

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4604086号
(P4604086)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04 C S P

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

請求項の数 13 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-511366 (P2007-511366)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月25日 (2005.3.25)
 (65) 公表番号 特表2007-536224 (P2007-536224A)
 (43) 公表日 平成19年12月13日 (2007.12.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/010187
 (87) 国際公開番号 W02005/112932
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005.12.1)
 審査請求日 平成20年3月25日 (2008.3.25)
 (31) 優先権主張番号 60/569,009
 (32) 優先日 平成16年5月7日 (2004.5.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者 506024489
 エグゼリクシス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 83-0511, サウス サンフランシ
 スコ, イースト グランド アベニュー
 210, ビー. オー. ボックス 5
 11
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

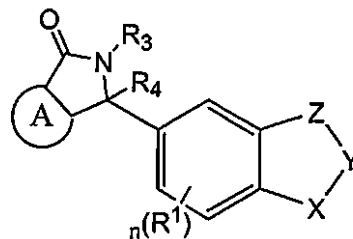
(54) 【発明の名称】 R A F モジュレーターおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I X、

【化 1】



IX

の化合物、または製薬的に許容できるその塩であって、

A は、オルト-フェニレンであり；

n は、0 から 3 であり；

R¹ の各々は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR³、-N(R³)R³、-S(O)_{0~2}R³、-SO₂N(R³)R³、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-OC(O)R³、任意に置換されている C₁~₆ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール C₁~₆ アルキル、任意に置換され

ているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され；

Zは、 $-N=$ であり、Xは、 $-N(R^2)-$ 、および $-O-$ から選択され；

Yは、 $-C(R^2)=$ であり；

R^2 の各々は、 R^3 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、および $-N(R^3)C(O)R^3$ から独立して選択され；

R^3 の各々は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒にした場合、任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；

R^4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルおよび任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され；

各任意に置換されているアルキル基、アリール基、およびヘテロ環基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ環 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ環、アルコキシ、アミノ、アミジノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、カルボキシ、アシルオキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、チオール、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、およびスルホンアミドから選択される1個～3個の基により独立して置換され得る、化合物。

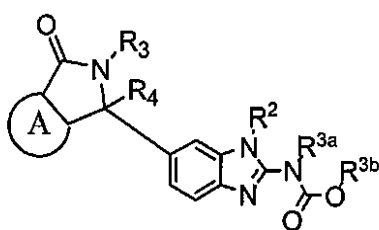
【請求項2】

R^1 が、 $-H$ であり；Zが $-N=$ であり；Yが $-C(R^2)=$ であり；そしてXが $-N(R^2)-$ 、および $-O-$ から選択される請求項1に記載されている化合物または製薬的に許容できるその塩。

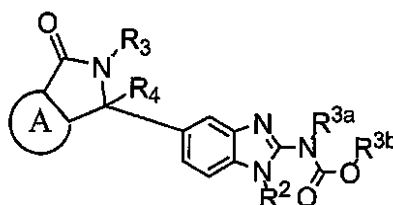
【請求項3】

式XaまたはXb、

【化10】



Xa



Xb

の請求項2に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩であって、

式中Aは、オルトフェニレンであり；

R^2 は、 $-H$ または任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^2 が、 $-H$ であって、他の基が全て同一である場合、当然ながらXaおよびXbは単一分子の互変異性体を表し；

R^3 は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

R^{3a} は、 $-H$ または任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルのいずれかであり；

R^{3b} は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、

任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

R^4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルおよび任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され；そして

各任意に置換されているアルキル基、アリール基、およびヘテロ環基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ環 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ環、アルコキシ、アミノ、アミジノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、カルボキシ、アシルオキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、チオール、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、およびスルホンアミドから選択される 1 個～3 個の基により独立して置換され得る、化合物。

10

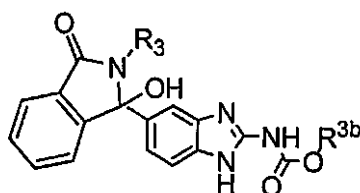
【請求項 4】

R^3 が、任意に置換されているアリールであり； R^{3a} が、 $-H$ であり；そして R^2 が、 $-H$ である、請求項 3 に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩。

