この混合物を3時間攪拌し、次に、飽和 NaHCO₃ でクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。有機層を塩水で1度洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、ブタン酸、2-クロロ-3-オキソ-、エチルエステルが得られた。これはさらなる精製をせずすぐに使用した。

10

【0821】

ステップ2：エチル4-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0822】

100 mL 丸底フラスコ内で、ブタン酸、2-クロロ-3-オキソ-、エチルエステル (11.2 g、68.4 mmol) のイソプロピルアルコール (250 mL、3300 mmol) 中溶液に、モルホリン-4-カルボチオ酸アミド (10.0 g、68.4 mmol) を添加した。この混合物を1時間還流して攪拌し、次に、室温で3日間攪拌した。揮発分を真空内で除去し、結果として得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。粗生成物を DCM に溶解し、シリカゲルに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (120 g の Isco カラム、勾配溶離、0~100% の EtOAc/ヘキサン) によって精製し、エチル4-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート (14.51 g、2ステップで82% の収率) が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 257, 259; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (dd, J=7.1, 7.1, 2H), 3.87 - 3.67 (m, 4H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.33 (dd, J=7.1, 7.1, 3H).

20

30

【0823】

ステップ3：エチル4-(ブロモメチル)-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0824】

エチル-4-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート (14.50 g、56.57 mmol) の塩化メチレン (400 mL、6000 mmol) 中溶液を含有する丸底フラスコに、N-ブロモスクシンイミド (10.07 g、56.57 mmol) および 2,2'-アゾビス-イソブチロニトリル (464 mg、2.83 mmol) を添加した。この混合物を還流しながら終夜攪拌した。反応物を10%の水性亜硫酸水素ナトリウム (水200 mL中の20 g) の添加によってクエンチし、20分間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離し、水層を DCM で2回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。結果として得られた残渣を DCM に溶解し、シリカゲルに吸着させた。カラムクロマトグラフィー (220 g の Isco カラム、勾配溶離、1:1 DCM:ヘキサン中の0~10% の EtOAc) によって精製し、エチル4-(ブロモメチル)-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート (13.5 g、収率71.1%) が得られた。LC/MS: (FA) ES+ 335, 337; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (s, 2H), 4.30 (dd, J=7.1, 7.1, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 3.62 - 3.49 (m, 4H), 1.35 (dd, J=7.1, 7.1, 3H).

40

50

【0825】

ステップ4：エチル4-（2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0826】

エチル4-（プロモメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート（109.4mg、0.326mmol）、1，4-ベンゾジオキサン-6-ボロン酸（91.0mg、0.506mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（43.0mg、0.0372mmol）、炭酸セシウム（430mg、1.3mmol）、1，4-ジオキサン（2.19mL、28.0mmol）および水（43.8μL、2.43mmol）を攪拌棒を装備したバイアル内で合わせた。バイアルを密封し、雰囲気は窒素と置き換えた。バイアルを1分間超音波で処理し、次いで、1時間攪拌しながら90℃（加熱ブロック温度）で加熱した。反応物を室温に冷却し、バイアルは開放し、中味は攪拌している塩水へクエンチした。クエンチ混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチルで2度抽出した。この抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、オレンジ色の油状物が残った。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離：0/100から100/0の酢酸エチル/ヘキサン）によって精製し、白色の粉末としてエチル4-（2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート（60mg、47%の収率）が得られた。LC/MS（FA）ES+ 391；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ：6.67-6.74（m，3H），4.20（q，2H，J=7.1 Hz），4.17（s，4H），4.07（s，2H），3.69-3.65（m，4H），3.46-3.43（m，4H），1.24（t，3H，J=7.1 Hz）。

【0827】

ステップ5：4-（2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物110）

【0828】

エチル4-（2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボキシラート（58.0mg、0.000148mol）を攪拌棒を装備した50mLの丸底フラスコに装入した。メタノール（0.50mL、0.012mol）およびテトラヒドロフラン（2.25mL、0.0277mol）を添加し、この混合物を攪拌し透明な溶液が得られた。水酸化リチウムの水中溶液（2.0M、0.750mL、0.00150mol）を一度に添加し、薄黄色の溶液が得られた。これを窒素の雰囲気下で室温で15分間攪拌した。次いで、反応物を還流しながら2.5時間加熱し、室温に冷却し、水（約25mL）で希釈し、わずかに灰色の透明溶液が得られた。これは窒素の雰囲気下に室温で終夜攪拌した。攪拌している溶液に1NのHCl（約1.8mL）を徐々に添加し、pHを約3（pH紙）に下げると、白色の沈殿物が形成された。混合物を約15分間攪拌し、この時点で固体をフリット漏斗で収集し、水で洗浄し、漏斗上で窒素流の下、所内設置の真空（house vacuum）で数時間乾燥し、わずかに灰色の粉末として4-（2，3-ジヒドロ-1，4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボン酸（110）（45mg、84%の収率）が得られた。LC/MS（FA）ES+ 363；¹H NMR（300 MHz，DMSO）δ 12.65（s，1H），6.76 - 6.64（m，3H），4.17（s，4H），4.08（s，2H），3.77 - 3.61（m，4H），3.51 - 3.34（m，4H）。

【0829】

下表の化合物を、実施例45の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

9 9	L C / M S : (F A) E S + 3 5 7 , 3 5 9

【表 2 4 - 2】

1 2 8	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
2 8 6	L C / M S : (F A) E S + 3 6 1
2 8 8	L C / M S : (A A) E S + 3 8 5
2 8 9	L C / M S : (F A) E S + 3 7 6
2 9 0	L C / M S : (F A) E S + 3 9 1 , 3 9 3 , 3 9 5
2 9 2	L C / M S : (A A) E S + 3 5 6
2 9 9	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 0 2	L C / M S : (F A) E S + 3 5 8
3 0 3	L C / M S : (F A) E S + 4 3 9 , 4 4 1
3 1 0	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 1 4	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 1 8	L C / M S : (F A) E S + 3 9 8
3 1 9	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 2 5	L C / M S : (F A) E S + 3 8 0
3 2 8	L C / M S : (F A) E S + 3 4 4
3 3 5	L C / M S : (A A) E S + 3 8 5
3 3 8	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 3 9	L C / M S : (F A) E S + 3 6 5
3 4 0	L C / M S : (A A) E S + 3 7 3
3 4 1	L C / M S : (A A) E S + 3 4 5
3 4 4	L C / M S : (A A) E S + 3 5 6

10

20

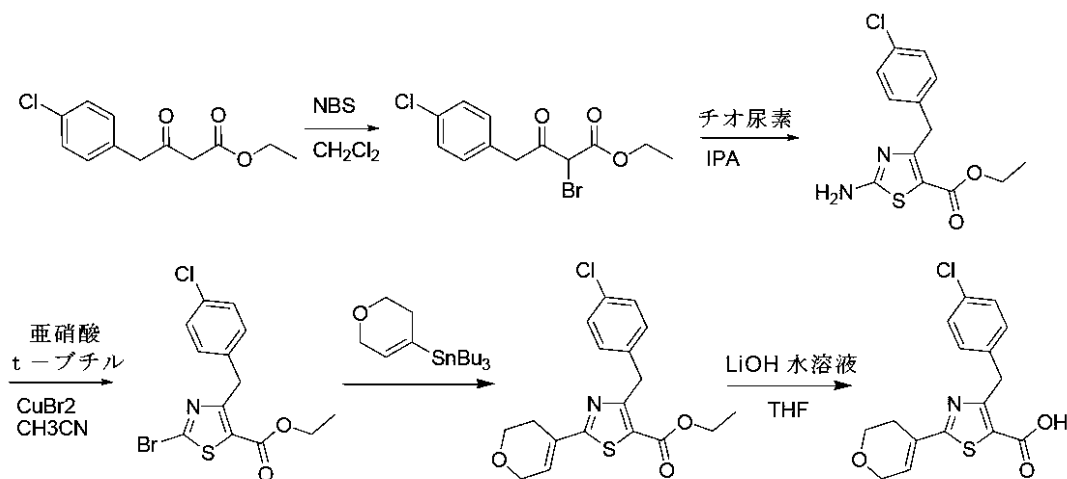
30

【0 8 3 0】

実施例 4 6 : 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 1 0 0) の合成

40

【化 1 9 7】



10

【0 8 3 1】

ステップ 1：エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【0 8 3 2】

20

250 mL 丸底フラスコ内で、エチル 4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート (4.04 g、16.8 mmol) の塩化メチレン (100 mL、2000 mmol) 中溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.13 g、17.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を NaHSO₃ の 10% 水溶液 (50 mL) の添加によってクエンチし、結果として得られた二相性混合物を 15 分間激しく攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、層は分離し、水層を CH₂Cl₂ (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ の飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、黄色の油状物としてエチル 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート (5.23 g、収率 97.5%) が得られた。これはさらなる精製をせず使用した。LC/MS (FA) ES-317、319、321。

30

【0 8 3 3】

ステップ 2：エチル 2-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【0 8 3 4】

100 mL 丸底フラスコ内で、エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート (990 mg、3.1 mmol) のイソプロピルアルコール (20 mL、300 mmol) 中溶液に、チオ尿素 (590 mg、7.8 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を 16 時間還流しながら攪拌した。その混合物を室温に冷却し、次に減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) に懸濁し、次に、NaHCO₃ の飽和水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄した。結果として得られた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、帯黄色の固体としてエチル 2-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (900 mg、収率 > 99%) が得られた。これをさらなる精製をせず使用した。LC/MS (FA) ES+ 297、299。

40

【0 8 3 5】

ステップ 3：エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【0 8 3 6】

250 mL 丸底フラスコ内で、エチル 2-アミノ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (786 mg、2.65 mmol) のアセトニト

50

リル (75 mL、1400 mmol) 中溶液に、臭化銅 (II) (963 mg、4.31 mmol) を添加した。この懸濁液を15分間室温で攪拌し、緑色の溶液が得られた。混合物に亜硝酸 *tert*-ブチル (0.630 mL、5.30 mmol) を添加し、次に反応物を攪拌しながら1.5時間70℃で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (80グラムのカラム、10%から50%の EtOAc/ヘキサンの勾配溶離) によって精製し、黄色のシロップとしてエチル 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (820 mg; 収率86%) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 360, 362, 364; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.34 (dd, J=7.1, 7.1, 2H), 1.36 (dd, J=7.1, 7.1, 3H).

10

【0837】

ステップ4: エチル-4-(4-クロロベンジル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【0838】

エチル 2-ブロモ-4-(4-クロロベンジル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (289 mg、0.802 mmol)、トリブチル (3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) スタンナン (332 mg、0.890 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (46.4 mg、0.0401 mmol)、塩化リチウム (1.20 E2 mg、2.82 mmol) およびヨウ化銅 (I) (45.8 mg、0.241 mmol) の乾燥1,4-ジオキサン (6.26 mL、80.2 mmol) 中混合物を4回真空によって脱気しアルゴンで再充填し、次いで、3時間アルゴン下に還流しながら加熱した。この混合物をセライトによって濾過し、DCM中10%の MeOH で洗浄した。揮発分を真空内で除去し、シリカゲルを添加しておいた DCM 溶液の濃縮により残渣をシリカゲルに吸着させた。カラムクロマトグラフィー (勾配溶離、ヘキサン中の0から20%の EA) によって、白色固体としてエチル-4-(4-クロロベンジル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (113 mg、38.9%) が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (q, J=6.9, 2H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 3.78 (t, J=5.4, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 1.27 (t, J=6.9 Hz, 3H).

20

30

【0839】

ステップ5: 4-(4-クロロベンジル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物100)

【0840】

攪拌棒を装備した丸底フラスコ内で、エチル 4-(4-クロロベンジル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (109 mg、0.300 mmol) の溶液 (テトラヒドロフラン (3.33 mL、41.1 mmol) およびメタノール (1.67 mL、41.1 mmol) 中) を水酸化リチウム (水中1.0M、2.40 mL、2.40 mmol) で処理した。この混合物を室温で終夜攪拌した。pHを1Nの HCl 水溶液の添加によって約3に調節し、次に反応物を EtOAc で希釈し、分液漏斗に移した。層を分離し、水層を EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (勾配溶離、DCM中の0から10%の MeOH) によって、白色の粉末として4-(4-クロロベンジル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (100) (53 mg、収率53%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 336; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.52 (bs, 1H), 7.35 - 7.31 (m,

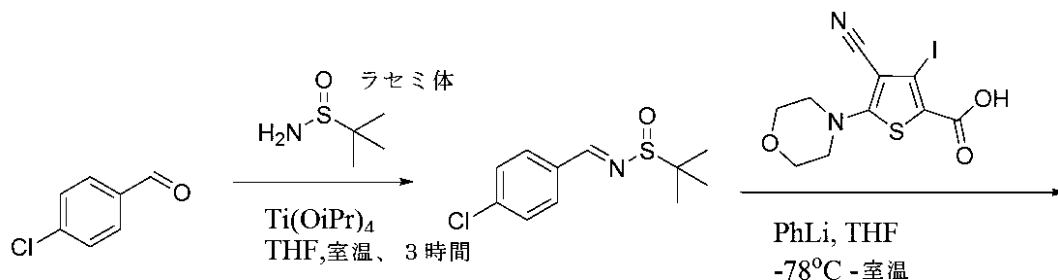
40

50

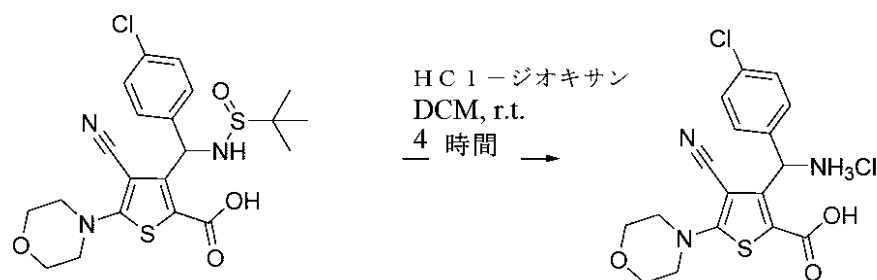
2 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 6.82 - 6.79 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.24 - 4.22 (m, 2 H), 3.77 (t, J = 5.4, 2 H), 2.50 - 2.45 (m, 2 H).

【0841】

実施例47：3-〔アミノ(4-クロロフェニル)メチル〕-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩(化合物113)の合成
【化198】



10



20

【0842】

ステップ1：N-〔(E)-(4-クロロフェニル)メチレン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0843】

窒素雰囲気下での4-クロロベンズアルデヒド(2.88g、20.5mmol)、(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド(1.40g、11.6mmol)、および(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド(1.40g、11.6mmol)の無水テトラヒドロフラン(30.0mL)中溶液に、チタネートライソプロポキシド(6.00mL、20.3mmol)を滴下添加した。その透明な溶液を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン(200mL)および水(2.0mL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。この懸濁液をセライトに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(勾配溶離：0~20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、N-〔(E)-(4-クロロフェニル)メチレン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(3.93g、収率78.7%)が得られた。LCMS：(FA)ES+ 244；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.78-7.80 (d, 2H, J = 8.53 Hz), 7.44-7.47 (d, 2H, J = 8.53 Hz), 1.26 (s, 9H).

30

40

【0844】

ステップ2：3-{〔(tert-ブチルスルフィニル)アミノ〕(4-クロロフェニル)メチル}-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸
【0845】

4-シアノ-3-ヨード-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(1.44g、3.96mmol、国際公開第2009/154741号でのように調製した

50

)を無水テトラヒドロフラン(80.0 mL、986 mmol)に懸濁し、窒素雰囲気下に10分間超音波で処理し、アセトンドライアイス浴で10分間冷却した。フェニルリチウム(*n*-ブチルエーテル中1.8 M、8.81 mL、15.9 mmol)を7分にわたって滴下添加した。この懸濁液を冷却しながら5分間攪拌し、その時点で、冷却浴を除去し、懸濁液を7分間冷却せずに攪拌した。反応混合物をアセトンドライアイス浴で10分間再冷却し、この時点で、N-[(E)-(4-クロロフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.91 g、11.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20.0 mL、246 mmol)中溶液を8分にわたり滴下添加し、混合物を冷却しながら30分間攪拌した。この混合物をメタノール(5.0 mL、120 mmol)、次に酢酸(1.0 mL、18 mmol)でクエンチし、室温に暖めた。揮発分を真空内で除去し、残渣を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(勾配溶離:AcOH/MeOH/DCM、0/0/100から0.5/4.5/95)によって精製し、ジアステレオマーの混合物として3-{[(tert-ブチルスルフィニル)アミノ](4-クロロフェニル)メチル}-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸が得られた。主要ジアステレオマー:1.19 g、収率62.2%。(FA)ES+ 482; ES-480; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.33(m, 2H), 7.15-7.17(m, 2H), 6.14(br s, 2H), 3.87-3.89(m, 4H), 3.60-3.63(m, 4H), 1.21(s, 9H)。少量のジアステレオマー:(0.292 g、収率15.3%)。(FA)ES+ 482; ES-480; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.34(m, 4H), 6.29-6.38(m, br, 2H), 3.84-3.86(m, 4H), 3.56-3.60(m, 4H), 1.35(s, 9H)。

10

20

【0846】

ステップ3:3-[アミノ(4-クロロフェニルメチル)-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩(化合物113)]

【0847】

3-{[(tert-ブチルスルフィニル)アミノ](4-クロロフェニル)メチル}-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸(1.46 g、3.03 mmol)の塩化メチレン(25.0 mL)中溶液に、塩酸(1,4-ジオキサン中4 M、15.0 mL)を徐々に添加し、結果として生じた懸濁液を室温で1時間攪拌した。この懸濁液を微細なフリット漏斗に通して濾過した。収集した固体をDCMで洗浄し、真空内で乾燥し、白色の粉末として3-[アミノ(4-クロロフェニル)メチル]-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩(113)(1.10 g、収率86.5%)が得られた。LCMS:(FA)ES+ 378; ES-376; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.90(m, 4H), 5.84(s, 1H), 3.81-3.84(m, 4H), 3.64-3.67(m, 4H)。

30

40

【0848】

下表の化合物を、実施例47の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表 2 5 - 1】

2 9 1	LC/MS : (FA) ES + 4 1 2 , 4 1 3 ; ES - 4 1 0 , 4 1 2
3 1 7	LC/MS : (FA) ES - 4 5 4 , 4 5 6
3 2 3	LCMS : (FA) ES + 4 9 8 ; ES - 4 9 6
3 4 2	LC/MS : (FA) ES + 5 1 6 , 5 1 8 ; ES - 5 1 4 , 5 1 6
3 5 3	LC/MS : (FA) ES + 4 2 0
3 5 4	LC/MS : (FA) ES + 4 5 2