【請求項 5】

式 XI、

【化 11】



20

XI

の請求項 4 に記載の化合物、または製薬的に許容できるその塩であって、

式中 R^3 は、アルキルおよびハロゲンで二置換されているアリールであり；そして R^{3b} は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、および任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される、化合物。

30

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、以下：

【表 3 - 1】

化合物番号	化合物名
14	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
28	5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド
46	メチル[6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

【表 3 - 2】

化合物番号	化合物名
92	メチル[5-[1-(エチルオキシ)-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

96	エチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
97	2-メチルプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
98	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

103	3-(メチルオキシ)ブチル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
104	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
105	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1S)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
106	2-(メチルオキシ)エチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

108	プロプ-2-イン-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
109	ブト-2-イン-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
110	1-メチルエチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
111	メチル[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
112	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
113	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
114	メチル[6-[2-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
115	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
116	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[(2-(メチルオキシ)フェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

【表 3 - 3】

化合物番号	化合物名
117	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[(3-(メチルオキシ)フェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
118	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
119	メチル(6-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
120	メチル(6-[2-[(3-ブromoフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
121	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(3-ヨードフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
122	メチル(5-[2-[(3-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
123	メチル(5-[2-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
124	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
125	フェニルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
126	2-フルオロエチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
127	プロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
128	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(4-(メチルオキシ)フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
129	メチル(5-[2-[(2-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
130	メチル(5-[2-[(2-ブromoフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
131	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
132	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
133	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
134	メチル[5-[2-(3-ブromoフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
135	メチル[5-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
136	メチル[5-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
137	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
138	メチル[5-[2-(4-ブromoフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
139	メチル[5-[2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
140	メチル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
141	メチル[5-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物番号	化合物名
142	メチル[5-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
143	メチル[5-[2-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
144	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
145	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
146	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

148	プト-2-イン-1-イル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
149	N-エチル-N'-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア
150	フェニルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
151	メチル[6-[2-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
152	ピペリジン-4-イルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
153	メチル[5-[2-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
154	メチル[5-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
155	メチル[5-[2-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
156	メチル[5-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
157	N-エチル-N'-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア

20

30

160	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル [6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
161	メチル[5-[2-(シクロヘキシルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
162	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
163	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
164	メチル[5-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

40

【表 3 - 5】

化合物番号	化合物名
165	メチル(5-[2-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
166	メチル(5-[2-[1-(3-フルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
167	メチル[5-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
168	メチル[5-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
169	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N'-(フェニルメチル)ウレア
170	ピペリジン-4-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
171	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N'-メチルウレア
172	メチル(5-[2-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
173	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[1-(2-チエニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
174	メチル(5-[2-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート

10

20

176	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]プロパンアミド
177	メチル[5-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
178	メチル[5-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
179	メチル[5-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
180	メチル[5-[2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

30

182	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート
-----	---

40

184	メチル[5-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
185	シクロヘキシル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
186	テトラヒドロフラン-2-イルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
187	シクロプロピルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

【表 3 - 6】

化合物番号	化合物名	
188	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]モルホリン-4-カルボキサミド	
189	メチル[5-[2-(シクロペンチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
190	メチル[5-[2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
191	メチル[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	10
192	メチル(2S)-シクロヘキシル[1-ヒドロキシ-1-(2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]エタノエート	
193	メチル[5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
194	メチル[5-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
195	ブト-3-en-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
196	2,2,2-トリフルオロエチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	20
197	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
198	メチル(5-[2-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
199	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1S)-1-フェニルプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
200	メチル(5-[2-[1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
201	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[1-(5-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	30
202	メチル(5-[2-[1-(5-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
203	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヨードフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
204	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
205	メチル[5-[2-(フラン-2-イルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
206	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	40
207	メチル[5-[2-(シクロブチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
209	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
210	メチル(5-[2-[1-(4-ブromo-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	

【表 3 - 7】

化合物番号	化合物名
212	テトラヒドロフラン-3-イルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
213	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド
214	メチル[5-[2-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
215	2,3-ジヒドロキシプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
216	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
217	メチル[5-[2-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
219	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
220	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
221	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
222	メチル[5-(2-ビフェニル-3-イル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
223	2,2-ジメチル-3-[(フェニルメチル)オキシ]プロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
224	メチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
225	メチル[5-[2-(3-シアノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
226	メチル[5-[2-(3-エチニル-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
227	メチル[5-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
228	メチル[6-[2-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
229	[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
230	メチル[5-[2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
231	メチル[5-[2-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
232	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 8】

化合物番号	化合物名
233	メチル(5-[2-[1-(4-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート

236	メチル(5-[2-[3-(アミノスルホニル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	10
237	メチル[5-[2-(3-アセチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
238	メチル[5-[2-(3-エチル-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
239	メチル[5-[2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
240	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド	20
241	メチル(5-[2-[1-(3-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
242	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	

244	メチル[5-[2-(5-ブromo-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	30
245	メチル[5-[2-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
246	メチル[5-[2-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
247	2,2-ジメチル-3-(メチルオキシ)プロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
248	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	40
249	メチル(5-[2-[1-(5-ブromo-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	
250	メチル[5-[2-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
251	メチル[5-[2-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
252	メチル[5-[2-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
253	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ペンタ-4-インアミド	

【表 3 - 9】

化合物番号	化合物名
256	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-ピペリジン-4-イルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
257	メチル[5-[2-(3-エテニルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

259	2,2-ジフルオロ-N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド	10
260	N-エチル-N'-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア	
261	メチル[5-[2-(3-アミノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
262	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[(フェニルメチル)オキシ]ブタンアミド	
263	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド	20
264	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタンアミド	
265	N-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ブタンアミド	

273	ブト-2-イン-1-イル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	
274	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド	40
275	N-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]プロパンアミド	

278	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピロリジン-1-イルブタンアミド	
-----	---	--

【表 3 - 1 0】

化合物番号	化合物名
279	3-ピペリジン-1-イルプロピル [6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
280	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル [6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
281	メチル[5-[2-(3-ブromoフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
282	メチル[5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
283	2-ピペリジン-1-イルエチル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
284	メチル[5-[2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
285	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
286	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチル-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド
287	N-[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド
288	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド

290	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
-----	--

293	2-ピペリジン-1-イルエチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
294	3-ピペリジン-1-イルプロピル [6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
295	2-ピペリジン-1-イルエチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
296	メチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

化合物番号	化合物名
298	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
299	メチル[5-[2-(5-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
300	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
301	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
302	(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
303	[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
304	オクタヒドロ-2H-キノリジン-1-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

307	メチル[5-[2-(3-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
308	2-モルホリン-4-イルエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
309	(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
310	メチル[5-[2-[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

30

312	8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
-----	---

314	(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
315	1,1-ジメチルエチル 4-([(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミノ)カルボニル]オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシエート
316	(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

40

【表 3 - 1 2】

化合物番号	化合物名
317	2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
319	N-(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド
320	メチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
322	メチル[5-[2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
326	1-アセチル-N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド
327	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド
329	N-[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,2-ジフルオロシクロブタンカルボキサミド
330	cyclo ブチル [6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
331	2,2-ジフルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
333	1-メチルエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
334	シクロプロピルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

化合物番号	化合物名
	カルバメート
335	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド
336	2-(メチルオキシ)エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
337	テトラヒドロフラン-2-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
338	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-(2-チエニル)アセトアミド
339	メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
340	エチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
341	2-フルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
342	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[2-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

344	シクロブチルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
345	2,2,2-トリフルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
346	メチル[5-[2-[3-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
347	メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

349	メチル[6-[4,7-ジクロロ-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
-----	---

351	メチル[5-[2-(5-クロロ-3-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
352	メチル[5-[2-(5-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

化合物番号	化合物名
353	メチル[5-[2-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
355	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
357	エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル]カルバメート
358	メチル[5-[2-(5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
359	メチル[5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
360	メチル[5-[2-(5-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
362	メチル[5-[2-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
363	メチル[6-[2-(5-エチニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
365	メチル[5-[2-(2,5-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
366	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
367	メチル[6-[2-(2-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
368	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
369	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
370	メチル[5-[2-(2-フルオロ-3-プロプ-1-イン-1-イルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
371	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
372	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