10

【表 2 5 - 2】

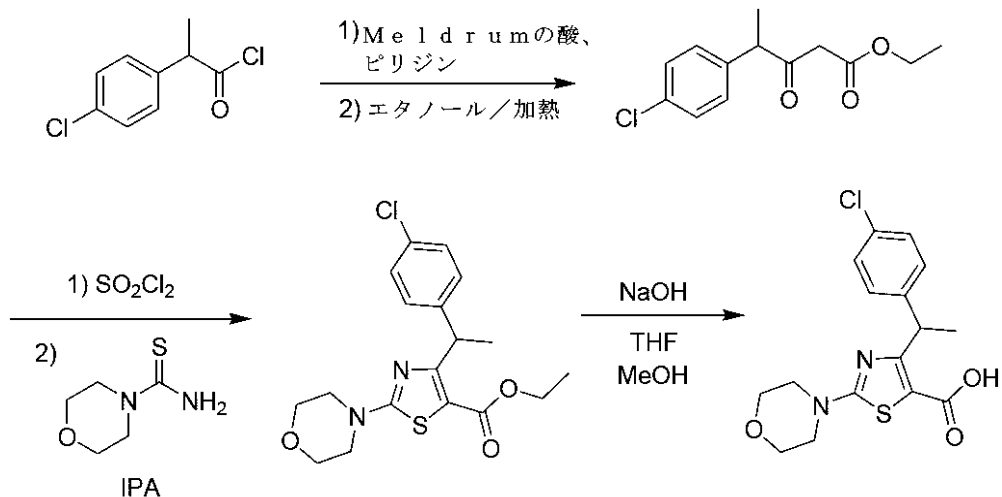
3 5 7	LC/MS : (FA) ES + 3 9 4 ; ES - 3 9 2

【0 8 4 9】

20

実施例 48 : 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (化合物 1 2 1) の合成

【化 1 9 9】



30

【0 8 5 0】

40

ステップ 1 : エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソペンタノアート

【0 8 5 1】

丸底フラスコ内で、 -10°C (内部温度) の 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサネ - 4 , 6 - ジオン (Meldrum の酸、2.91 g、20.2 mmol) の塩化メチレン (11.3 mL、177 mmol) 中懸濁液にピリジン (4.00 mL、49.5 mmol) を 10 分にわたって添加した。結果として得られた -10°C の透明な溶液に、2 - (4 - クロロフェニル) プロパノイルクロリド (4.10 g、20.2 mmol) の塩化メチレン (7.93 mL、124 mmol) 中溶液を 1 時間にわたって滴下添加した。次いで、反応混合物を -10°C で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。混合物を塩酸 (水中の 2.00 M、45.3 mL、90.6 mmol) および氷に注ぎ、層を分離し、水相は

50

CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を1NのHClおよびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。粗の残渣にエタノール(39.6 mL、679 mmol)を添加し、混合物を3時間加熱還流した(89度の浴温度)。室温に冷却した後、揮発分を真空内で除去した。残渣をDCMを使用してシリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィー(勾配溶離: 0から20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、黄色の油状物としてエチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソペンタノアート(2.94 g、92%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 255; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.34-7.30(m, 2H), 7.17-7.13(m, 2H), 4.16-4.09(m, 2H), 3.90(q, J=7.2, 1H), 3.40(d, J=15.6, 1H), 3.30(d, J=15.6, 1H), 1.40(d, J=6.8, 3H), 1.23(t, J=7.2, 3H).

【0852】

ステップ2: エチル4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート

【0853】

0℃のエチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソペンタノアート(1.78 g、6.99 mmol)の塩化メチレン(22.4 mL、349 mmol)中溶液に、塩化スルフリル(566 μL、6.99 mmol)を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。この反応物をNaHCO₃の飽和水溶液でクエンチし、分液漏斗に移した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。結果として得られた残渣を、さらなる精製をせずすぐに使用した。丸底フラスコ内で、イソプロピルアルコール中の上からの粗の残渣の溶液(50.3 mL、657 mmol)に、モルホリン-4-カルボチオ酸アミド(1.44 g、9.86 mmol)を添加した。反応混合物を撹拌しながら90分間90℃で加熱した。揮発分を真空内で除去し、残渣をDCMに再溶解し、30分間撹拌しながらNaHCO₃飽和水溶液で処理した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(勾配溶離: ヘキサン中の0から25%のEtOAc)によって精製し、白色固体としてエチル4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート(1.45 g、57.9%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 381; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.41-7.37(m, 2H), 7.24-7.21(m, 2H), 5.12(q, J=7.2, 1H), 4.33-4.20(m, 2H), 3.81-3.78(m, 4H), 3.57-3.48(m, 4H), 1.57(d, J=6.8, 3H), 1.33(t, J=7.2, 3H).

【0854】

ステップ3: 4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物121)。

エチル4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシラート(1.42 g、0.00373 mol)の溶液(テトラヒドロフラン(30.2 mL、0.373 mol)およびメタノール(6.04 mL、0.149 mol)中)に、水酸化ナトリウム(水中の1.0N、29.8 mL、0.0298 mol)を添加し、結果として得られた濁った混合物を65℃で5時間加熱した。その反応物を室温に冷却し、水で希釈し、1NのHCl水溶液の添加によってpH 3.0に調節した。この混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、白色固体として4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(121)(1.21 g、収率92%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 353; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 12

． 7 0 (b s, 1 H), 7 . 3 7 - 7 . 3 4 (m, 2 H), 7 . 3 3 - 7 . 3 0 (m, 2 H), 5 . 0 9 (q, J = 7 . 2, 1 H), 3 . 6 9 - 3 . 7 6 (m, 4 H), 3 . 4 8 - 3 . 3 9 (m, 4 H), 1 . 4 9 (d, J = 6 . 8, 3 H)。

【 0 8 5 5 】

下表の化合物を、実施例 4 8 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表 2 6】

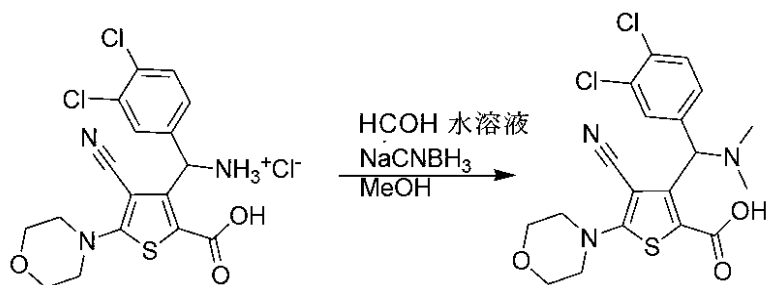
3 0 4	L C / M S : (A A) E S + 3 8 1 , 3 8 3
3 3 2	L C / M S : (A A) E S + 3 8 7 , 3 8 9

10

【 0 8 5 6 】

実施例 4 9 : 4 - シアノ - 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 3 6 2) の合成

【化 2 0 0】



20

【 0 8 5 7 】

ステップ 1 : 4 - シアノ - 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸

【 0 8 5 8 】

30

3 - [アミノ (3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - シアノ - 5 - (モルホリン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸・HCl (1 8 6 . 0 m g , 0 . 4 1 4 5 m m o l , 実施例 6 に従って調製した) のメタノール (8 . 0 9 m L , 0 . 1 0 1 m o l) 中懸濁液に、水 (7 4 . 0 0 μ L , 0 . 9 1 1 9 m m o l) 中の 1 0 M ホルムアルデヒドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 0 m g , 2 . 0 7 m m o l) を添加した。アルゴン下で室温で 1 6 時間攪拌した。1 0 M ホルムアルデヒド水溶液 (7 4 . 0 0 μ L , 0 . 9 1 9 m m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 3 0 g , 2 . 0 7 m m o l) を添加し、室温で 7 2 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液で反応物をクエンチし、EtOAc を添加し、層を分離し、EtOAc で再抽出し、有機物を合わせ、有機物は飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、セラ

40

イトを濾液に添加し、真空内で濃縮した。乾燥装填してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶離 : 1 0 0 % DCM から DCM 中の 8 % MeOH) によって精製し、オフホワイト色の固体としてラセミの 4 - シアノ - 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 5 - (モルホリン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (1 3 4 m g , 6 8 %) が得られた。LC/MS : (FA) 4 4 0 , 4 4 2 , 4 4 4 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO) δ 7 . 8 0 - 7 . 7 6 (m , 2 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m , 4 H) , 3 . 5 3 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 7 6 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) . キラル HPLC のために 1 3 4 m g のラセミ体の別のバッチと合わせ、純粋な鏡像体を得られた。精製は、IC

50

4. 6 X 2 5 0 mm、9 0 / 1 0 / 0. 1 H E X / E T O H / D E A 1 0 u L 注 入、1 . 0 m L / 分 で 7 0 分 間 実 施 し た。2 5 4 n m で の C D で は、ジエチルアミン塩として分離した鏡像体を得られた。各化合物のピーク 1 およびピーク 2 は別々に溶解し、1 N の H C l 水溶液で p H 2 に酸性化し、E t O A c で 3 回 抽 出 し、有 機 物 を 合 わ せ、ブ ラ イ ン で 洗 浄 し、N a₂ S O₄ で 乾 燥 し、濾 過 し、真 空 内 で 濃 縮 し、水 を 添 加 し、冷 凍 乾 燥 し、終 夜 凍 結 乾 燥 し、親 化 合 物 を 回 収 し た。ピーク 1 (1 0 3 m g、黄 褐 色 の 固 体、全 体 収 率 2 7 %) L C / M S : (F A) 4 4 0 , 4 4 2 , 4 4 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ 7 . 8 0 - 7 . 7 6 (m , 2 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m , 4 H) , 3 . 5 3 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 7 6 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) 。ピーク 2 (8 0 m g、ベージュ色の固体、全体収率 2 0 %) L C / M S : (F A) 4 4 0 , 4 4 2 , 4 4 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ 7 . 8 0 - 7 . 7 6 (m , 2 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m , 4 H) , 3 . 5 3 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 7 6 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) 。

10

【 0 8 5 9 】

下表の化合物を、実施例 4 9 の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【 表 2 7 】

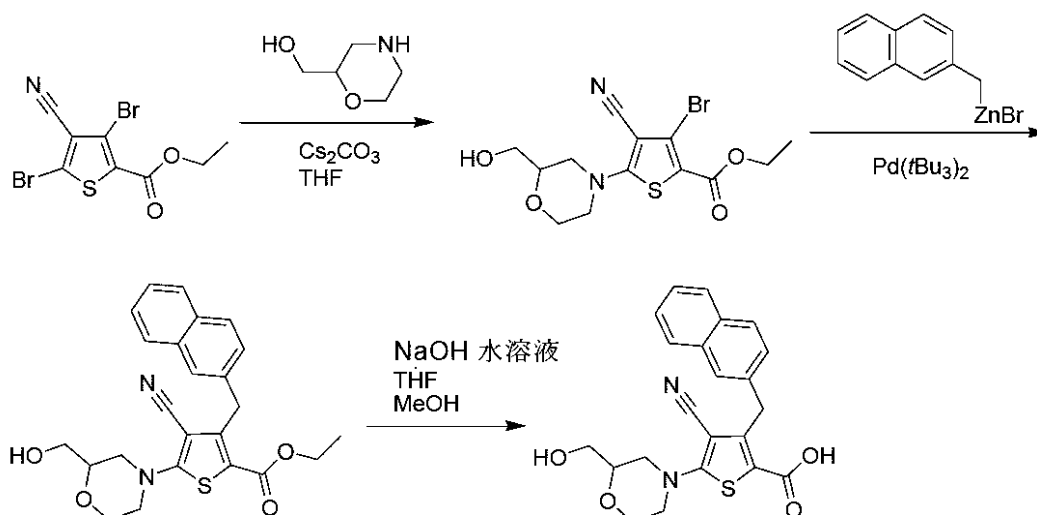
3 3 6	L C / M S : (F A) E S + 4 4 0 , 4 4 2 , 4 4 4
3 5 1	L C / M S : (F A) E S + 4 0 6 , 4 0 8

20

【 0 8 6 0 】

実施例 5 0 : 4 - シ ア ノ - 5 - [2 - (ヒ ド ロ キ シ メ チ ル) モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル] - 3 - (2 - ナ フ チ ル メ チ ル) チ オ フ ェ ン - 2 - カ ル ボ ン 酸 (化 合 物 2 9 7) の 合 成

【 化 2 0 1 】



30

40

【 0 8 6 1 】

ステップ 1 : エチル 3 - ブ ロ モ - 4 - シ ア ノ - 5 - [2 - (ヒ ド ロ キ シ メ チ ル) モ ル ホ リ ン - 4 - イ ル] チ オ フ ェ ン - 2 - カ ル ボ キ シ ラ ー ト

【 0 8 6 2 】

エチル 3 , 5 - ジ ブ ロ モ - 4 - シ ア ノ チ オ フ ェ ン - 2 - カ ル ボ キ シ ラ ー ト (0 . 3 6 0 g、1 . 0 6 m m o l)、炭 酸 セ シ ウ ム (1 . 0 5 g、3 . 2 1 m m o l)、2 - ヒ ド ロ キ シ メ チ ル モ ル ホ リ ン (1 3 7 m g、1 . 1 7 m m o l) お よ び テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン (4 . 5 m L、3 6 m m o l) を 攪 拌 棒 を 装 備 し た 1 5 m L 圧 力 容 器 内 で 合 わ せ た。容 器 を 密

50

封し、反応物を攪拌しながら4時間90℃で加熱した。この反応物を室温に冷却し、反応物を水／塩水に注いだ。反応容器を追加の水、次いで酢酸エチルで洗い流し、これらはクエンチ物に添加し、次いで、分液漏斗に移した。水層をEtOAcで3回抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、セライトを添加し、真空内で濃縮し、高真空で30分乾燥した。乾燥装填してシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離：0～60%のEtOAc／ヘキサン）によって精製し、163mgの固体（41%の収率）が得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 4.91（t, J=5.7 Hz, 1H）, 4.25（q, J=7.1 Hz, 2H）, 3.99–3.92（m, 3H）, 3.69–3.58（m, 2H）, 3.50（dt, J=10.5, 5.2 Hz, 1H）, 3.41（dt, J=11.5, 5.8 Hz, 1H）, 3.37–3.27（m, 1H, H₂Oピークの下）, 3.15–3.08（m, 1H）, 1.26（t, J=7.1 Hz, 3H）.

10

【0863】

ステップ2：エチル4-シアノ-5-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキシラートおよび4-シアノ-5-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボン酸

【0864】

ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)（16.44mg、0.03218mmol）およびエチル3-ブromo-4-シアノ-5-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]チオフェン-2-カルボキシラート（161.0mg、0.4290mmol）を、攪拌棒およびセプタムを装備した乾燥丸底フラスコ内で合わせた。3回排気しアルゴンで再充填し、次いで注射器経由でテトラヒドロフラン（1.72mL、0.858mmol）中の2-ナフチルメチル亜鉛ブロミドの0.50M溶液を添加し、褐色溶液が得られた。この反応物を室温で5分間、次いで60℃で1.5時間攪拌した。ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)（38.4mg、0.0751mmol）、および2-ナフチルメチル亜鉛ブロミドのテトラヒドロフラン（1.29mL、0.644mmol）中の0.50M溶液を添加し、2回脱気し、アルゴンで洗い流し、60℃で1時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、次に、NH₄Cl飽和溶液でクエンチした。クエンチした混合物を分液漏斗に移し、層を分離し、EtOAcで水層をもう一度抽出し、有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。EtOAcおよびセライトを添加し、回転蒸発させ、高真空で30分乾燥した。40gのISCOカラムに乾燥装填（勾配溶離：0～55%のEtOAc／ヘキサン）して精製し、119mgの黄色の油状物（64%の収率）が得られた。LC/MS（AA）ES+437.

20

30

【0865】

攪拌棒を装備したrbf（丸底フラスコ）内のエチル4-シアノ-5-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキシラート（0.116g、0.266mmol）に、テトラヒドロフラン（2.96mL、36.4mmol）、および水中の1.000M水酸化ナトリウム（2.22mL、2.22mmol）およびメタノール（1.48mL、36.5mmol）を添加した。結果として得られた黄色の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を、水中の1NのHCl 2.5mLを添加してpH2にクエンチし、EtOAcを添加した。分液漏斗に移し、層を分離し、EtOAc水溶液で2回抽出し、有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、セライトを添加し、真空内で濃縮した。乾燥装填してシリカゲルクロマトグラフィーによって40gのISCOカラム（勾配溶離0～20%のMeOH／DCM）で精製し、66mgの白色固体（61%の収率）が得られた。LC/MS（FA）ES+409； ES-407； ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 13.45（br s, 1H）, 7.88–7.77（m, 3H）

40

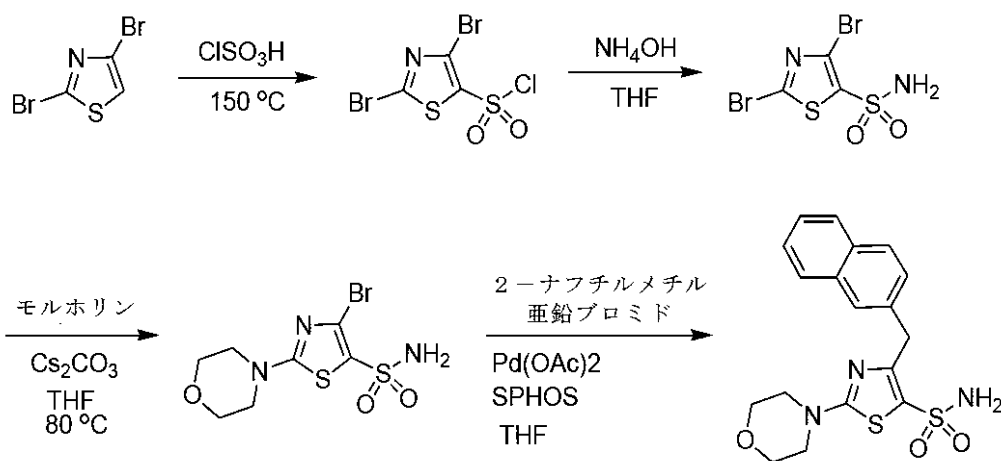
50

, 4.7 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (dd, J=11.3, 5.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=11.3, 5.8 Hz, 1H, H₂Oピークと重複), 3.15 (td, J=12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H).