化合物番号	化合物名
-------	------

376	メチル[6-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
377	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

10

380	メチル[5-[2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
381	メチル[5-[2-[2-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
382	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[5-メチル-2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
383	メチル[5-[2-(3-エチニル-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート

20

30

40

390	メチル[6-[2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート
-----	--

または上記化合物のいずれかの製薬的に許容できる塩から選択される、化合物。

【請求項 7】

50

請求項 1 に記載の化合物および少なくとも 1 種の製薬的に許容できる担体または賦形剤を含んでなる組成物。

【請求項 8】

R a f キナーゼのインビボ活性を阻害する組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物または製薬的に許容できるその塩を含む、組成物。

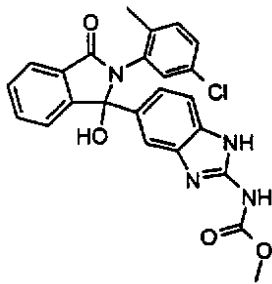
【請求項 9】

無制御な細胞活性、異常な細胞活性、および／または望ましくない細胞活性と関連する疾患または障害の処置または阻害のための組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物または製薬的に許容できるその塩を含む、組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、以下の構造：

【化 2】



を有する、メチル {5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} カルバメート、または製薬的に許容できるその塩である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

固形腫瘍の処置のための組成物であって、治療有効量の請求項 10 に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩を含む、組成物。

【請求項 12】

哺乳動物におけるリウマチ様関節炎、移植片宿主疾患、多発性硬化症、乾癬、アテローム性硬化症、心筋梗塞、虚血、肺高血圧症、発作、再狭窄、腸間疾患、骨関節炎、黄斑変性症、または糖尿病性網膜症の処置のための組成物であって、治療有効量の請求項 10 に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩を含む、組成物。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の化合物および少なくとも 1 種の製薬的に許容できる担体または賦形剤を含んでなる組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(関連出願の相互参照)

本出願は、2004年5月7日に出願された米国特許仮出願第60/569,009号の優先権を主張する。この優先出願の内容は、本明細書によりその全体が援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、増殖、分化、プログラム細胞死、遊走および化学侵襲などの細胞活性を調節するためにタンパクキナーゼ酵素活性を調節する化合物に関する。さらにより具体的には、本発明は、キナーゼ類、特に R a f を阻害、制御および／または調節する化合物に関する。上述の細胞活性における変化に関連するキナーゼの受容体シグナル伝達経路を、本発明の化合物を用いて調節する。キナーゼ依存性の疾患および病態を処置するために、該化

10

20

30

40

50

合物を使用する方法もまた本発明の態様である。

【背景技術】

【0003】

(関連技術の概要)

癌を処置するために使用される薬剤の特異性の改良には、これらの薬剤の投与に伴う副作用が減じることができる場合に実現されると思われる治療的利益のために相当の関心が持たれている。伝統的に癌の処置における劇的な改善は、新規な機構によって作用する治療薬の同定に伴う。

【0004】

タンパクキナーゼ類は、タンパク質、特にタンパク質のチロシン残基、セリン残基およびトレオニン残基上のヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。この一見、単純な活性の結果は驚異的である；細胞分化および増殖；すなわち、実質的には、細胞生命の全ての態様が、いずれの場合においてもタンパクキナーゼ活性に依存している。さらに、タンパクキナーゼ活性の異常は、乾癬などの比較的生命を脅かさない疾患からグリア芽細胞腫（脳癌）などの極めて悪性の疾患に及ぶ、多くの疾患の宿主に関連してきた。

【0005】

タンパクキナーゼ類は、受容体タイプまたは非受容体タイプとして分類することができる。受容体タイプのチロシンキナーゼ類は、細胞外部分、膜内外部分、および細胞内部分を有するが、一方、非受容体タイプのチロシンキナーゼ類は、全体が細胞内にある。

【0006】

受容体タイプのチロシンキナーゼ類は、多様な生物学的活性を有する多くの膜貫通受容体から構成されている。受容体タイプのチロシンキナーゼ類は、実際、約20の異なるサブファミリーが確認されている。HERサブファミリーと称される1つのチロシンキナーゼサブファミリーは、EGFR (HER1)、HER2、HER3、およびHER4から構成される。今まで確認されたこのサブファミリーの受容体リガンドとしては、上皮成長因子、TGF- α 、アンフィレグリン (amphiregulin)、HB-EGF、 β セルリン (betacellulin) およびヘレグリン (heregulin) が挙げられる。これら受容体タイプチロシンキナーゼ類の別のサブファミリーは、INS-R、IGF-IR、およびIR-Rを含むインスリンサブファミリーである。PDGFサブファミリーとしては、PDGF- α および PDGF- β 受容体、CSFIR、ckit および FLK-1I が挙げられる。さらにまた、キナーゼ挿入ドメイン受容体 (KDR)、胎児肝臓キナーゼ-1 (FLK-1)、胎児肝臓キナーゼ-4 (FLK-4) および fms 様チロシンキナーゼ-1 (flt-1) からなる FLK ファミリーがある。PDGF ファミリーおよび FLK ファミリーは、通常、2つの群の類似性のために一緒に考えられている。受容体タイプチロシンキナーゼ類の詳細な考察に関しては、参照として本明細書に組み込まれている非特許文献1を参照されたい。

【0007】

チロシンキナーゼ類の非受容体タイプはまた、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack、およびLIMKなど多くのサブファミリーから成る。これらサブファミリーの各々は、さらに種々の受容体に細分される。例えば、Srcサブファミリーは、最も大きなものの1つであり、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、およびYrkを含む。酵素のSrcサブファミリーは、発癌に関連している。非受容体タイプのチロシンキナーゼ類のさらに詳細な考察に関しては、参照として本明細書に組み込まれている、非特許文献2を参照されたい。

【0008】

タンパクキナーゼ類およびそれらのリガンド類は、種々の細胞活性において重要な役割を演じることから、タンパクキナーゼ酵素活性の調節解除により、癌に関連する無制御細胞増殖など、細胞特性の変更に至り得る。腫瘍学的指標に加えて、キナーゼシグナル伝達の変更は、多くの他の病理学的疾患に関係がある。これらには、限定はしないが、免疫学

10

20

30

40

50

的障害、心血管疾患、炎症性疾患、および変性疾患が含まれる。したがって、受容体および非受容体双方のタンパクキナーゼ類は、小型分子の薬物発見にとって魅力的な標的である。

【0009】

キナーゼ調節の治療的使用に関する特に魅力的な目標の1つは、腫瘍学的指標に関するものである。例えば、慢性骨髄性白血病（CML）および胃腸管間質癌の処置のためのGleevec（登録商標）（ニュージャージー州イーストハノーバーのNovartis Pharmaceutical社により製造されたメシル酸イマチニブ（imatinib mesylate））のFDA承認により癌の処置のためのタンパクキナーゼ活性の調節が首尾よく証明された。Gleevecは、選択的Ablキナーゼ阻害剤である。

10

【0010】

腫瘍の増殖および生存に必要な2つの重要な細胞過程である細胞増殖および血管形成の調節（特に阻害）（非特許文献3）は、小型分子薬物開発のための魅力的な目標である。抗血管形成療法は、固形腫瘍および血管新生調節不全に関連する他の疾患（虚血性冠動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬およびリウマチ様関節炎など）の治療のために重要なアプローチとなる可能性がある。また、細胞増殖剤は、腫瘍増殖を遅延または中止させるために望ましい。

【0011】

抗血管形成活性および増殖活性に関する小型分子調節のための特に魅力的な標的の1つは、Rafである。Raf-MEK-ERKシグナル伝達カスケードは、増殖因子サイトカイン類およびホルモン類に応答する細胞成長、増殖、分化、およびアポトーシスを調節する保存経路である。この経路は、ヒト腫瘍においてしばしばアップレギュレートされるか、または変異したRasのダウストリームに作用する。Rafは、Ras機能の重要なエフェクターであることが証明されている。膵臓癌の80%、結腸直腸癌の50%、肺癌の40%などのヒト癌の大きな割合に、活性化したRas変異体が存在する。さらに、B-Raf遺伝子の体細胞変異は、悪性黒色腫の60%に関連しており、また、回腸直腸腫瘍および乳頭甲状腺腫瘍においても高頻度で生じる。ERK経路の阻害、特にRafキナーゼ活性の阻害により、主として細胞-細胞接触および運動性の減少、ならびに血管内皮成長因子（VEGF）発現のダウンレギュレーションによる抗転移効果および抗血管形成がもたらされることが示されている。さらに、優勢不活性なRaf、MEKまたはERKの発現は、細胞培養およびインビボのヒト腫瘍異種移植の原発および転移増殖に見られるように変異Rasの形質転換能力を減少した。したがって、Raf-MEK-ERKシグナル伝達経路は、治療介入のための標的として適切な経路である。