【0866】

実施例10：2-モルホリノ-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-スルホンアミド(化合物329)の合成

【化202】



【0867】

ステップ1、2, 4-ジブロモチアゾール-5-スルホニルクロリドの調製

【0868】

クロロスルホン酸(51.0 mL、767 mmol)を含むフラスコに2, 4-ジブロモチアゾール(10.2 g、42.0 mmol)を攪拌しながら15分にわたって添加した。結果として得られた溶液を150度に終夜加熱した。この反応物を水(500 mL)に注意深く徐々に注ぐことによりクエンチした。結果として得られた沈殿物を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出し、合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=0/100→15/85)によって精製し、部分的に固化した黄色の油状物として8.1 gの表題化合物(56%の収率)が得られた。¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 145.04, 138.78, 131.81。

【0869】

ステップ2、2, 4-ジブロモチアゾール-5-スルホンアミドの調製

【0870】

2, 4-ジブロモチアゾール-5-スルホニルクロリド(3.17 g、9.28 mmol)のTHF(51.4 mL)中混合物に、33%のNH₄OH水溶液(24.1 mL、278 mmol)を添加し、反応物を30分間室温で攪拌した。反応物を真空内で濃縮し、残渣を酢酸エチル(100 mL)および水(100 mL)に投じた。水層を酢酸エチル(50 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、次に乾燥し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM=0/100→20/80)によって精製した。白色固体として1.7 gの表題化合物(57%の収率)が得られた。LC/MS(FA) ES+ 321, 323, 325. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.33 (s, 2H).

【0871】

10

20

30

40

50

ステップ 3、4-ブロモ-2-モルホリノチアゾール-5-スルホンアミドの調製

【0872】

封管内で、2,4-ジブロモチアゾール-5-スルホンアミド (0.515 g、1.60 mmol)、モルホリン (0.153 mL、1.76 mmol)、THF (4.22 mL) および炭酸セシウム (1.56 g、4.80 mmol) の混合物を 80 度に 4 時間加熱した。冷却した反応物を真空内で濃縮し、残渣を酢酸エチル (50 mL) および水 (25 mL) に投じた。層を分離し、有機層を水 (15 mL) で洗浄し、乾燥し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM=0/100→50/50) によって精製し、白色固体として 230 mg の表題化合物 (44% の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 328, 330. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.76 (s, 2H), 3.69–3.66 (m, 4H), 3.43–3.40 (m, 4H)。

10

【0873】

ステップ 4、2-モルホリノ-4-(ナフタレン-2-イルメチル)チアゾール-5-スルホンアミドの調製

【0874】

乾燥したフラスコに、4-ブロモ-2-モルホリノチアゾール-5-スルホンアミド (194 mg、0.591 mmol)、THF (4.79 mL)、酢酸パラジウム (II) (1.33 mg、0.00591 mmol) およびジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (4.85 mg、0.0118 mmol) を添加した。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで、2-ナフチル (naphthyl) メチル亜鉛ブロミドの THF 中 0.500 M 溶液 (4.14 mL、2.04 mmol) を 30 分にわたって滴下添加した。この反応物を 1 時間室温で攪拌し、飽和塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチした。この反応物を酢酸エチル (2×25 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (15 mL) で洗浄し、乾燥し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM=0/100→40/60) によって精製し、残留する 4-ブロモ-2-モルホリノチアゾール-5-スルホンアミドを含む所望の生成物の混合物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 51 mg の表題化合物 (22% の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 390. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.85–7.77 (m, 4H), 7.71 (bs, 2H), 7.50–7.42 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.64–3.61 (m, 4H), 3.35–3.32 (m, 4H)。

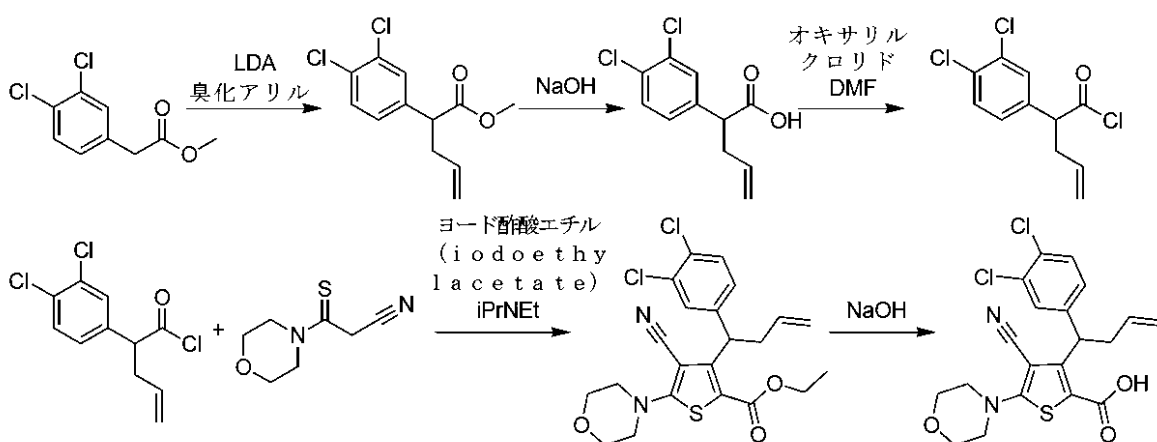
20

30

【0875】

実施例 51: 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)ブター-3-エン-1-イル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート (化合物 355) の合成

【化203】



40

50

【0876】

ステップ1：N，N-ジイソプロピルアミン（1.79 mL、12.8 mmol）のテトラヒドロフラン（10.0 mL、123 mmol）中溶液にヘキサン中の2.50 Mのn-ブチルリチウム（4.68 mL、11.7 mmol）を0℃で滴下添加した。この溶液を10分間窒素の雰囲気下に攪拌し、次に、-78℃に冷却した。メチル3，4-ジクロロフェニルアセテート（2.27 g、10.4 mmol）のテトラヒドロフラン（10.0 mL）中溶液を、カニューレによってLDA溶液に滴下添加した。10分攪拌した後、反応物を0℃に1時間暖めた。この溶液を-78℃に冷却し戻し、臭化アリル（2.24 mL、25.9 mmol）を一度に添加した。10分で、反応物を0℃に暖め戻した。1時間攪拌した後、反応物をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、EtOAc（x3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、オレンジ色の油状物が得られた。シリカゲルカラム（勾配溶離、0～10%のEtOAc／ヘキサン）でのさらなる精製によって、無色の油状物（2.47 g、92.0%の収率）としてメチル2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンタ-4-エノアートが得られた。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.43 - 7.37（m，2H），7.18 - 7.12（dd，J=8.3，2.1 Hz，1H），5.73 - 5.60（ddt，J=17.1，10.2，6.8 Hz，1H），5.12 - 4.98（m，2H），3.70 - 3.64（s，3H），3.63 - 3.55（t，J=7.8 Hz，1H），2.85 - 2.71（m，1H），2.55 - 2.43（m，1H）。

【0877】

ステップ2：メチル2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンタ-4-エノアート（2.47 g、9.53 mmol）のテトラヒドロフラン（15.0 mL）中溶液に、水酸化リチウム-水和物（2.00 g、47.6 mmol）の水（15.0 mL）中溶液を添加した。この混合物を室温で12時間激しく攪拌した。結果として得られた混合物を、0℃で水（3.97 mL、47.6 mmol）中の12.0 M塩酸を添加することによって酸性化し、EtOAc（x3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、黄色のシロップ（2.65 g、定量的）として2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンタ-4-エン酸が得られた。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.45 - 7.35（m，2H），7.21 - 7.11（dd，J=8.3，2.1 Hz，1H），5.76 - 5.59（ddt，J=17.0，10.2，6.8 Hz，1H），5.14 - 4.99（m，2H），3.65 - 3.56（t，J=7.7 Hz，1H），2.88 - 2.74（dt，J=14.8，7.5 Hz，1H），2.58 - 2.43（dt，J=14.3，6.9 Hz，1H）。

【0878】

ステップ3：2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンタ-4-エン酸（2.34 g、9.53 mmol）の塩化メチレン（25.0 mL）中溶液にオキサリルクロリド（1.61 mL、19.0 mmol）、続いてN，N-ジメチルホルムアミド（73.8 μL、0.953 mmol）を添加した。室温で1時間攪拌した後、溶液を濃縮し、黄色の油状物（2.70 g、定量的）として2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンタ-4-エノイルクロリドが得られた。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.49 - 7.42（d，J=8.3 Hz，1H），7.40 - 7.36（d，J=2.2 Hz，1H），7.17 - 7.10（dd，J=8.3，2.2 Hz，1H），5.73 - 5.57（ddt，J=17.1，10.2，6.9 Hz，1H），5.15 - 5.06（m，2H），4.06 - 3.97（t，J=7.6 Hz，1H），2.97 - 2.83（m，1H），2.61 - 2.49（m，1H）。

【0879】

ステップ4：100 mL 丸底フラスコ内の2-（3，4-ジクロロフェニル）ペンター4-エノイルクロリド（2.51 g、9.53 mmol）および3-モルホリン-4-イル-3-チオキソプロパンニトリル（1.62 g、9.53 mmol）のアセトニトリル（40.0 mL）中溶液にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（1.82 mL、10.5 mmol）を添加し、結果として得られた深いオレンジ／赤色の溶液を室温で1時間攪拌した。結果として得られた混合物に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（4.15 mL、23.8 mmol）、次に、ヨード酢酸エチル（1.24 mL、10.5 mmol）を添加した。フラスコに還流凝縮器を取付け、反応物を48時間にわたって還流加熱した。この混合物を濃縮し、NaHCO₃ 飽和水溶液およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAc（x2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、暗色のシロップが得られた。シリカゲルカラム（勾配溶離、3～30%のEtOAc／ヘキサン）で精製して、エチル4-シアノ-3-〔1-（3，4-ジクロロフェニル）ブター3-エン-1-イル〕-5-（モルホリン-4-イル）チオフエン-2-カルボキシラート（704 mg、15.9%の収率）が得られた。LCMS：（AA）ES+ 465， 467， 469；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.49 - 7.42（m，1H），7.41 - 7.33（m，1H），7.31 - 7.27（m，1H），5.82 - 5.66（ddt，J=17.2，10.1，6.8 Hz，1H），5.62 - 5.50（t，J=8.2 Hz，1H），5.16 - 5.08（dd，J=17.1，1.6 Hz，1H），5.04 - 4.94（dd，J=10.2，1.5 Hz，1H），4.35 - 4.27（q，J=7.1 Hz，2H），3.86 - 3.78（m，4H），3.59 - 3.48（m，4H），3.10 - 2.99（h，J=6.9 Hz，2H），1.40 - 1.31（m，3H）。

10

20

【0880】

ステップ5：エチル4-シアノ-3-〔1-（3，4-ジクロロフェニル）ブター3-エン-1-イル〕-5-（モルホリン-4-イル）チオフエン-2-カルボキシラート（0.211 g、0.453 mmol）のテトラヒドロフラン（8.00 mL）中溶液に、水（10.0 mL）およびメタノール（4.00 mL）中の1.000 M水酸化ナトリウムを添加した。結果として得られた混合物を3時間にわたり室温で攪拌した。揮発分を減圧下で除去し、結果として得られた混合物を濃HCl溶液で約pH2に酸性化し、EtOAc（x3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、紫色のシロップが得られた。HPLC（AA、逆相）で粗の混合物を精製して、白色固体（63 mg、31.8%の収率）として4-シアノ-3-〔1-（3，4-ジクロロフェニル）ブター3-エン-1-イル〕-5-（モルホリン-4-イル）チオフエン-2-カルボン酸が得られた。LCMS：（AA）ES- 391， 393， 395；¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ 7.54 - 7.46（d，J=1.6 Hz，1H），7.45 - 7.35（d，J=8.4 Hz，1H），7.34 - 7.24（dd，J=8.4，1.6 Hz，1H），5.88 - 5.68（m，2H），5.16 - 5.05（dd，J=17.1，1.7 Hz，1H），5.00 - 4.92（m，1H），3.82 - 3.71（t，J=4.8 Hz，4H），3.51 - 3.40（t，J=4.8 Hz，4H），3.05 - 2.95（m，2H）。

30

40

【0881】

下表の化合物を、実施例51の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表 28】

307	LC/MS : (FA) ES - 412
308	LC/MS : (FA) ES - 413
321	LC/MS : (AA) ES + 411, 413
326	LC/MS : (AA) ES + 411
345	LC/MS : (FA) ES - 395
349	LC/MS : (FA) ES - 437
358	LC/MS : (FA) ES + 399, 401
364	LC/MS : (FA) ES - 395
369	LC/MS : (AA) ES + 411

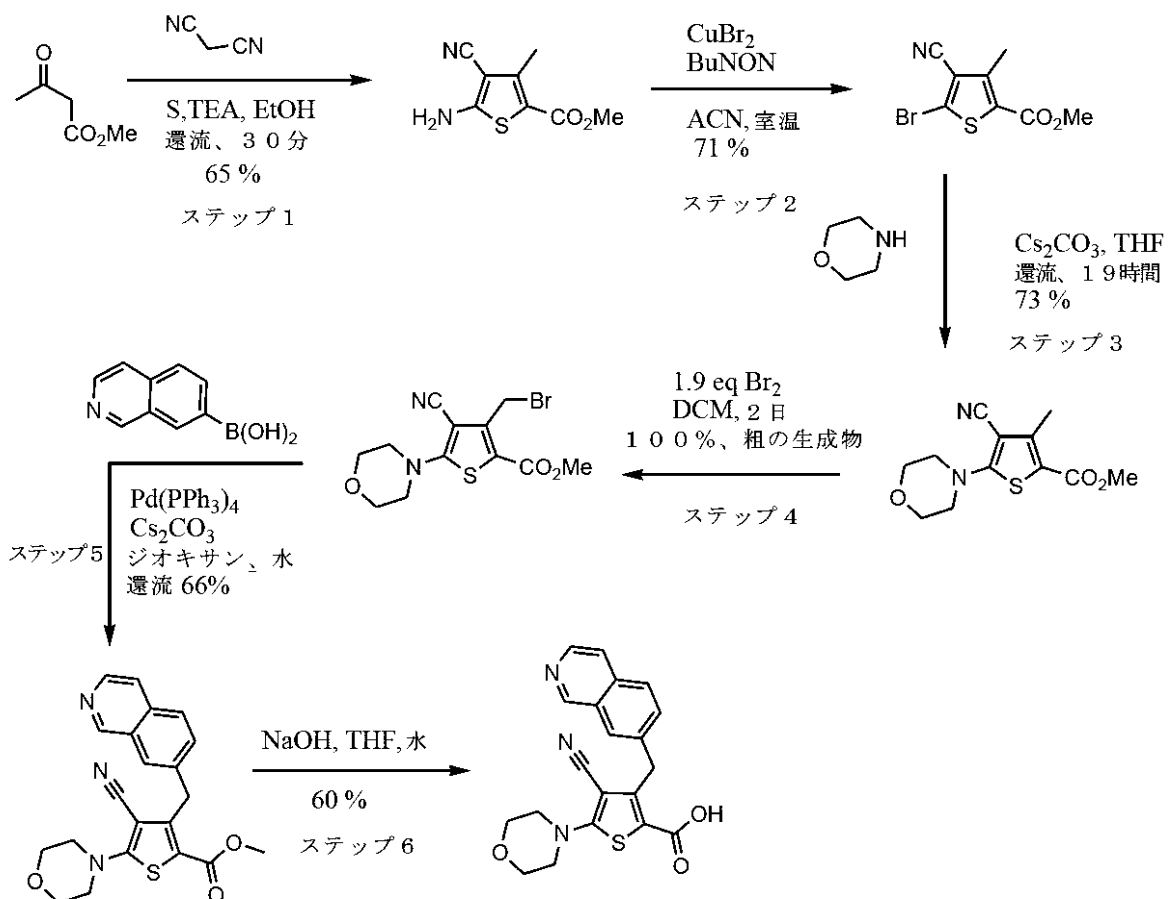
10

【0882】

実施例 52 : 4-シアノ-3-(イソキノリン-7-イルメチル)-5-(モルホリン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸 (化合物 309) の合成

20

【化 204】



30

40

【0883】

ステップ 1 : 5-アミノ-4-シアノ-3-メチルチオフエン-2-カルボン酸エチルエステル :

【0884】

3-オキソブタン酸, メチルエステル (8.25 mL、76.4 mmol)、マロノニ

50

トリル (5.05 g、76.4 mmol) および硫黄 (2.45 g、76.4 mmol) の無水エタノール (100 mL、2000 mmol) 中溶液に、トリエチルアミン (10.7 mL、76.8 mmol) を添加した。この混合物を30分間還流加熱した。この混合物を室温に冷却した。結果として生じた結晶を濾過によって収集し、MeOHで洗浄し、真空中で乾燥し、生成物 (9.25 g、収率61.7%) が得られた。LC/MS: (FA) ES-195. ^1H NMR (400 MHz, d-クロロホルム) δ 5.13 (s, br, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

【0885】

ステップ2メチル、5-ブロモ-4-シアノ-3-メチルチオフェン-2-カルボキシラート: 10

【0886】

メチル5-アミノ-4-シアノ-3-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (6.65 g、33.9 mmol)、および臭化銅 (II) (15.1 g、67.8 mmol) の無水アセトニトリル (260 mL) 中の暗色の溶液に、8分にわたって亜硝酸ブチル (7.26 mL、61.0 mmol) を徐々に添加した。この混合物を70分間室温で撹拌した。この混合物を回転蒸発機で濃縮し、黒色の残渣が得られた。残渣をDCMに溶解し、セライトに通して濾過した。濾液をセライトと共に回転蒸発させた。

セライト被覆した残渣をシリカゲルカラムに乾燥装填し、EtOAc/ヘキサン (0/100から10/90) を使用してクロマトグラフィ処理し、白色の固体生成物 (6.29 g、収率71.4%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, d-クロロホルム) δ 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). 20

【0887】

ステップ3: メチル4-シアノ-3-メチル-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート:

【0888】

メチル5-ブロモ-4-シアノ-3-メチルチオフェン-2-カルボキシラート (6.29 g、24.2 mmol)、モルホリン (2.53 g、29.0 mmol) および炭酸セシウム (15.8 g、48.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン (110 mL) 中混合物を19時間還流加熱し、次に、室温に冷却した。この混合物を濾過し、DCMで洗浄した。濾液をセライトと共に回転蒸発させた。被覆したセライトをシリカゲルカートリッジ中に乾燥装填し、MeOH/DCM (1/99) を使用してクロマトグラフィ処理し、白色の固体生成物 (4.70 g、収率73%) が得られた。LC/MS: (FA) ES⁺ 267. ^1H NMR (400 MHz, d-クロロホルム) δ 3.85 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.56 (s, 3H). 30

【0889】

ステップ4: メチル3-(プロモメチル)-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート:

【0890】

メチル4-シアノ-3-メチル-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート (0.500 g、1.88 mmol) の無水塩化メチレン (15 mL、230 mmol) 中溶液に、臭素 (0.409 g、2.56 mmol) の無水塩化メチレン (5.0 mL、78 mmol) 中溶液を添加した。この混合物を4日間室温で撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、真空中で乾燥し、粗生成物が得られた。これはさらなる精製をせず使用した (0.658 g、3.4% の出発物質を含む、96.6 収率%)。LC/MS: (FA) ES⁺ 345, 347. ^1H NMR (400 MHz, d-クロロホルム) δ 4.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 3.62 (m, 4H). 40

【0891】

ステップ5：メチル4-シアノ-3-(イソキノリン-7-イルメチル)-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート

【0892】

メチル3-(プロモメチル)-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート(0.128g、0.371mmol)、イソキノリン-7-ボロン酸(101mg、0.584mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(21.4mg、0.0185mmol)および炭酸セシウム(0.242g、0.742mmol)の混合物を、20mLバイアル内で、1,4-ジオキサン(8.0mL、100mmol)および水(0.60mL、33mmol)にN₂雰囲気下で懸濁した。バイアルはふたをし90℃に1時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCMに懸濁し、セライトパッドで濾過した。濾液をシリカゲルカラムのクロマトグラフィでMeOH/DCM(0/100から3/97)を使用して分離し、固体生成物(103mg、66.4%)が得られた。LC/MS:(FA)ES⁺ 394. ¹H NMR(400MHz, d-クロロホルム)δ 9.20(s, 1H), 8.47(d, J=5.77 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.73(d, J=5.77 Hz, 1H), 7.60(d, J=5.77 Hz, 1H), 7.44-7.48(m, 1H), 4.60(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(m, 4H), 3.59(m, 4H).