20

30

【非特許文献1】Plowmanら、DN&P7（6）：（1994）334-339頁

【非特許文献2】Bolen、Oncogene、8：（1993）2025-2031頁

【非特許文献3】Matter A. Drug Disc Technol（2001）6、1005-1024頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0012】

したがって、キナーゼ類、特にRafを特異的に阻害、制御および／または調節する小型分子化合物の同定は、癌に関連する疾病状態を治療または予防する手段として望ましく、本発明の1つの目的である。

【課題を解決するための手段】

【0013】

（発明の概要）

本発明は、キナーゼ活性を調節する化合物、および該化合物とその製薬組成物を利用して、キナーゼ活性、特にRafによって媒介される疾患を治療する方法を提供する。キナーゼ活性によって媒介される疾患とは、「キナーゼ依存疾患または病態」（下記の発明の

50

詳細な説明における定義を参照)と本明細書に称されるものである。R a f に対して選択的である阻害剤は、本発明に含まれる。

【0014】

別の態様において、本発明は、キナーゼ活性のモジュレーターに関するスクリーニング法を提供する。該方法は、本発明の組成物、キナーゼ、および少なくとも1種の候補薬剤を組合わせること、キナーゼ活性に対する該候補薬剤の効果を判定することを含んでなる。

【0015】

さらに他の態様において、本発明はまた、本明細書に記載された1種または複数種のキナーゼ酵素活性モジュレーターなど、製薬化合物の1種または複数種の成分および／または本発明の組成物で満たされた1個または複数個の容器を含んでなる製薬キットを提供する。このようなキットはまた、例えば、他の化合物および／または組成物（例えば、希釈剤、透過増強剤、潤滑剤など）、該化合物および／または組成物を投与するための装置、および薬剤または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府当局により規定された書式に記載された使用説明書を含むことができ、その使用説明書もまた、ヒトへの投与のための製造、使用または販売の当局による承認を反映し得る。

【0016】

なおさらなる別の態様において、本発明はまた、本発明の化合物、および任意に製薬的に許容できるアジュバントおよび賦形剤を含んでなる診断薬を提供する。

【0017】

本発明のこれらならびに他の特徴および利点は、以下により詳細に説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明の組成物は、異常なおよびまたは無制御な細胞活性に関連する疾患を処置するために使用される。本明細書に提供される方法および組成物によって処置できる疾病状態としては、限定はしないが、癌（下記にさらに考察されている）、リウマチ様関節炎、移植片宿主疾患、多発性硬化症、乾癬などの免疫学的障害；アテローム性硬化症、心筋梗塞、虚血、肺高血圧症、心臓発作および再狭窄などの心血管疾患；腸間疾患、骨関節炎、黄斑変性症、糖尿病性網膜症などの他の炎症性疾患および変性疾患が挙げられる。

【0019】

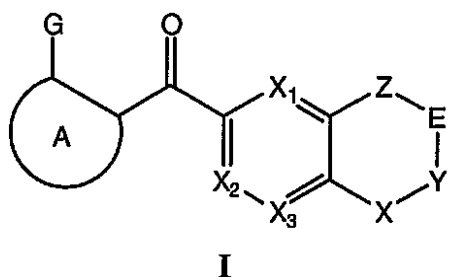
細胞が、過増殖または低増殖および／または遊走性状態（異常状態）ではないが、なお処置を必要とし得る場合があることが認識されている。例えば、創傷治癒時に、細胞は、「正常に」増殖し得るが、増殖および遊走増強が、望ましい場合がある。あるいは、「正常な」細胞増殖および／または遊走速度の減少が、望ましい場合がある。