10

【0893】

ステップ6：4-シアノ-3-(イソキノリン-7-イルメチル)-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸

20

【0894】

メチル4-シアノ-3-(イソキノリン-7-イルメチル)-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート(0.103g、0.246mmol)のテトラヒドロフラン(15.0mL、185mmol)中溶液に、水中の1.00M水酸化ナトリウム(3.80mL、3.80mmol)、続いて水(4.0mL、220mmol)およびメタノール(4.0mL、99mmol)を添加した。この均一な溶液を18時間室温で攪拌した。酢酸(270mg、4.5mmol)を添加し、混合物を回転蒸発機で濃縮した。残渣をDCM-MeOHに溶解し、次に、セライトと共に濃縮した。混合物をカートリッジに装填して、AcOH/MeOH/DCM(0.5/4.5/95への0/0/100)を使用して、シリカゲルカラムのクロマトグラフィ処理をし、白色の固体生成物(56.5mg、収率60.3%)が得られた。LC/MS:(FA)ES⁺ 380; ES⁻ 378. ¹H NMR(400MHz, d-クロロホルム)δ 9.23(s, 1H), 8.45(d, J=5.77 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.53 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.76(d, J=5.77 Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 3.72(m, 4H), 3.52(m, 4H)。

30

【0895】

下表の化合物を、実施例52の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

40

【表 29】

287	LC/MS : (AA) ES - 395
293	LC/MS : (AA) ES - 395
295	LC/MS : (AA) ES - 395
301	LC/MS : (AA) ES + 409
305	LC/MS : (FA) ES - 381
311	LCMS : (FA) ES + 385 ; ES - 383
312	LC/MS : (FA) ES + 386 , 388 ; ES - 384 , 386
315	LC/MS : (FA) ES + 397
324	LC/MS : (AA) ES - 395
330	LC/MS : (FA) ES + 382 ; ES - 380
343	LC/MS : (AA) ES - 395
359	LC/MS : (FA) ES + 402 , 404 ; ES - 401 , 403
361	LC/MS : (AA) ES + 409

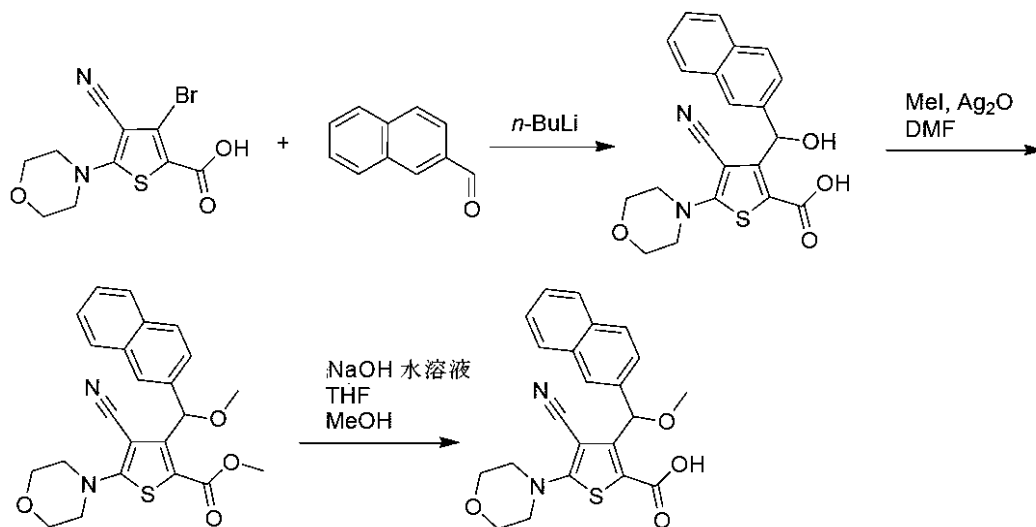
10

20

【0896】

実施例 53 : 合成実施例 3 : 4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸(化合物 368)の合成

【化 205】



30

40

【0897】

ステップ 1 : 4-シアノ-3-[ヒドロキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸

3-ブロモ-4-シアノ-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸(5.50 g、17.3 mmol)および2-ナフタレンカルボキサルデヒド(8.12 g、52.0 mmol)のテトラヒドロフラン(550 mL)中溶液を10分間-78℃で冷却し、白色の懸濁液が結果として得られた。ヘキサン中の2.5Mのn-ブチルリチウム(27.7

50

mL、69.4 mmol)を滴下添加し、オレンジ色の溶液が結果として得られた。この溶液を -78°C で10分間攪拌し、次いで、冷浴を除去し、オレンジ色の溶液を40分間常温で攪拌した。この溶液をメタノール(21 mL)および酢酸(3.9 mL)の添加によってクエンチし、結果として得られた混合物を室温に終夜温めた。混合物を先の実施とカルボン酸の2.86 gのスケールで合わせ、真空内で濃縮し、トルエン(2 x 50 mL)と共沸させた。粗の固体をMeOHに溶解し、セライトを添加し、回転蒸発させ、高真空で終夜(O/N)乾燥した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって乾燥装填を使用して、330 gのISCOカラム(勾配溶離DCM中の0~20%(MeOH中の10%のAcOH))で精製し、全体収率92%で37重量%のAcOHを含有する15.2 gの固体が得られた。LC/MS (AA) ES-393; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 4H), 7.70 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 5.69 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 4H).

【0898】

ステップ2: メチル4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート

【0899】

丸底フラスコに、酸化銀(I)(56.15 g、0.2423 mol)、4-シアノ-3-[ヒドロキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸(15.17 g、0.02423 mol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(66.2 mL)、続いてヨウ化メチル(53.7 mL、0.863 mol)を添加した。さらに10 mLのDMFを添加し、固体をすべて懸濁/混合するために超音波で処理した。反応混合物を26時間室温で攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、真空内で濾液を濃縮し、トルエン(10 x 10 mL)、DCM(20 mL)と共沸させ、高真空ポンプで乾燥した。未加工の物質を次のステップに直接使用した。LC/MS (AA) ES+423, ES+Na+445; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.43 (s, 3H).

【0900】

ステップ3: 4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸

【0901】

攪拌棒を装備した丸底フラスコ内のメチル4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート(10.56 g、25 mmol)に、テトラヒドロフラン(278 mL)、および水中の1.000 M水酸化ナトリウム(208 mL、208 mmol)を添加した。メタノール(139 mL)を混合物に添加し、結果として得られた黄色の混合物を16時間室温で攪拌した。反応混合物を1 NのHCl水溶液の添加によってクエンチしてpH2に調節し、EtOAcを添加した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出し、有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、セライトを添加し、回転蒸発させ、45分間高真空で乾燥した。粗の物質を、330 gのシリカゲルISCOカラム(勾配溶離: 0~20%のMeOH/DCM)への乾燥装填を使用して精製し、低純度のベージュ色の固体(9.8 g)として生成物が得られた。2 gをとってDCMに再溶解し、セライトを添加し、高真空で45分乾燥した。120 gのISCOシリカゲルカラム(勾配溶離: 0~12%のMeOH/DCM)で生成物のこの部分を再精製し、2.0 gのベージュ色の泡状生成物(ラセミ体)が得られた。LC/MS (FA) ES-4

07; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 3H), 7.53–7.46 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 3.73–3.67 (m, 4H), 3.50–3.45 (m, 4H), 3.43 (s, 3H). 鏡像体の鏡像異性体分離は、キラルHPLCによってCHIRALPAK IC 4.6X250mm、85/5/10/0.1% HEX/IPA/ETOH/DEA、10 μL 注入、1.0 mL/分で50分間実施した。

【0902】

ステップ4：4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸・Na

10

【0903】

4-シアノ-3-[メトキシ(2-ナフチル)メチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸(313.0mg、0.7663mmol)を室温でエタノール(7.159mL、122.6mmol)および水(2.071mL、114.9mmol)に懸濁した。水中の1.030M水酸化ナトリウム(744.0 μL 、0.7663mmol)を徐々に添加し、結果として得られた溶液を10分間攪拌した。有機溶媒を真空内で除去した。40mLの水を添加し、冷凍乾燥し、終夜凍結乾燥し、322mgの黄褐色の固体(98%の収率)が得られた。LC/MS (FA) ES-407.5; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.88–7.76 (m, 3H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.68–3.65 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.26–3.33 (m, 4H).

20

【0904】

下表の化合物を、実施例53の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表30】

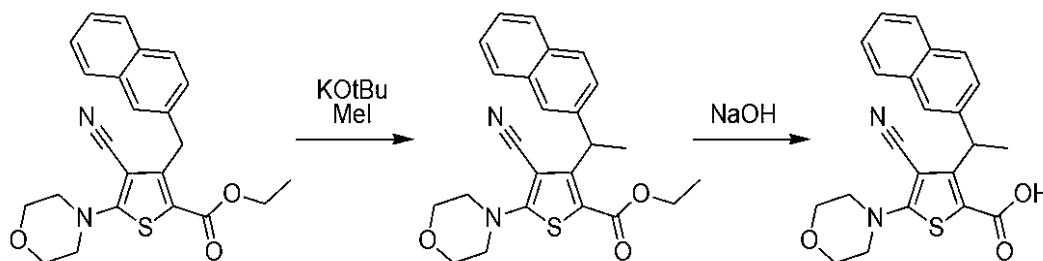
337	LC/MS: (FA) ES-407

【0905】

実施例54：4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-[1-(2-ナフチル)エチル]チオフェン-2-カルボキシラートエチル(化合物367)の合成

30

【化206】



40

【0906】

ステップ1：1Lのフラスコに、エチル4-シアノ-5-モルホリン-4-イル-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキシラート(14.5g、35.7mmol)および大きな卵形攪拌棒を装填した。そのフラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(240mL)を添加し、混合物を排気し窒素でパージした(x3)。フラスコにテトラヒドロフラン(60mL)を添加し、透明な黄色の溶液になるまで混合物を攪拌した。溶液をドライアイス-アセトン浴で約-25℃に冷却した(温度は、-30~-40℃の間でドライアイスのゆっくりとした添加によって積極的に制御した)。テトラヒドロフラ

50

ン（42.8 mL）中の1 Mカリウム *tert*-ブトキシドを3分にわたって滴下添加した。この混合物をすぐに深い紫色になった。添加後、混合物をこの温度で10分間攪拌した。ヨウ化メチル（11.1 mL、178 mmol）を1分にわたって添加した。添加の終了までに、混合物を淡赤色になった。結果として得られた混合物を10分間0℃で攪拌した後、反応物を水10 mLの添加によってクエンチした。揮発分をすべて減圧下で除去し、結果として得られた混合物を塩水およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAc（x2）で抽出した。合わせた有機層を10%のLiCl（水性）溶液（x3）、次いでブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、黄色のシロップが得られた。シリカゲルカラム（勾配溶離、5～20%のEtOAc／ヘキサン）での精製によって、白色固体（11.8 g、78.7%の収率）としてエチル4-シアノ-5-（モルホリン-4-イル）-3-[1-（2-ナフチル）エチル]チオフェン-2-カルボキシラートが得られた。LCMS：（AA）ES+ 421；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.90 - 7.82（m, 2H）, 7.82 - 7.70（dd, J=15.4, 8.1 Hz, 2H）, 7.50 - 7.37（m, 3H）, 5.82 - 5.67（q, J=7.3 Hz, 1H）, 4.40 - 4.25（qd, J=6.1, 5.0, 3.1 Hz, 2H）, 3.86 - 3.72（t, J=4.8 Hz, 4H）, 3.54 - 3.44（t, J=4.8 Hz, 4H）, 1.95 - 1.85（d, J=7.3 Hz, 3H）, 1.42 - 1.31（t, J=7.1 Hz, 3H）。

10

【0907】

20

ステップ2：テトラヒドロフラン（200 mL）およびメタノール（150 mL）中のエチル4-シアノ-5-（モルホリン-4-イル）-3-[1-（2-ナフチル）エチル]チオフェン-2-カルボキシラート（13.3 g、31.6 mmol）をこの混合物が透明な溶液に変わるまで攪拌した。溶液に水中の1.000 M水酸化ナトリウム（158 mL）を添加した。結果として得られた濁っている混合物を、12時間室温で激しく攪拌した。揮発分を減圧下で除去し、結果として得られた水溶液を、0℃で水中の12.0 M塩酸（15.9 mL、191 mmol）を添加することによって酸性化し、次に、EtOAc（x3）で抽出した。合わせた有機層を1 MのHCl溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮し、白色固体（12.1 g、97.5%の収率）として4-シアノ-5-（モルホリン-4-イル）-3-[1-（2-ナフチル）エチル]チオフェン-2-カルボン酸が得られた。250 mgのラセミ混合物をキラル分取HPLCで精製し、各鏡像体（各115 mg、>95%のee）が得られた（OJカラム、85/5/10/0.1%ヘキサン/iPrOH/EtOH/Et₂NHで溶出）。LCMS：（AA）ES+ 393；¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 7.85 - 7.76（m, 3H）, 7.76 - 7.71（d, J=8.6 Hz, 1H）, 7.49 - 7.38（m, 2H）, 7.38 - 7.29（dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H）, 5.90 - 5.74（q, J=7.3 Hz, 1H）, 3.82 - 3.69（m, 4H）, 3.52 - 3.43（dd, J=5.8, 4.0 Hz, 4H）, 1.91 - 1.80（d, J=7.3 Hz, 3H）。

30

ステップ3：活性な鏡像体4-シアノ-5-（モルホリン-4-イル）-3-[1-（2-ナフチル）エチル]チオフェン-2-カルボン酸（780 mg、1.99 mmol）をエタノール（10.0 mL、171 mmol）に懸濁した。混合物に水中の1.030 M水酸化ナトリウム（2.00 mL、2.06 mmol）を添加した。均質になるまでこの混合物を回転し超音波で処理した。溶液を濃縮し、黄色の固体（785 mg、95%の収率）として4-シアノ-5-（モルホリン-4-イル）-3-[1-（2-ナフチル）エチル]チオフェン-2-カルボン酸・Naが得られた。LCMS：（AA）ES+ 393；¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 7.85 - 7.72（m, 3H）, 7.72 - 7.66（d, J=8.6 Hz, 1H）, 7.45 - 7.30（ddd, J=12.6, 4.9, 2.2 Hz, 3H）, 6.20 - 6.06（q, J=7.0 Hz, 1H）, 3.81 - 3.70（

40

50

t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.40 - 3.32 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.88 - 1.78 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

【0908】

下表の化合物を、実施例54の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表31】

306	LC/MS: (FA) ES+ 423
313	LC/MS: (FA) ES+ 423
322	LC/MS: (FA) ES+ 425
333	LC/MS: (AA) ES+ 393
346	LC/MS: (FA) ES+ 369
363	LC/MS: (FA) ES+ 423
365	LC/MS: (FA) ES+ 425
366	LC/MS: (AA) ES- 409, 411, 413

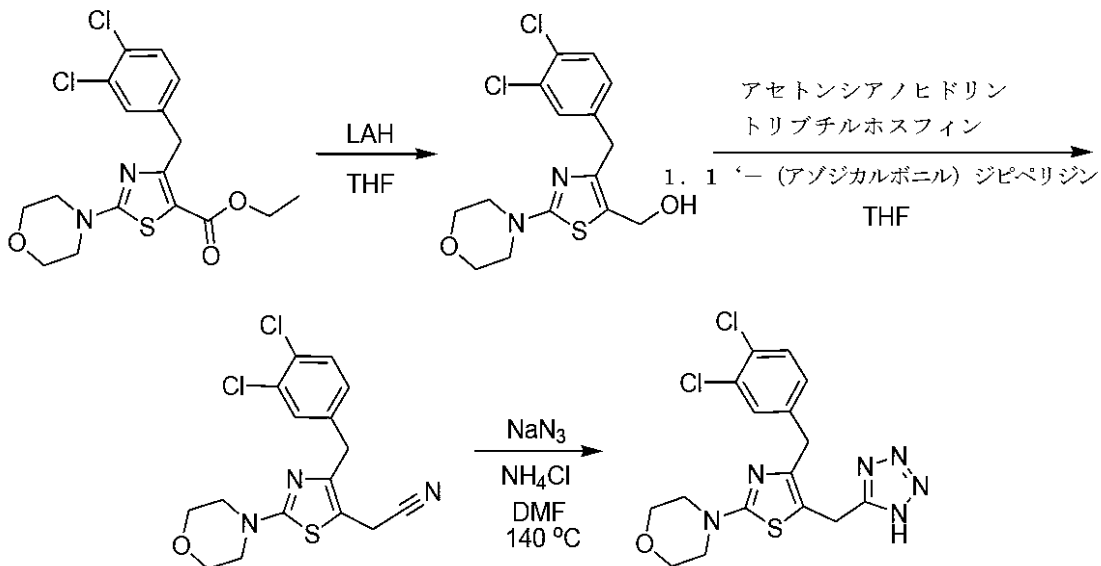
10

20

【0909】

実施例55: 4-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-4-(3,4-ジクロロベンジル)チアゾール-2-イル)モルホリン(化合物350)の合成

【化207】



30

40

【0910】

ステップ1、(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)メタノールの調製

【0911】

エチル4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-カルボキシレート(4.92g、12.2mmol)のTHF(100mL)中溶液に、LAHのTHF中の2.00M溶液(12.9mL、25.8mmol)を添加し、結果として

50

得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (26 mL)、続いて1 Mの HCl (26 mL)の添加によりクエンチした。次いで、水 (100 mL) および酢酸エチル (200 mL) を添加した。層を分離し、有機層をブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $\text{DCM}=0/100 \rightarrow 100/0$) によって精製し、白色固体として2.87 gの表題化合物 (65%の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 359, 361. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.31 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, $J=6.0$, 2.0 Hz), 4.66 (d, 2H, $J=1.2$ Hz), 3.84 (s, 2H), 3.79–3.77 (m, 4H), 3.42–3.39 (m, 4H).

10

【0912】

ステップ2、2-(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)アセトニトリルの調製

【0913】

(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)メタノール (1.19 g, 3.31 mmol) のTHF (58.6 mL) 中溶液に、アセトンシアノヒドリン (0.454 mL, 4.97 mmol)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (1.67 g, 6.62 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.65 mL, 6.62 mmol) を添加し、この反応物を室温で3時間攪拌した。この反応物を真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $\text{DCM}=0/100 \rightarrow 20/80$) によって精製し、ベージュ色の固体として551 mgの表題化合物 (45%の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 368, 370. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J=6.0$, 2.0 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.80–3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.42–3.40 (m, 4H).

20

【0914】

ステップ3、4-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-4-(3,4-ジクロロベンジル)チアゾール-2-イル)モルホリンの調製

【0915】

2-(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)アセトニトリル (87.0 mg, 0.236 mmol) のDMF (0.74 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (21.6 mg, 0.332 mmol) および NH_4Cl (17.8 mg, 9.53 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を140度に終夜加熱した。さらにアジ化ナトリウム (43 mg, 0.66 mmol) および NH_4Cl (36 mg, 19 mmol) を添加し、反応物を120度に終夜加熱した。この反応物を冷却し、酢酸エチル (25 mL) および水 (5 mL) に投じた。層を分離し、有機層を水 (3×5 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し真空内で濃縮した。残渣を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として5 mgの表題化合物 (5%の収率) が得られた。LC/MS (FA) ES+ 411, 413. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.50 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J=8.0$, 2.0 Hz), 4.41 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.65–3.62 (m, 4H), 3.32 (bs, 1H), 3.26–3.24 (m, 4H).

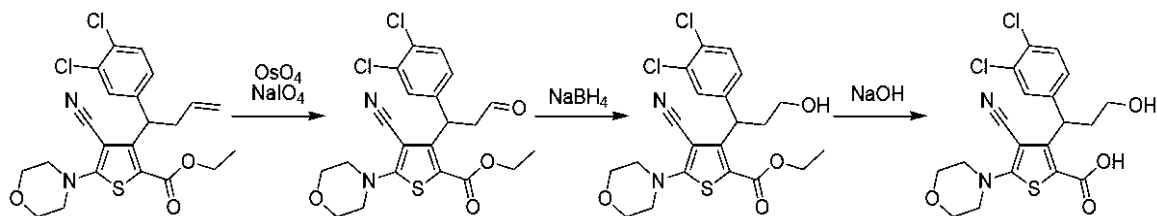
30

40

【0916】

実施例56: 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (化合物347) の合成

【化 208】



【0917】

ステップ1：エチル4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)ブタ-3-エン-1-イル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート (247 mg、0.531 mmol) の懸濁液 (1,4-ジオキサン (6.00 mL) および水 (2.00 mL) 中) に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (454 mg、2.12 mmol)、2,6-ルチジン (246 μ L、2.12 mmol) および水中の4%の四酸化オスミウム (4:96、オスミウム四酸化物:水、64.9 μ L、0.0106 mmol) を添加した。この反応物を室温で5時間激しく攪拌した。この混合物をセライトパッドで濾過し、濾過した固体はEtOAcですすいだ。濾液をNaHCO₃ (水性) 飽和溶液で洗浄し、水層をEtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラム (勾配溶離、5~50%のEtOAc/ヘキサン) で精製して、黄色のシロップ (108 mg、43.5%の収率) としてエチル4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラートが得られた。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 - 9.73 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 6.06 - 5.94 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.62 - 3.51 (dd, J=5.7, 4.0 Hz, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 3H)。

【0918】

ステップ2：エチル4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート (50.0 mg、0.107 mmol) のエタノール (1.00 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (4.05 mg、0.107 mmol) を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物を水中の1.00 M塩酸 (0.428 mL) でクエンチし、NaHCO₃ (水性) 飽和溶液およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、白色固体が得られた。シリカゲルカラム (勾配溶離、0~5%のMeOH) で精製して、無色のシロップ (38 mg、75.7%の収率) としてエチル4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラートが得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.35 (dd, J=5.2, 3.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 5.65 - 5.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.76 - 3.65 (ddt, J=13.0, 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (t, J=4.8 Hz, 5H), 2.69 - 2.58 (dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (dt, J=8.1, 4.9 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0919】

ステップ 3：エチル 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート (38.0 mg、0.0810 mmol) のテトラヒドロフラン (1.00 mL) 中溶液に、鉱油中 60% NaH (60:40、水素化ナトリウム：鉱油、3.56 mg、0.0890 mmol) を添加した。その混合物を 60℃ に 3 時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、塩水および EtOAc の間で分配した。水層を EtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、黄色の固体が得られた。HPLC (逆相、AA) での精製によって白色固体 (6.5 mg、18.2% の収率) として 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸が得られた。LCMS: (AA) ES + 441, 443, 445; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.45 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.60 - 3.50 (q, J = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.52 - 2.37 (m, 2H).

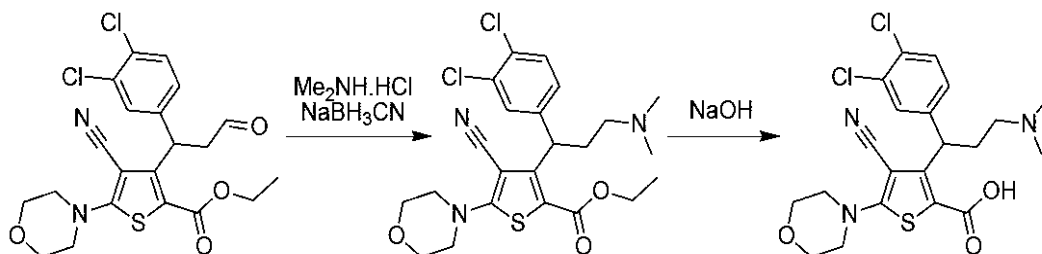
10

【0920】

実施例 57：4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (化合物 331) の合成

20

【化 209】



30

【0921】

ステップ 1：エチル 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソプロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート (38.0 mg、0.0813 mmol) (実施例 56、ステップ 1 からの) のメタノール (1.00 mL) 中溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (9.94 mg、0.1222 mmol)、酢酸ナトリウム (8.00 mg、0.0976 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (6.13 mg、0.0976 mmol) を添加した。この反応物を 2 時間室温で攪拌した。この混合物を NaHCO₃ (水性) 飽和溶液および EtOAc の間で分配した。水層を EtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮した。シリカゲルカラム (勾配溶離、0~15% の MeOH/CH₂Cl₂) で精製して、黄色のシロップ (29.0 mg、71.8% の収率) としてエチル 4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレートが得られた。LCMS: (AA) ES + 496, 498, 500; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 - 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.58 - 3

40

50

. 49 (dd, $J=5.7$, 4.0 Hz, 4H), 2.57 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.24 (s, 6H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0922】

ステップ2：エチル4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート (29.0 mg、0.0584 mmol) のメタノール (0.500 mL) 中溶液に水中の 1.030 M 水酸化ナトリウム (284 μ L、0.284 mmol) を添加した。この反応物を2日にわたり室温で攪拌した。この混合物を水中の 1.00 M 塩酸 (0.292 mL) で中和し、水 5 mL で希釈し、10% MeOH/CHCl₃ (x5) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、結果として得られた白色のシロップ/固体を凍結乾燥し、白色固体 (26 mg、95%の収率) として4-シアノ-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸が得られた。LCMS: (AA) ES+ 468, 470, 472; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (s, 1H), 7.15 - 7.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.49 - 5.34 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.38 - 3.31 (dd, $J=6.2$, 4.0 Hz, 4H), 3.13 - 2.97 (s, 1H), 2.85 - 2.73 (s, 1H), 2.72 - 2.60 (s, 6H), 2.56 - 2.52 (m, 1H)。

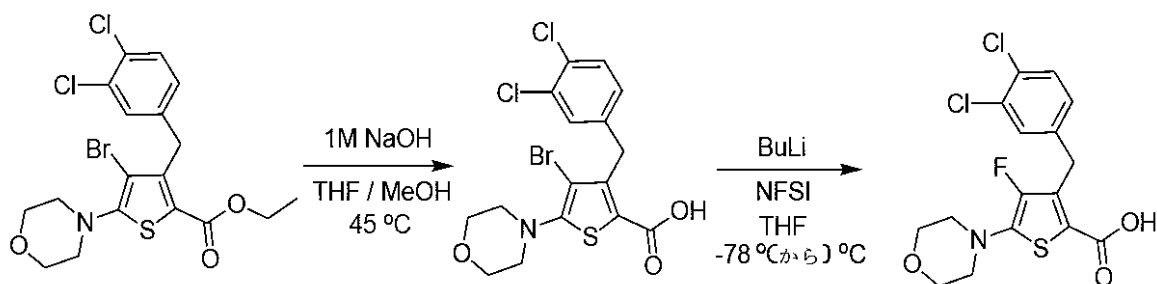
10

20

【0923】

実施例58：3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-フルオロ-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸 (化合物320) の合成

【化210】



実施例24から

30

【0924】

ステップ1、4-ブロモ-3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸の調製

【0925】

エチル4-ブロモ-3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボキシラート (109 mg、0.227 mmol) の溶液 (THF (1.8 mL) および MeOH (0.37 mL) 中) に、1.00 M NaOH 水溶液 (1.82 mL、1.82 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を45°Cで終夜攪拌した。この反応物を水 (5 mL) で希釈し、1 N の HCl で pH=3 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (2x20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮して、92 mg の白色固体 (90%の収率) が得られた。これは次のステップでそのまま使用した。LC/MS (AA) ES+ 450, 452, 454. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.21 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.39 (d, 1H, 2.0 Hz), 7.09 (dd, 1H, $J=8.0$, 2.0 Hz), 4.36 (s, 2H), 3.7

40

50

4-3.71 (m, 4H), 3.13-3.11 (m, 4H).

【0926】

ステップ2、3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-フルオロ-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸の調製

【0927】

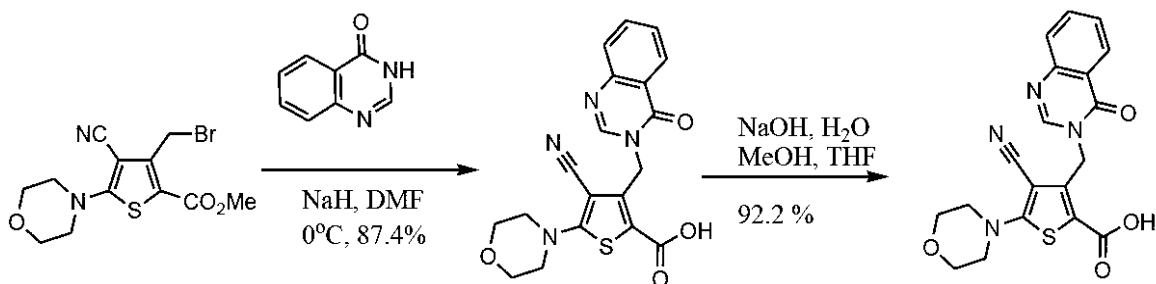
ドライアイス/アセトン浴中の4-ブromo-3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸(89.0mg、0.197mmol)のTHF(3.00mL)中溶液に、ヘキサン中の1.60MBuLi(0.271mL、0.434mmol)を添加し、結果として得られた溶液を-78℃で10分撹拌した。次いで、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド(93.3mg、0.296mmol)のTHF(0.70mL)中溶液を添加し、0℃に反応物を暖めた。この反応物を飽和NH₄Cl(5mL)でクエンチし、次に酢酸エチル(15mL)を添加した。層を分離し、水層を1NのHClでpH=3に酸性化した。酸性の水層を酢酸エチル(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→15/85)によって精製し、31mgの生成物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として9mgの表題化合物(10%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES⁺ 390, 392. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.04 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.16 (dd, 1H, J=8.0, 1.6 Hz), 4.21 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 4H).

10

20

【0928】

実施例59: 4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-[(4-オキシキノリン-3(4H)-イル)メチル]チオフェン-2-カルボン酸(化合物294)の合成【化211】



30

【0929】

ステップ1: メチル4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-[(4-オキシキノリン-3(4H)-イル)メチル]チオフェン-2-カルボキシレート

【0930】

N₂雰囲気下で、水素化ナトリウム(23.0mg、0.910mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL、39mmol)に懸濁し、氷浴で冷却し、10分間撹拌した。4-ヒドロキシキノリン(0.120g、0.821mmol)を添加し、透明な溶液を10分間室温で撹拌し氷浴で冷却した。メチル3-(ブromoメチル)-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート(0.203g、0.588mmol)を添加し、赤茶色の溶液を40分間冷却しながら撹拌した。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。EtOAc溶液を水(3x)、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、回転蒸発させ、粗の固体が得られた。シリカゲルカラムのクロマトグラフによってMeOH/DCM(0/100から5/95)を使用して、固体生成物(0.211g、収率87.4%)が得られた。LC/MS: (FA)ES⁺ 411. ¹H NMR(400 MHz, d-クロロホルム) δ 8.30 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.

40

50

6.8–7.76 (m, 2H), 7.45–7.49 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.83–3.85 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.59–3.62 (m, 4H).

【0931】

ステップ2：4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-[(4-オキシキノズリン-3(4H)-イル)メチル]チオフェン-2-カルボン酸ナトリウム塩

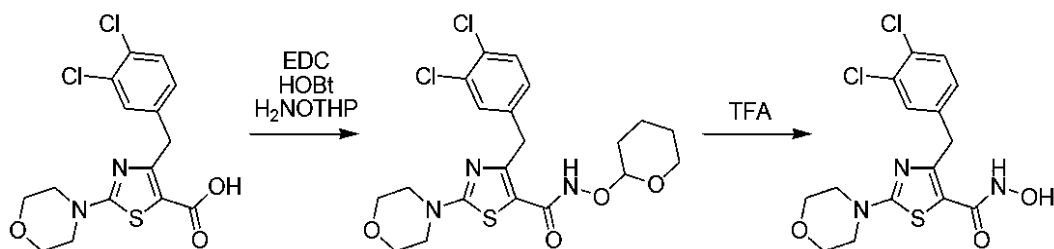
【0932】

メチル4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-[(4-オキシキノズリン-3(4H)-イル)メチル]チオフェン-2-カルボキシレート(0.139g、0.339mmol)をテトラヒドロフラン(15.0mL)、水(2.0mL)およびメタノール(5.0mL)に溶解* dissolvedした。水中の1.00Mの水酸化ナトリウム(1.0mL、1.0mmol)を添加し、この均一溶液を24時間室温で撹拌した。溶液を回転蒸発機で濃縮し、白色の粗の固体が得られ、H₂O/MeOH(1/10、約20mL)に溶解し、白色の懸濁液(約2mLの体積)になるまで回転蒸発機で濃縮した。懸濁液を濾過し固体を収集し、凍結乾燥装置* lyophilizer中で乾燥し、白色の固体生成物(0.132g、収率92.2%)が得られた。LC/MS：(FA) ES⁺ 397; ES⁻ 395. ¹H NMR(400MHz, d₄-メタノール) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.78–3.81 (m, 4H), 3.47–3.50 (m, 4H)。

【0933】

実施例60：4-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(化合物298)の合成

【化212】



【0934】

ステップ1：4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸・Na(125mg、0.316mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(72.8mg、0.380mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(51.3mg、0.380mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.50mL)中懸濁液に、O-(テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(55.6mg、0.474mmol)を添加した。この反応物を室温で15時間撹拌した。この混合物を水およびEtOAcの間で分配し、水層をEtOAc(x2)で抽出した。合わせた有機層を、NaHCO₃(水性)飽和溶液および10%のLiCl(水性)溶液(x2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、白色固体(153mg、定量的)として4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(モルホリン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドが得られた。LCMS：(AA) ES⁺ 472, 474, 476; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.43 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.26

(m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.01 - 4.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (td, J = 10.4, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.49 (m, 3H)

【0935】

ステップ2：4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-(モルホリン-4-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (153 mg、0.324 mmol) の塩化メチレン (1.50 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (1.50 mL、19.5 mmol) を添加した。この反応物を12時間室温で攪拌した。結果として得られた溶液を濃縮し、NaHCO₃ (水性) 飽和溶液およびCH₂Cl₂の間で分配した。水層をCH₂Cl₂ (x2) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラム (勾配溶離、0~8%のMeOH/CH₂Cl₂) で精製し、黄色の固体 (53 mg、42.1%の収率) として4-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシ-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドが得られた。LCMS: (AA) ES+ 388, 390, 392; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 - 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (s, 2H), 3.79 - 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.50 - 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.33 - 3.27 (t, J = 1.6 Hz, 1H)。