【0020】

本発明は、キナーゼ活性、特にR a f を調節する式I、

【0021】

【化13】



の化合物または製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグを含んでなるが、該化合物がC A S登録番号439096-29-4、439107-32-1または439107-34-3ではないという条件で；

式中、

Aは、3員環から7員環の脂環式、5員環から6員環のオルトアアリーレンまたは1個から3個の間のヘテロ原子を含有する5員環から6員環のオルトヘテロアリーレンであり、前述のいずれかが、4つまでのRにより任意に置換されており；

Rの各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_1\sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1\sim 6$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され；

10

任意の2つのRは、それらが結合している原子と一緒にあって、Aと縮合した第一の環系を形成し、前記第一の環系が0から3つの R^1 で置換されており；

X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1$ = または $-N=$ から独立して選択され；

R^1 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_1\sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1\sim 6$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され；

20

ZおよびXは、 $-C(R^2)=$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}-$ 、および $-O-$ から各々独立して選択され；

EおよびYは、不在、 $-C(R^2)(R^2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(R^2)=$ および $-N=$ から各々独立して選択されるが、EおよびYが、双方とも不在であることはなく、ZおよびXの双方が $-N=$ である場合、EおよびYが、双方とも $-N=$ であることはなく；

R^2 の各々は、 R^3 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、および $-N(R^3)C(O)R^3$ から独立して選択され；

30

R^3 の各々は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_1\sim 6$ アルキル、任意に置換されている $C_3\sim 7$ 脂環式、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1\sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1\sim 3$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒にあった場合、任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；

Gは、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)(NR^3)$ 、 $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ 、 $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、任意に置換されているアリール $C_0\sim 3$ アルキル、および任意に置換されているヘテロ環 $C_0\sim 3$ アルキルから選択される。

40

【0022】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[0020]に記載されており、Aは6員環オルトアアリーレンである。

【0023】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[0021]に記載されており、Aはオルトフェニレンである。

50

【0024】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0022】に記載されており、式中Gは、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)(NR^3)$ 、 $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ 、 $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ である。

【0025】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0023】に記載されており、Gは、 $-C(O)N(R^3)R^3$ である。

【0026】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0024】に記載されており、Gは、 $-C(O)NHR^3$ である。

10

【0027】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0028】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0029】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

20

【0030】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環である。

【0031】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0032】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されており、 X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ である。

【0033】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0031】に記載されており、Eは不在している。

30

【0034】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0032】に記載されており、Zは、 $-N=$ であり；Yは、 $-C(R^2)=$ であり；およびXは、 $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される。

【0035】

一例において該化合物は、本発明が各化合物の互変異性体の変換を包含していることが認められる（この国際公開パンフレットの）段落【0025】に記載されている。

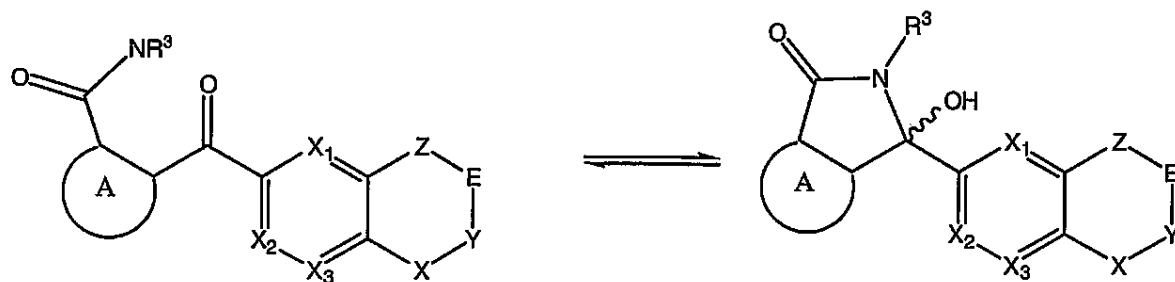
【0036】

一例において該化合物は、本発明が以下の式I a、

40

【0037】

【化 1 4】



10

Ia

に記載の各化合物の互変異性体の変換を包含していることが認められ、式中 R^3 、A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、Z、E、Y および X は、上記に定義されているとおりである（この国際公開パンフレットの）段落 [0034] に記載されている。