【0936】

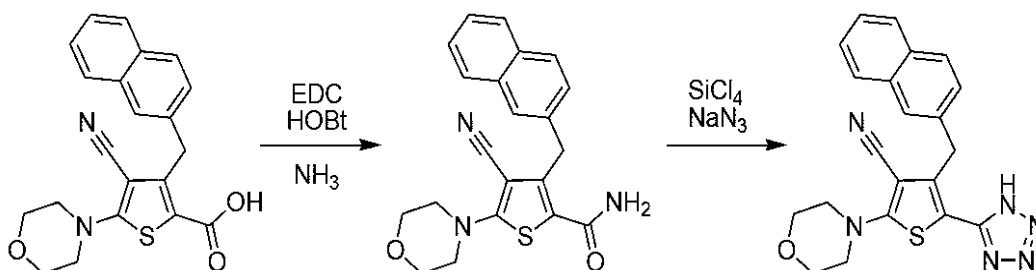
下表の化合物を、実施例60の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

【表32】

334	LC/MS: (AA) ES+ 354

【0937】

実施例61：2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボニトリル (化合物316) の合成【化213】



【0938】

ステップ1：4-シアノ-5-モルホリン-4-イル-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボン酸・Na (255 mg、0.637 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6.00 mL) 中混合物に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (117 mg、0.764 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (146 mg、0.764 mmol)、および1,4-ジオキサン中の0.500 Mアンモニア (3.18 mL、1.59 mmol) を添加した。この反応物を5時間室温で激しく攪拌した。この混合物を塩水およびEtOAcの間で分配し、水層をEtOAc (x2) で抽出した。合わせた有機層を10%のLiCl (水性) 溶液 (x2) で洗浄し、乾燥し、濃縮し、白色固体 (224 mg、93.2%の収率) とし

て4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物327)が得られた。LCMS:(AA)ES+ 378; ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.89 - 7.76 (td, $J=11.0$, 6.6 Hz, 3H), 7.68 - 7.62 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (td, $J=6.8$, 6.0, 3.7 Hz, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.50 - 3.40 (t, $J=4.9$ Hz, 4H)。

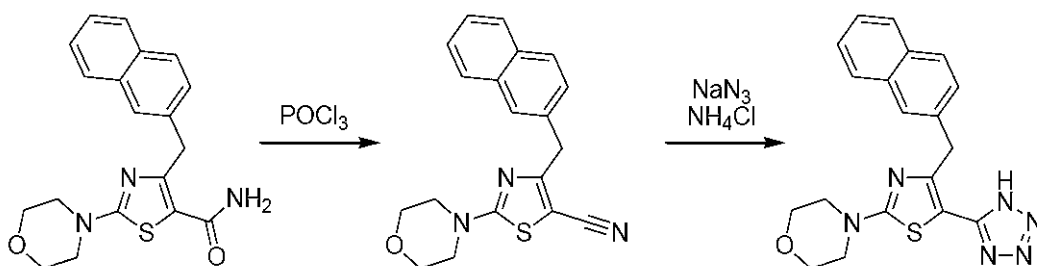
【0939】

ステップ2: 20 mLマイクロ波管内のアジ化ナトリウム(153 mg、2.35 mmol)のアセトニトリル(2.50 mL)中混合物に塩化ケイ素(IV)(89.9 μ L、0.783 mmol)を添加した。混合物を20分間窒素の雰囲気下で室温で攪拌し、次いで、4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキサミド(197 mg、0.522 mmol)を添加した。管を密封し、反応物を12時間90℃に加熱した。この混合物を冷却し、水およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAc(x2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮し、紫色のシロップが得られた。HPLC(逆相、AA)で精製して、黄色の固体(44 mg、20.9%収率)として2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)チオフェン-3-カルボニトリルが得られた。LCMS:(AA)ES+ 403; ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (s, 2H), 3.85 - 3.76 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.57 - 3.48 (t, $J=4.8$ Hz, 4H)。

【0940】

実施例62: 4-[4-(2-ナフチルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]モルホリン(化合物360)の合成

【化214】



【0941】

ステップ1: 2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(229 mg、0.648 mmol)(アミドカップリングについては、実施例61-ステップ1を参照)および塩化ホスホリル(4.00 mL、42.9 mmol)の混合物を、30分間80℃で攪拌した。この反応物を徐々に均質になった。結果として得られた溶液を減圧下で濃縮し、0℃で1NのNaOH溶液で注意深くクエンチした。結果として得られた混合物を1NのNaOH溶液およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥し濃縮し、黄色の固体(213 mg、98.0%の収率)として2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボニトリルが得られた。LCMS:(AA)ES+ 336; ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.83 (dd, $J=9.0$, 1.9 Hz, 3H), 7.80 - 7.72 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.3

8 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (s, 2H), 3.70 - 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.51 - 3.41 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

【0942】

ステップ2：2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル(213mg、0.635mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.00mL)中溶液に、アジ化ナトリウム(61.9mg、0.952mmol)および塩化アンモニウム(102mg、1.90mmol)を添加した。この混合物を100℃に加熱し、24時間撹拌した。結果として得られた混合物を室温に冷却し、水およびEtOAcの間で分配した。水層をEtOAc(x2)で抽出した。合わせた有機層を10%のLiCl(水性)溶液(x2)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。HPLC(逆相、AA)での精製によって、黄色の固体(105mg、43.7%の収率)として4-[4-(2-ナフチルメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]モルホリンが得られた。LCMS:(AA)ES+ 379; ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.79 - 7.61 (m, 4H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 4.57 - 4.45 (s, 2H), 3.82 - 3.68 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.53 - 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

【0943】

下表の化合物を、実施例62の方法と類似した方法で好適な出発物質から調製する。

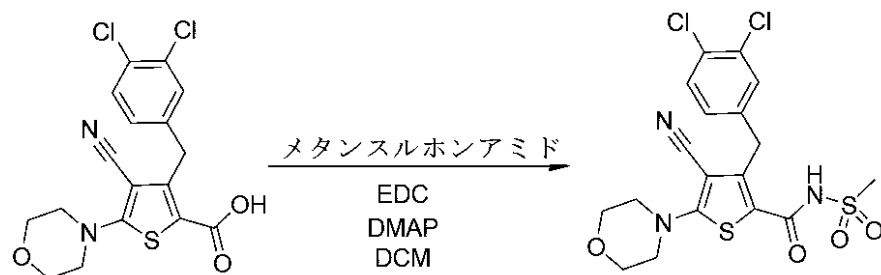
【表33】

356	LC/MS:(AA)ES+ 378

【0944】

実施例63：4-シアノ-3-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(メチルスルホニル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボキサミド(化合物352)の合成

【化215】



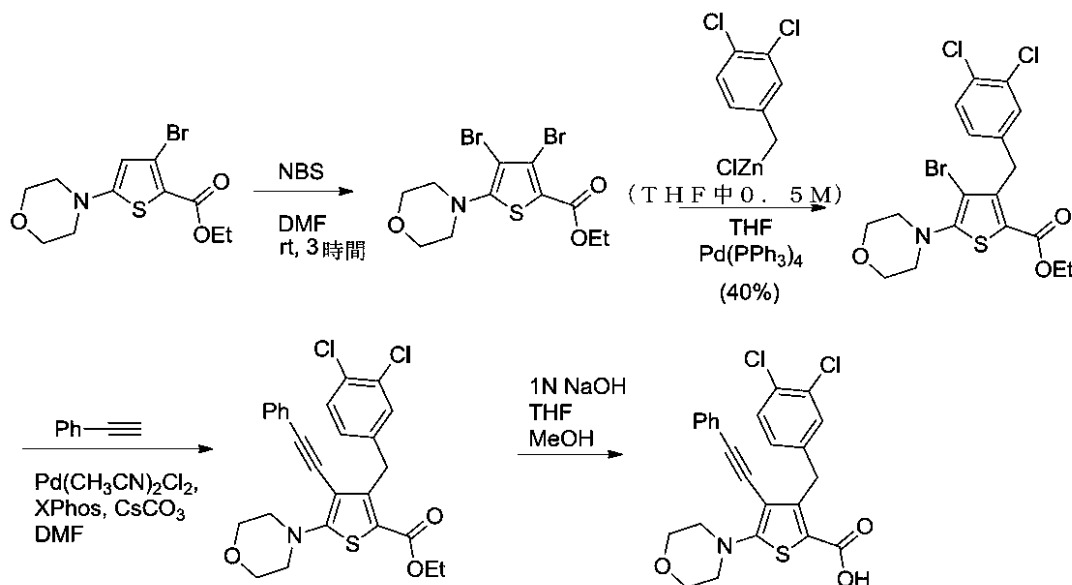
【0945】

4-シアノ-3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-モルホリノチオフェン-2-カルボン酸(291mg、0.732mmol)のDCM(5.0mL)中混合物に、メタンスルホンアミド(87.1mg、0.916mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(176mg、0.916mmol)、およびN,N-ジメチルアミノピリジン(103mg、0.842mmol)を添加し、結果として得られた溶液を室温で終夜撹拌した。この反応物をDCM(10mL)、1NのHCl(3mL)で、および水(3mL)で希釈した。有機層を乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→20/80)によって精製し、250mgの粗の生成物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として70mgの表題化合物(20%の収率)が得られた。LC/MS(FA)ES+ 474, 476. ¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.45 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.38 (s, 2H), 3.82-3.80 (m,

4 H), 3.57-3.55 (m, 4 H), 3.18 (s, 3 H).

【0946】

実施例64：3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-(モルホリン-4-イル)-4-(フェニルエチニル)チオフェン-2-カルボン酸(化合物296)の合成
【化216】



10

20

【0947】

ステップ1：エチル3,4-ジブromo-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート

【0948】

エチル3-ブromo-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート(0.688 g、2.15 mmol)の脱気したDMF(14 mL、180 mmol)中溶液に、脱気したDMF(4.1 mL、52 mmol)中の溶液としてN-ブromosuccinimide(0.7648 g、4.297 mmol)を滴下添加した。その混合物を周囲の光から保護する箔で覆い、反応物を2時間室温でアルゴン下に攪拌した。反応混合物を10%のチオ硫酸ナトリウム液(10 mL)の添加によってクエンチし、次に、EtOAc(30 mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液：0~25%のEtOAc：ヘキサン)によって、エチル3,4-ジブromo-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート(593 mg、収率69%)が得られた。LCMS：(FA)ES+ 398, 400, 402; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.75 (dd, J=5.5, 3.8 Hz, 4H), 3.24-3.10 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

30

40

【0949】

ステップ2：エチル4-ブromo-3-(3,4-ジクロロベンジル)-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート

【0950】

エチル3,4-ジブromo-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシラート(0.560 g、1.40 mmol)、THF(3.368 mL、1.684 mmol)中の0.500 M 3,4-ジクロロベンジル亜鉛クロリドおよびTHF(2.06 mL、25.4 mmol)の懸濁液を含有する密封可能な反応容器を真空によってパージ

50

し、アルゴンで再充填した。この懸濁液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（81.07mg、0.07016mmol）を添加し、バイアルに蓋をし、結果として得られた黒色の懸濁液を95℃で終夜撹拌した。反応混合物を真空内でセライトに吸着させ、こうして得られた固体はカラムクロマトグラフィー（溶離液：0～15%のEtOAc：ヘキサン）によって精製し、エチル4-ブロモ-3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）チオフェン-2-カルボキシラート（323mg、50%）が得られた。LCMS：（FA）ES+ 478, 480, 482；¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 7.53（d, J=8.3 Hz, 1H）, 7.39（d, J=2.0 Hz, 1H）, 7.07（dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H）, 4.36（s, 2H）, 4.22（q, J=7.1 Hz, 2H）, 3.75 - 3.70（m, 4H）, 3.17 - 3.12（m, 4H）, 1.22（t, J=7.1 Hz, 3H）.

10

【0951】

ステップ3：エチル3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）-4-（フェニルエチニル）-チオフェン-2-カルボキシラート

【0952】

エチル4-ブロモ-3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）チオフェン-2-カルボキシラート（0.125g、0.000222mmol）、XPhos（0.0172g、0.0000362mmol）、CsCO₃（0.199g、0.000612mmol）およびフェニルアセチレン（0.146mL、0.00133mmol）のDMF（1.2mL、0.015mmol）中懸濁液に、ビス（アセトニトリル）パラジウム（II）クロリド（0.00288g、0.0000111mmol）を添加し、混合物を50℃で終夜加熱した。反応混合物をEtOAc（30mL）および水（15mL）で希釈し、層を分離した。水層をEtOAc（2×15mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗の残渣をシリカゲルカラムに乾燥装填を使用して（溶離液：0～30%のEtOAc：ヘキサン）精製し、エチル3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）-4-（フェニルエチニル）チオフェン-2-カルボキシラート（45mg、40%の収率）が得られた。LCMS：（FA）ES+ 500, 501, 502；¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 7.55 - 7.51（m, 2H）, 7.43 - 7.37（m, 5H）, 7.20（dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H）, 4.38（s, 2H）, 4.22（q, J=7.1 Hz, 2H）, 3.79 - 3.74（m, 4H）, 3.57 - 3.52（m, 4H）, 1.23（t, J=7.1 Hz, 3H）.

20

30

【0953】

ステップ4：3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）-4-（フェニルエチニル）-チオフェン-2-カルボン酸

【0954】

エチル3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）-4-（フェニルエチニル）チオフェン-2-カルボキシラート（0.041g、0.082mmol）の懸濁液（THF（2.00mL、24.6mmol）およびメタノール（0.37mL、9.1mmol）中）に、水中の1.000M水酸化ナトリウム（1.684mL、1.684mmol）を添加し、結果として得られた二相性混合物を2日間室温で撹拌した。pHを1NのHClの添加によって3.0に注意深く調節し（pHメーターでリアルタイムにモニターした）、反応混合物を分液漏斗に移動した。この混合物をEtOAc（40mL）および水（15mL）で希釈し、層を分離した。水層をEtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（溶離液：0～5%のMeOH：DCM）によって、3-（3,4-ジクロロベンジル）-5-（モルホリン-4-イル）-4-（フェニルエチニル）チオフェン-2-カルボン酸（30mg、78%の収率）が得られ

40

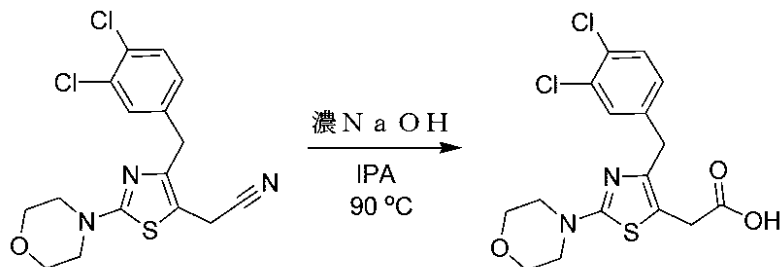
50

た。LCMS: (FA) ES+ 472, 473, 474; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 5H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.56 - 3.42 (m, 4H)。

【0955】

実施例65: 2-(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)酢酸(化合物348)の合成

【化217】



上記実施例65から

10

20

【0956】

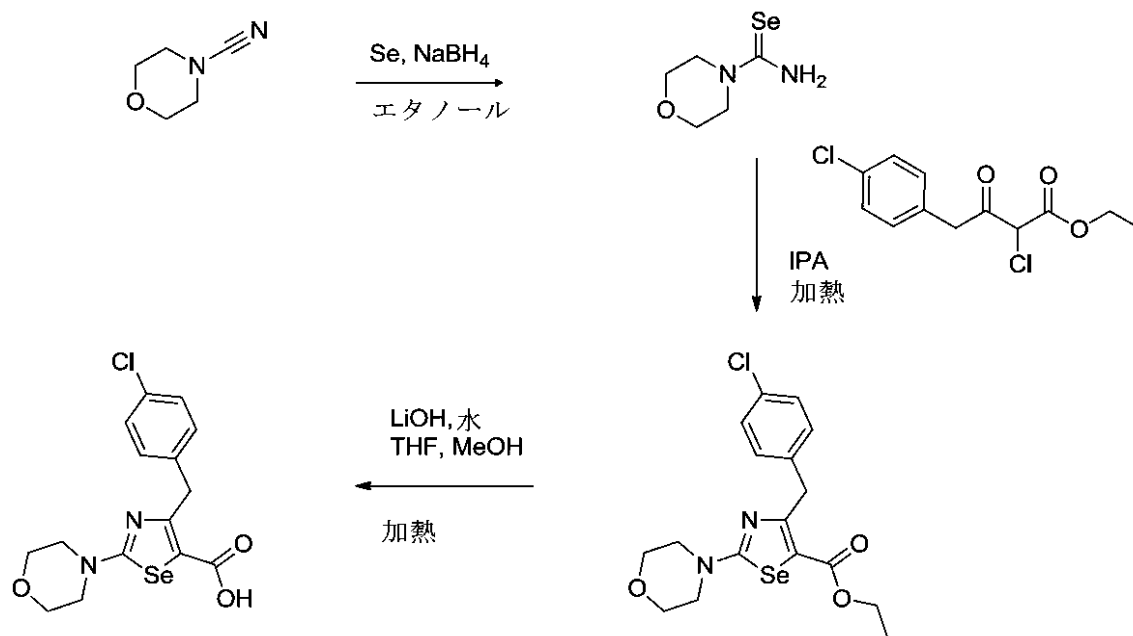
2-(4-(3,4-ジクロロベンジル)-2-モルホリノチアゾール-5-イル)アセトニトリル(165mg、0.448mmol)のIPA(4.88mL)中溶液に、50%NaOH水溶液(1.68mL、44.8mmol)を添加し、結果として得られた溶液を90度に3時間加熱した。この反応物を冷却し真空内で濃縮した。残渣を1NのHClで酸性化し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0/100→20/80)によって精製し、120mgの生成物が得られた。この物質を分取逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色固体として16mgの表題化合物(9%の収率)が得られた。LC/MS (FA) ES+ 387, 389. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 4H), 3.26 - 3.24 (m, 4H)。

30

【0957】

実施例66: 4-(4-クロロベンジル)-2-モルホリノ-1,3-セレナゾール-5-カルボン酸(化合物370)の合成

【化 2 1 8】



10

20

【0958】

ステップ1：モルホリン-4-カルボセレノアミド

【0959】

攪拌棒を装備した丸底フラスコ内で、セレン金属（4.00 g、49.4 mmol）およびエタノール（50 mL）を添加した。この混合物を氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（2.01 g、53.1 mmol）を徐々に添加しながら窒素雰囲気下に攪拌した。ガスが発生し、セレンは徐々に溶解した。ガス発生が止まった後、4-モルホリンカルボニトリル（2.77 g、24.7 mmol）、続いてピリジン塩酸塩（11.4 g、98.7 mmol）を徐々に添加した。結果として得られた暗色の混合物を室温で終夜攪拌し、灰色がかった反応混合物を水（～250 mL）でクエンチし、この混合物を短時間攪拌し、次いで、分液漏斗に移した。この混合物をジクロロメタン（3X）で抽出した。この抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を蒸発させ薄いピンク色の固体が残った。これは水と共に攪拌し、次いで濾過した。収集した固体は酢酸エチルで洗浄し、洗浄液は合わせ、次に蒸発させて、薄いピンク色の固体として80 mg（2%の収率）の生成物が残った。LC/MS (FA) ES+ 195. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15–7.71 (br s, 2H), 3.94–3.61 (br s, 4H), 3.60–3.51 (t, J = 4.9 Hz, 4H).

30

【0960】

ステップ2：エチル4-（4-クロロベンジル）-2-モルホリノ-1,3-セレンアゾール-5-カルボキシレート

40

【0961】

丸底フラスコに、エチル2-クロロ-4-（4-クロロフェニル）-3-オキソブタノアート（84.4 mg、0.3069 mmol）、イソプロピルアルコール（5 mL）、およびモルホリン-4-カルボセレノアミド（80.0 mg、0.414 mmol）を装入した。結果として得られた混合物を窒素の雰囲気下で還流した（すべての固体は溶解し、薄いピンク色の透明溶液が得られた）。約1時間還流後、TLC分析は、出発物質がすべて消費され主要生成物が生じたことを示した。室温にこの反応物を冷却し、終夜攪拌した。溶媒を回転蒸留器で除去し、次いで、残渣を最小限のジクロロメタンに溶解し、カラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（100%のヘキサンから35%の酢酸エチル

50

の勾配)で精製し、白色固体として35mg(28%の収率)の生成物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 413/415/417. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37-7.23 (m, 4H), 4.25-4.14 (m, 4H), 3.72-3.62 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.50-3.41 (t, J=4.8 Hz, 4H), 1.27-1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【0962】

ステップ3: 4-(4-クロロベンジル)-2-モルホリノ-1,3-セレナゾール-5-カルボン酸

【0963】

エチル4-(4-クロロベンジル)-2-(モルホリン-4-イル)-1,3-セレナゾール-5-カルボキシラート(35.0mg、0.0846mmol)を攪拌棒を装備した丸底フラスコに装入した。

テトラヒドロフラン(1.00mL)およびメタノール(0.1mL)を添加し、混合物を攪拌し、淡黄色の溶液が得られた。

水酸化リチウムの水中溶液(2.0M、0.423mL、0.846mmol)を一度に添加し、結果として得られた混合物を室温で窒素の雰囲気下に終夜攪拌した。反応のLCMS分析は、出発物質がなお残存し、その少量のみ生成物に加水分解されたことを示した。追加のテトラヒドロフラン(2mL)および水中の水酸化リチウム(2.0M、0.423mL、0.846mmol)を添加し、この反応物を窒素の雰囲気下で50℃で終夜加熱した。LCMS分析は、反応が90%完了していることを示した。この反応物をさらに8時間60℃で加熱した。LCMS分析は完全な加水分解を示した。反応物を室温に冷却し、10mLの塩水で希釈し、よく攪拌しながら稀酢酸で酸性化した。白色の沈殿物が形成され、攪拌すると粒状になった。生成物をフリット漏斗に単離し、水で洗浄し、40℃で終夜乾燥し、白色の粉末として29.2mg(89%の収率)の生成物が得られた。LC/MS (FA) ES+ 385/387/389. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 - 12.44 (br s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 4.26 - 4.18 (s, 2H), 3.74 - 3.63 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.49 - 3.39 (t, J=4.7 Hz, 4H).

【0964】

製剤実施例1(錠剤当たりの量)

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0mg
- (2) ラクトース 60.0mg
- (3) コーンスターチ 35.0mg
- (4) ゼラチン 3.0mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0mg

【0965】

実施例1で得られた10.0mgの化合物、60.0mgのラクトースおよび35.0mgのコーンスターチの混合物を、10重量%のゼラチン水溶液0.03mL(3.0mgのゼラチン)を使用して、1mmメッシュ篩に通して粒状化し、その後、顆粒を40℃で乾燥し、再濾過する。得られた顆粒剤は、2.0mgのステアリン酸マグネシウムと混合し圧縮する。得られた核錠は、スクロース、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液を含む糖被膜で被覆し、蠟で研磨し、糖衣錠が得られる。

【0966】

製剤実施例2(錠剤当たりの用量)

- (1) 実施例で得られた化合物 110.0mg
- (2) ラクトース 70.0mg
- (3) コーンスターチ 50.0mg
- (4) 可溶性澱粉 7.0mg

10

20

30

40

50

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg

【0967】

実施例1で得られた10.0 mgの化合物および3.0 mgのステアリン酸マグネシウムを、可溶性澱粉の水溶液0.07 ml (7.0 mgの可溶性澱粉)を使用して粒状化し、その後、これらの顆粒を乾燥し、70.0 mgのラクトースおよび50.0 mgのコーンスターチと混合した。この混合物を圧縮し、錠剤が得られる。

【0968】

生物学的データ：

【0969】

PI3KおよびVPS34酵素アッセイ

10

【0970】

PI3KおよびVPS34のクローニング、発現、および精製

【0971】

PI3Kの触媒サブユニットを、N末端Hisタグ付け融合タンパク質としてGatewayシステム (Invitrogen、pDEST8用にカタログ#11804-010、pDEST10用にカタログ#11806-015)を使用して、pDEST8 (p110アルファ)またはpDEST10 (p110ベータ、p110デルタおよびp110ガンマ)のいずれかにクローニングした。配列はGateway (登録商標) TechnologyのBaculovirus Expression Systemを使用して、組換え型タンパク質発現の前に検証する。サブユニットの登録番号は以下の通りである：

20

p110アルファ (GB:U79143)

p110ベータ (GB:S67334)

p110デルタ (GB:U86453)

p110ガンマ (GB:X83368)

【0972】

PI3Kの調節サブユニットを、Gatewayシステム (カタログ#11804-010)を使用して、タグ付けしないタンパク質としてpDEST8にクローニングした。配列はGateway (登録商標) TechnologyのBaculovirus Expression Systemを使用して、組換え型タンパク質発現の前に検証する。サブユニットの登録番号は以下の通りである：

30

p85アルファ (GB:BC030815)

p101 (GB:AB028925)

【0973】

VPS34 (登録番号GB:BC033004)を、Gatewayシステム (Invitrogen、カタログ#11804-013)を使用して、N末端GSTタグ付け融合タンパク質としてpDEST20-トロニンにクローニングした。配列はGateway (登録商標) TechnologyのBaculovirus Expression Systemを使用して、組換え型タンパク質発現の前に検証する。

【0974】

40

p110複合体の発現に対して、p85 (4 MOI)を、SF9細胞中でp110アルファ、ベータ、およびデルタでそれぞれ (1 MOI)同時感染させ、同時感染60時間後に収穫する。p110ガンマを1 MOIで感染させ、感染60時間後収穫した。

【0975】

精製のために、PI3Kを、Ni-NTA Agarose (Qiagen #30250)、続いてMono Q 10/100 GL (GE Healthcare #17-5167-01)によって精製する。VPS34は、Glutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03)、続いてHiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)によって精製する。

50

【0976】

発現については、VPS34をSF9細胞中で1MOIで感染させ、感染72時間後収穫した。

【0977】

精製のために、VPS34をGlutathione Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare #17-5132-03)、続いてHiTrap Q (GE Healthcare #17-1153-01)によって精製する。

【0978】

PI3KおよびVPS34アッセイ条件

10

【0979】

1) ヒトPI3Kアルファ酵素アッセイ法

【0980】

DMSO中の0.5 μ Lの化合物を384ウェルマイクロタイタープレート (Corning 3575)のウェルに添加する。室温で: ATP (25 μ M、Promega)を含有する10 μ L PI3K反応緩衝液 (50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、10mM ベータグリセロリン酸塩、10mM MgCl₂、0.25mM コール酸ナトリウムおよび0.001% CHAPS、pH 7.00)、次いで直ちにdi-C8 PI (4, 5) P2 (3.5 μ M, Cell Signalling) およびPI3Kアルファ (0.4875 nM, Millennium Protein Sciences Group)を含有する10 μ L PI3K反応緩衝液を添加し、その混合物を30分間室温で振盪しながらインキュベートする。次いで、5 μ L PI3K停止混合液 (50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、0.01% Tween-20、15mM EDTAおよび25 nM ビオチン-PI (3, 4, 5) P3 (Echelon)を添加して反応をクエンチし、次いで直ちに5 μ L HTRF検出混合液 (50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、0.01% Tween-20、40mM KF、10 nM GST:GRP-1 PHドメイン (Millennium Protein Sciences Group)、15 nM ストレプトアビジン-XL (CisBio) および0.375 nM 抗GST Eu++抗体 (CisBio)をpH 7.00で添加する。次いで、プレートを振盪しながら室温で1時間インキュベートし、次に、BMG PheraStar Plusリーダーで読み取る。

20

30

【0981】

2) ヒトPI3Kベータ、デルタおよびガンマアイソフォームを、上のPI3Kアルファに記載された手順を使用し、ただし以下の変更: PI3Kベータ (5.25 nM)、PI3Kデルタ (0.75 nM) およびPI3Kガンマ (5 nM)を加えて試験した。アイソフォームはすべて、Millennium Protein Science Groupによって供給された。

【0982】

3) VPS34は、Adapta (商標) Universal Kinase Assay Kit (Invitrogen)を使用してアッセイする。

40

【0983】

4) ヒトVPS34酵素アッセイ法

【0984】

DMSO中の100 nL化合物を384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner 780076)のウェルに添加する。室温で: ATP (20 μ M、Promega) および200 μ M PI-PS基質 (Invitrogen PV5122)を含有する5 μ L VPS34反応物緩衝液 (Invitrogen Assay Buffer Q (超純水 (nanopure water)で5倍に希釈) - 2mM DTTおよび2mM MnCl₂を加えて)、次いで直ちにVPS34 (5 nM、Millenniu

50

m Protein Sciences Group) を含有する 5 μ L の VPS 34 反応緩衝液 (上記のような) を添加し、その混合物を室温で振盪しながら 1 時間インキュベートする。次いで、5 μ L の VPS 34 停止検出混合液 (Invitrogen Adapta アッセイキット (PV5009) 当たり、説明書 (キナーゼクエンチ緩衝剤、TR-FRET 緩衝剤、Adapta Eu 抗 ADP 抗体および Alexa Fluor 647 ADP トレーサーを含む)) を添加し反応をクエンチする。次いで、プレートを振盪しながら室温で 30 分間インキュベートし、次に、BMG PheraStar Plus リーダーで読み取る。

【0985】

上記のアッセイ法に対して、様々な濃度での試験化合物阻害パーセントを対照 (DMSO および EDTA) の処理試料に対して計算する。化合物濃度対阻害パーセントの曲線をあてはめ、 IC_{50} 値を作成する。当業者は、単一濃度での百分率阻害として得られる値または IC_{50} 値のいずれもが実験ばらつきを受けることを認識するであろう。

【0986】

PI3K 細胞アッセイ

【0987】

1) In-Cell Western アッセイ

【0988】

pSer473 AKT LI-COR In-Cell Western アッセイは、WM266.4 中のセリン 473 AKT (pSer473 AKT)、および細胞培養で増殖した SKOV3 腫瘍細胞株のリン酸化を測定する定量的免疫蛍光測定法である。

【0989】

WM266.4 細胞を、L-グルタミン、10% ウシ胎児血清、1 mM MEM ピルビン酸ナトリウム、および 0.1 mM MEM 可欠アミノ酸を含有する最少必須培地 (MEM) (Invitrogen) 中で繁殖させ、SKOV3 細胞を、L-グルタミンおよび 10% ウシ胎児血清を含有する McCoy の 5A 培地 (変性) (Invitrogen) 中で繁殖させる。細胞株は共に 5% CO_2 を含む 37°C の湿った室に維持する。pSer473 AKT LI-COR In-Cell Western アッセイのために、 1.5×10^4 WM266.4 および 1.5×10^4 SKOV3 細胞を、組織培養処理された黒壁で透明底の Optilux 96 ウェルプレート (BD Biosciences) でウェル当たり培地 100 μ l 中で 16~20 時間培養する。化合物の添加前に、細胞培地を取り除き、新鮮な培地 75 μ l と置き換える。DMSO 中の試験化合物を、培地に 1:100 に希釈する。希釈した試験化合物を 3 倍希釈で細胞 (ウェル当たり 25 μ l) に添加し、最終濃度範囲を 0.0015 から 10 μ M とする。細胞は 5% CO_2 を含む 37°C の湿った室で 2 時間インキュベートする。化合物インキュベーションのすぐ後、液体はすべてウェルから除去し、細胞を PBS 中 4% パラホルムアルデヒド (ウェル当たり 150 μ l) で室温で 20 分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液をウェルから除去し、ウェル当たり PBS 中 200 μ l の 0.1% トリトン X-100 で細胞を室温で 10 分間 3 回透過性にする。PBS + 0.1% トリトン X-100 の除去後、150 μ l Odyssey 遮断緩衝剤 (LI-COR Biosciences) を各ウェルに添加し、プレートを室温で 1.5 時間インキュベートする。遮断緩衝剤をウェルから除去し、および、Odyssey 遮断緩衝剤に希釈した第一の抗体 (Phospho-AKT (Ser473) (D9E) XP (商標) Rabbit mAb and AKT (pan) (40D4) Mouse mAb, Cell Signaling Technology) を添加する (ウェル当たり 50 μ l)。プレートは、4°C で終夜インキュベートする。細胞を PBS + 0.1% Tween-20 で 20 分間 3 回洗浄する (ウェル当たり 200 μ l)。第二の抗体 (IRDye 680 Goat anti-Rabbit IgG (H+L) and IRDye 800 CW Goat anti-Mouse IgG (H+L), LI-COR Biosciences) を、Odyssey 遮断緩衝剤に希釈し、ウェル (ウェル当たり 50 μ l) に添加し、続いて光から保護しながら

10

20

30

40

50

、室温で1時間インキュベートする。細胞はPBS + 0.1% Tween-20 (ウェル当たり200 μ l)で20分間3回洗浄する。洗浄緩衝剤を、最後の洗浄後ウェルから完全に除去し、Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences)でスキャンし解析するまで、プレートを光から保護する。pS473 AKTおよびAKTは共に、赤色によって示される680nmの蛍光団、および緑色によって示される800nmの蛍光団で同時に可視化される。スキャンに由来する相対的蛍光単位は、両方の標識付けタンパク質の定量分析を可能にし、pS473 AKTとAKTの比率を計算する。濃度反応曲線は、DMSO処理した対照に対するPI3K阻害薬処理試料の平均比率をプロットすることにより作成され、pS473 AKTの発現におけるパーセント変化を求め、単一濃度での百分率阻害値または成長阻害 (IC_{50}) 値をこれらの曲線から求める。当業者は、単一濃度での百分率阻害として得られる値または IC_{50} 値のいずれもが実験ばらつきを受けることを認識するであろう。

10

【0990】

2) ATP Lite 生存率アッセイ

【0991】

ATP Lite (商標) アッセイ (Perkin-Elmer) は、ATP依存性酵素ホタルルシフェラーゼから形成される発光シグナルの生成によって細胞のアデノシン三リン酸 (ATP) を測定する。発光シグナル強度は、細胞の増殖の尺度として使用することができ、PI3K阻害薬の抗増殖作用を評価するために使用することができる。

20

【0992】

L-グルタミン、10%ウシ胎児血清、1mM MEMピルビン酸ナトリウム、および、0.1mMEM可欠アミノ酸を含有する最少必須培地 (MEM) (Invitrogen)で繁殖させたWM266.4細胞を、384ウェルの組織培養処理した黒色/透明プレート (Falcon) 中で体積75 μ lの1ウェル当たり 1×10^3 細胞で5% CO_2 を含む37℃の湿った室で24時間培養される。試験化合物 (100% DMSO中2 μ l) を細胞培養培地95 μ lに希釈する。希釈した試験化合物を、(1ウェル当たり8 μ l) 384ウェルプレートに添加する。化合物の3倍連続希釈の最終濃度範囲は0.001から20 μ Mである。プレートは5% CO_2 を含む37℃の湿った室で72時間インキュベートする。化合物添加がない1つの対照プレートは、72時間インキュベーションの最初に細胞生存率の定量的評価のために「時間ゼロ」読みとしてアッセイの最初に処理する。72時間後、25 μ l以外の細胞培養培地はすべて各ウェルから取り除き、続いてATP Lite 1ステップ試薬 (Perkin-Elmer) 25 μ lを各ウェルに添加する。発光は、LEADseeker Luminescence Counter (GE Healthcare Life Sciences)で測定する。濃度反応曲線は、DMSO処理した対照に対する、試験化合物処理した試料における発光の減少の計算により作成され、単一濃度での百分率阻害値または成長阻害 (IC_{50}) 値は、曲線から求められる。当業者は、単一濃度での百分率阻害として得られる値または IC_{50} 値のいずれもが実験ばらつきを受けることを認識するであろう。

30

【0993】

Vps34 細胞アッセイ

【0994】

1) FYVEドメイン再分配アッセイ

【0995】

FYVEドメイン再分配アッセイは、試験化合物に応じて、初期の核内体において (PtdIns (3) P) に結合したその初めの位置から細胞質へのEGFP-2XFYVEの移行をモニターする。肝細胞増殖因子調節チロシンキナーゼ基質Hrsのヒト相同染色体からFYVEフィンガーを発現している安定な組み換えU2OS細胞を前後一列 (tandem) に複製 (GenBank Acc. NM_004712) し、増強緑色蛍光タンパク質 (EGFP) のC末端に縮合させる。U2OS細胞はヒト骨肉腫に由来する付

50

着上皮細胞である。EGFP-2X-FYVEの発現は標準CMV促進因子によって制御され、持続的*continuous発現は培地へのジェネティシンの添加によって維持される。細胞内の融合タンパク質の局在化は、Evotec Technologies OPERA Confocal Imager（共焦点画像機）で画像化し、Acapel laソフトウェアを使用してIntegrated Spot Signal Per Cellular Signal（細胞シグナル毎の積分スポットシグナル）を定量する。この情報を使用して、単一濃度での百分率阻害値または阻害薬のIC₅₀値を求めることができる。

【0996】

10%ウシ胎児血清（HyClone cat. SH30071.02）および0.5mg/mlジェネティシン（Invitrogen）を含有するダルベッコ変性イーグル培地高グルコース（D-MEM）（Invitrogen cat. 11995）中でU2OS EGFP-2XFYVE細胞を繁殖させ、5%CO₂を含む37℃の湿った室に維持した。8x10³細胞を、ウェル当たりの培地100μl中で組織培養処理した黒色壁透明底のOptilux96ウェルプレート（BD Biosciences）で16~24時間培養する。

【0997】

化合物の添加前に、細胞培地を取り除き、新鮮な培地75μlと置き換える。DMSO中の試験化合物を、培地に1:100に希釈する。希釈した試験化合物を3倍希釈で細胞（ウェル当たり25μl）に添加し、最終濃度範囲を0.0015から10μMとする。細胞は5%CO₂を含む37℃の湿った室で30分インキュベートする。化合物インキュベーションのすぐ後、液体はすべてウェルから除去し、細胞をPBS中4%パラホルムアルデヒド（ウェル当たり75μl）で室温で15分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液をウェルから除去し、PBS（ウェル当たり100μl）で1回洗浄する。PBSを除去し、細胞は、DRAQ5 Nucleur色素（Alexis/Biostatus）（ウェル当たり85μl）と共にインキュベートする。プレートはFlash Plateプラスチック接着箔で覆い、少なくとも30分のインキュベーション後Evotec Technologies OPERA Confocal Imager Operaで画像化する。DMSO処理対照および100%対照阻害薬に対する試験化合物処理試料の細胞シグナル当たり積分スポット強度の減少を計算することにより濃度曲線を作成し、単一濃度での百分率阻害値または成長阻害（IC₅₀）値を曲線から求める。当業者は、単一濃度での百分率阻害として得られる値またはIC₅₀値のいずれもが実験ばらつきを受けることを認識するであろう。

【0998】

上に詳述したように、本発明の化合物は、PI3Kおよび/またはVPS34を阻害する。クラスI PI3キナーゼアイソフォームの例は、PI3Kα、β、γおよびδである。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、PI3Kの1種または複数のアイソフォームを阻害する。他のある特定の実施形態において、本発明の化合物は、PI3Kの1つの特定のアイソフォームを選択的に阻害する。例えば、幾つかの実施形態において、本発明の化合物はPI3Kαを選択的に阻害する。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は選択的にPI3Kβを阻害する。

【0999】

本明細書において使用される場合、選択的阻害薬とは、生化学的アッセイにおいて、他のクラスI PI3キナーゼアイソフォームに対して、少なくとも>約10倍、または少なくとも>約20倍、または少なくとも>約30倍の選択性で1種または複数の特定のPI3Kアイソフォームを阻害する化合物を指す。例として、PI3Kα、γまたはδに対して少なくとも>約10倍、または少なくとも>約20倍、または少なくとも>約30倍の選択性でPI3Kβを阻害する化合物は、PI3Kβの選択的な阻害薬である。代替として、PI3Kαまたはγに対して少なくとも>約10倍、または少なくとも>約20倍、または少なくとも>約30倍の選択性でPI3Kβおよびδを阻害する化合物は、PI

3 K β および δ の選択的な阻害薬である。

【1000】

上に詳述したように、本発明の化合物は P I 3 K を阻害する。ある特定の実施形態において、化合物は、P I 3 K の 1 種または複数のアイソフォームを阻害する。他の実施形態において、本発明の化合物は、P I 3 K アルファを阻害し、 $>1.0 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は、2、3、5、6、7、8、9、11、12、15、16、17、18、19、21、22、23、25、26、27、33、34、36、37、39、43、44、45、46、47、49、51、52、55、58、59、60、62、63、65、66、68、69、70、73、75、76、77、78、79、80、81、84、85、87、88、89、91、92 を含む。他の実施形態において、
 本発明の化合物は、 $<1.0 \mu\text{M}$ であるが $>0.1 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は、化合物 1、4、10、14、20、24、28、30、31、32、35、38、40、42、48、53、54、56、57、61、64、67、71、72、74、82、83、86、90 を含む。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、 $<0.1 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は、化合物 13、29、41、50 を含む。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、P I 3 K ベータを阻害し、 $>1.0 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は 2、18、22、24、29、49、55、63、67、78 を含む。他の実施形態において、本発明の化合物は、 $<1.0 \mu\text{M}$ であるが $>0.1 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は、化合物 1、4、6、8、10、12、15、17、23、25、26、27、28、32、33、34、35、37、38、39、40、42、46、47、48、53、54、56、57、58、60、61、62、64、68、69、70、71、72、73、74、76、79、82、83、84、89 を含む。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、 $<0.1 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物は、化合物 3、5、7、9、11、13、14、16、19、20、21、30、31、36、41、43、44、45、50、51、52、59、65、66、75、77、80、81、85、86、87、88、90、91、92 を含む。

【1001】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、 $1.1 \mu\text{M}$ 濃度で下表において示される阻害パーセントで P I 3 K α および β を阻害する。

【表 34-1】

化合物	P I 3 K α 阻害パーセント	P I 3 K β 阻害パーセント	化合物	P I 3 K α 阻害パーセント	P I 3 K β 阻害パーセント
91	27	105	111	7	77
93	9	80	112	95	110
94	58	97	113	25	100
95	68	101	114	40	106
96	58	109	115	45	97
97	53	101	116	46	98
98	58	111	117	48	94
99	12	72	118	28	104
100	20	98	119	9	88
101	30	105	120	18	97
102	30	78	121	11	59

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

1 0 3	2	7 1	1 2 2	4 9	1 0 6
1 0 4	2 6	1 0 9	1 2 3	6 4	1 0 5
1 0 5	2 1	9 8	1 2 4	7 9	1 0 9
1 0 6	5 8	1 0 3	1 2 5	4 6	9 9
1 0 7	4 9	1 0 3	1 2 6	4 2	1 0 3
1 0 8	4 4	1 0 0	1 2 7	4 0	1 1 0
1 0 9	6	7 6	1 2 8	4 6	1 0 6
1 1 0	5	4 1			

10

【1 0 0 2】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、1. 0 μ M濃度で下表において示される阻害パーセントで P I 3 K δ および γ を阻害する。

【表 3 5】

化合物	P I 3 K δ 阻害 パーセント	P I 3 K γ 阻害 パーセント	化合物	P I 3 K δ 阻 害パーセント	P I 3 K γ 阻 害パーセント
9 1	8 4. 8	1 5. 4	1 1 2	1 1 4. 5	6 9. 0
9 3	4 6. 0	9. 5	1 1 3	7 8. 8	3 2. 5
9 4	1 0 2. 4	5 2. 6	1 1 4	1 1 2. 8	5 6. 9
9 5	8 6. 1	2 3. 9	1 1 5	6 3. 0	1 2. 0
9 6	9 6. 0	3 6. 2	1 1 6	8 3. 0	3 6. 7
9 7	8 9. 8	1 7. 8	1 1 7	7 8. 5	1 4. 7
9 8	1 0 8. 5	6 7. 6	1 1 8	8 9. 3	2 7. 5
9 9	5 5. 4	6. 4	1 1 9	6 2. 6	7. 6
1 0 0	6 5. 5	1 3. 2	1 2 0	7 7. 0	1 1. 0
1 0 2	3 8. 1	6. 8	1 2 1	7 7. 3	7. 3
1 0 3	3 8. 6	6. 4	1 2 2	9 6. 2	4 9. 6
1 0 4	9 3. 0	2 8. 8	1 2 3	9 6. 8	3 6. 6
1 0 5	5 1. 2	9. 8	1 2 4	1 1 2. 0	7 4. 2
1 0 6	8 8. 8	5 1. 8	1 2 5	8 5. 1	2 5. 9
1 0 7	8 7. 3	2 0. 2	1 2 6	1 0 0. 4	3 7. 6
1 0 8	9 9. 6	3 8. 1	1 2 7	1 0 0. 4	5 5. 0
1 0 9	3 5. 4	3. 9	1 2 8	1 1 4. 2	6 3. 4
1 1 1	6 0. 5	6. 9			

20

30

40

【1 0 0 3】

50

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、 $1.0 \mu\text{M}$ 濃度で下表において示される阻害パーセントでVPS34を阻害する。

【表 3 6】

化合物	VPS34阻 害パーセント	化合物	VPS34阻 害パーセント	化合物	VPS34阻 害パーセント
93	19.2	106	34.4	119	19.5
94	30.6	107	45.8	120	38.3
95	167.0	108	62.4	121	64.8
96	47.8	109	24.0	122	55.2
97	45.0	111	46.8	123	45.1
98	68.9	112	37.8	124	78.8
99	46.7	113	18.1	125	37.1
100	36.6	114	131.4	126	44.0
102	28.2	115	39.7	127	33.7
103	7.2	116	54.2	128	88.1
104	63.2	117	28.6		
105	22.6	118	68.2		

10

20

【表 3 7 - 1】

化合物	p 1 1 0 アルファ 阻 害 パーセン ト	p 1 1 0 ベータ 阻 害 パーセント	p 1 1 0 ガンマ 阻 害 パーセント	p 1 1 0 デルタ 阻 害 パーセント
129	83	106	32	109
130	21	73	22	62
131	75	78	5	80
132	45	103	53	77
133	84	101	26	74
134	21	72	8	44
135	78	87	8	99
136	80	110	67	109
137	12	54	12	30
138	43	86	13	69
139	77	100	24	105
140	76	47	62	74
141	17	89	15	66
142	15	67	7	47
143	58	115	62	85

10

20

30

【表 3 7 - 2】

144	63	94	19	111
145	64	98	9	97
146	67	103	23	110
147	83	96	18	107
148	41	98	34	69
149	54	109	75	117
150	2	54	6	35
151	72	105	17	108
152	61	97	16	106
153	75	84	11	87
154	79	108	39	108
155	29	64	28	53
156	13	47	2	33
157	55	68	7	101
158	18	94	20	69
159	18	61	5	31
160	74	101	20	107
161	14	60	7	40
162	38	93	33	83
163	97	110	25	106
164	100	107	44	112
165	64	77	14	87
166	92	82	3	85
167	105	103	26	110
168	23	107	58	110
169	65	89	7	65
170	84	106	26	105
171	59	106	60	99
172	28	101	6	60
173	69	67	3	83
174	15	70	8	59
175	19	85	7	36

10

20

30

40

【表 3 7 - 3】

176	76	109	35	109
177	79	100	34	106
178	20	109	38	88
179	29	60	5	89
180	60	102	21	102
181	85	91	35	108
182	83	100	45	107
183	-2	16	3	9
184	76	112	16	112
185	16	97	9	50
186	68	109	65	92
187	32	95	25	77
188	47	94	36	82
189	89	96	21	106
190	3	60	7	33
191	26	97	30	90
192	48	90	12	100
193	26	69	13	46
194	17	18		
195	52	74	8	88
196	69	91	12	105
197	15	23	4	19
198	18	108	35	70
199	21	64	16	42
200	101	118	60	111
201	74	105	37	110
202	12	80	8	54
203	10	88	16	67
204	70	101	25	90
205	42	114	64	83
206	90	96	11	106
207	27	83	9	51

10

20

30

40

【表 3 7 - 4】

208	42	108	47	107
209	92	107	34	108
210	52	110	68	92
211	111	111	13	106
212	87	109	38	112
213	57	80	35	109
214	46	84	14	46
215	29	85	8	51
216	64	91	11	99
217	30	74	24	60
218	61	102	14	97
219	32	101	31	107
220	92	91	9	99
221	62	94	8	100
222	68	98	9	102
223	67	94	21	102
224	70	92	15	103
225	51	52	51	84
226	46	98	14	93
227	-2	76	3	24
228	24	94	11	57
229	62	105	16	106
230	57	93	29	102
231	34	104	47	77
232	38	105	26	67
233	61	97	28	74
234	60	100	10	104
235	65	101	17	66
236	11	53	10	48
237	61	89		
238	72	88	11	96
239	30	68	27	41

10

20

30

40

【表 3 7 - 5】

240	52	79	8	98
241	59	107	27	104
242	81	104	36	112
243	12	66	4	45
244	77	101	14	101
245	73	109	15	104
246	15	81	8	43
247	83	105	21	104
248	89	106	35	109
249	51	98	9	56
250	53	92	5	88
251	14	96	12	44
252	58	85	12	60
253	20	64	2	27
254	49	96	8	91
255	0	55	5	39
256	25	87	8	57
257	31	97	30	68
258	18	86	13	47
259	69	100	25	101
260	37	74	6	37
261	79	113	33	105
262	0	69	4	12
263	48	105	43	84
264	32	99	28	100
265	64	109	64	111
266	36	90	8	52
267	100	113	43	111
268	82	95	16	102
269	72	100	15	101
270	81	114	24	111
271	35	82	8	63

10

20

30

40

【表 3 7 - 6】

272	70	96	10	70
273	88	73	7	98
274	98	109	38	107
275	17	47	14	44
276	4	15	6	12
277	95	97	55	116
278	23	98	35	83
279	19	106	42	78
280	35	106	34	92
281	52	96	56	97
282	14	99	21	64
283	96	98	18	99
284	39	114	66	110
285	16	83	18	77
286	36	92	50	104
287	84	109	69	112
288	14	85	19	76
289	11	32	10	32
290	23	104	49	104
291	36	107	57	105
292	4	82	6	56
293	98	108	78	110
294	47	94	35	101
295	101	111	76	112
296	37	79	14	107
297	26	104	33	77
298	11	95	38	103
299	39	109	42	108
300	44	105	46	97
301	55	107	49	89
302	21	100	15	97
303	99	110	69	115

10

20

30

40

【表 3 7 - 7】

304	6	25	7	32
305	37	106	37	74
306	81	109	51	108
307	15	84	9	62
308	41	106	39	92
309	56	101	66	108
310	34	106	64	105
311	55	104	64	105
312	64	105	47	92
313	73	117	30	86
314	42	109	42	104
315	97	110	75	114
316	78	106	62	111
317	20	77	29	70
318	18	96	14	76
319	59	105	50	113
320	16	94	35	97
321	67	73	59	86
322	64	104	28	67
323	66	61	46	97
324	107	118	67	113
325	17	89	22	89
326	79	108	56	96
327	34	109	22	109
328	11	98	48	83
329	39	112	29	80
330	85	109	61	106
331	37	105	51	107
332	11	77	27	91
333	63	95	55	74
334	21	103	12	101
335	54	111	31	107

10

20

30

40

【表 3 7 - 8】

336	16	90	10	49
337	14	60	11	46
338	67	110	73	109
339	20	86	12	55
340	48	113	59	104
341	30	110	30	98
342	34	80	12	97
343	84	110	67	113
344	24	103	59	102
345	64	105	62	83
346	21	98	23	98
347	71	102	60	111
348	4	63	4	56
349	43	108	42	96
350	6	58	3	41
351	15	82	46	79
352	18	85	14	84
353	19	87	15	80
354	89	111	40	99
355	44	100	53	105
356	11	95	23	72
357	89	110	79	110
358	13	43	32	51
359	90	109	64	102
360	30	106	49	110
361	104	115	60	111
362	80	116	44	104
363	99	113	65	106
364	88	109	56	101
365	105	117	63	112
366	66	113	77	113
367	99	110	72	116

10

20

30

40

【表 3 7 - 9】

368	89	112	87	113
369	109	115	65	109
370	22	98	12	62

【1 0 0 4】

本発明者らは本発明の幾つかの実施形態を記載したが、本発明者らの基本的な例を、本発明の化合物および方法を使用する他の実施形態を提供するために改変し得ることは明白である。したがって、本発明の範囲は、例として表されたある特定の実施形態によってではなく、添付のクレームによって規定されるべきであることが理解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/47407
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/33; A61K 31/425 (2011.01) USPC - 514/183; 514/370-371 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/183; 514/370-371 IPC(8): A61K 31/33; A61K 31/425 (2011.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 546/270.4; 546/270.0; 546/274.1; 546/274.4; 514/300; 514/342; 514/333; 514/368 (see search words below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB Google: Scholar/Patents: pi3k inhibitor breast cancer chronic inflammation heart failure thiazole pyrrolidine pyridine phenyl morpholine Sdioxane\$ carboxylate cardiovascular hyperension		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/0075951 A1 (CARDIN et al.) 25 March 2010 (25.03.2010) para [0009]-[0027];[0052];[0054];[0056];[0058];[0061];[0079];[0087];[0091];[0104]; [0119]-[0122];[0126];[0127];[0140]; Table 1	1-132
Y	LIANG et al. 'Crystal Structure of P13K SH3 Domain at 2.0 Å Resolution', Journal of Molecular Biology, 1996, 257, 632-643. pg 635, Figure2; Col 1, para 2; Col 2, para 1; pg 636, Col 1, para 1-2; pg 638, Col 2, para 1-2; pg 637, Figure 6; pg 640, Figure 8, pg 642, Figure 11	1-132
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2011 (12.12.2011)		Date of mailing of the international search report 22 DEC 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 277/54	
C 0 7 D 277/54 (2006.01)	C 0 7 D 293/06	
C 0 7 D 293/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 35/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM

(72)発明者 フリーズ, ブライアン エス.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 2 7, ポストン, ゲーツ ストリート 6 7,
ユニット 1

(72)発明者 広瀬 雅朗
神奈川県藤沢市村岡東2丁目26-1 武田薬品工業株式会社 オンコロジー ディーディーユー

シー 1 2エフ 1110 気付

- (72)発明者 フー, ヨンボ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, シェパード コート
24
- (72)発明者 フー, ジージェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459, ニュートン センター, トゥルーマン ロ
ード 42
- (72)発明者 リー, ホン ミュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ハーバード ストリート
321 ナンバー309
- (72)発明者 セルズ, トッド ビー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02019, ベリングハム, レイ アベニュー 32
- (72)発明者 シー, チャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01742, コンコード, シャグバーク ロード 18
- (72)発明者 ヴィスコシル, シュテファン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02476, アーリントン, ユースティス ストリート
34
- (72)発明者 スー, ティアンリン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズバリー, アローウッド ドライ
ブ 2

F ターム(参考) 4C033 AD08 AD10 AD13 AD16 AD17 AD20
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB03 BB04 CC62 CC82 CC92 DD02
DD04 DD10 DD12 DD28 DD47 DD54 DD62 DD78 EE01
4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 HH06 JJ01 KK02 LL01
PP03 PP09 PP15 PP17
4C084 AA19 NA14 ZA361 ZA421 ZA541 ZA961 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151
ZB211 ZB261 ZB271 ZC201 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC17 BC36 BC60 BC73 BC82 CB05
GA02 GA04 GA06 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA02
MA04 MA05 ZA36 ZA42 ZA54 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75