【0038】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0020] に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

【0039】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0020] に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

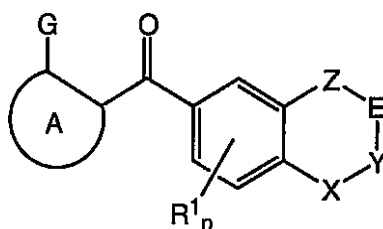
20

【0040】

本発明は、キナーゼ活性、特に Raf を調節する式 II、

【0041】

【化 1 5】



30

II

の化合物、または製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグであるが、該化合物が CAS 登録番号 439096-29-4、439107-32-1 または 439107-34-3 ではないという条件で；式中、

A は、5 員環から 6 員環のオルトアリーレンまたは 1 個から 3 個の間のヘテロ原子を含有する 5 員環から 6 員環のオルトヘテロアリーレンであり、前述のいずれかが、4 つまでの R により任意に置換されており；

R の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択され；

40

任意の 2 つの R は、それらが結合している原子と一緒にあって、A と縮合した第一の環系を形成し、前記第一の環系が 0 から 3 つの R^1 で置換されており；

n は、0 から 3 であり；

R^1 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R$

50

^{3} 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され；

ZおよびXは、 $-\text{C}(\text{R}^2)=$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}-$ 、および $-\text{O}-$ から各々独立して選択され；

EおよびYは、不在、 $-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)=$ および $-\text{N}=$ から各々独立して選択されるが、EおよびYが、双方とも不在であることはなく、ZおよびXの双方が $-\text{N}=$ である場合、EおよびYが、双方とも $-\text{N}=$ であることはなく；

10

R^2 の各々は、 R^3 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、および $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ から独立して選択され；

R^3 の各々は、 $-\text{H}$ 、任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒にした場合、任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；

20

Gは、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2}\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、任意に置換されているアリール $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および任意に置換されているヘテロ環 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルから選択される。

【0042】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[0038]に記載されており、式中Eは不在である。

【0043】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[0039]に記載されており、式中Aはオルトーフエニレンである。

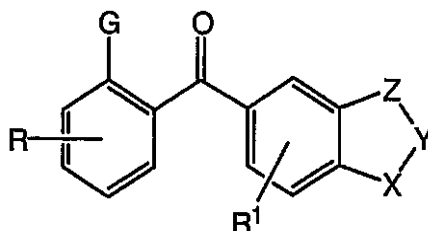
30

【0044】

別の例において、該化合物は、式III、

【0045】

【化16】



III

40

の(この国際公開パンフレットの)段落[0040]に記載されている化合物であって、

式中Z、Y、およびXは、上記に定義されているとおりであり；Gは、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、任意に置換されているアリール $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および任意に置換されているヘテロ環 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルから選択され；Rは、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、および任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 6$ アルキ

50

ルから選択され； R^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)$
 R^3 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される。

【0046】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0041】に記載されており、 Z は $-N=$ であり； Y は $-C(R^2)=$ であり； X は $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ でから選択される。

10

【0047】

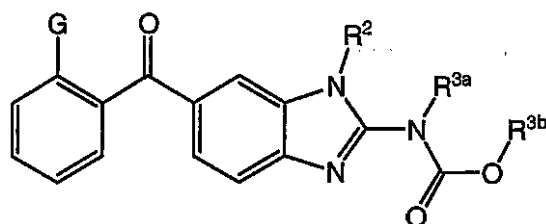
別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0042】に記載されており、 R および R^1 は、 $-H$ である。

【0048】

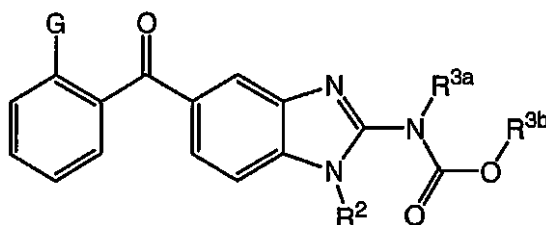
別の例において、該化合物は、式IVaまたはIVb、

【0049】

【化17】



20



30

IVa

IVb

の（この国際公開パンフレットの）段落【0043】に記載されている化合物であって、
 G は、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキル、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルから選択され； R^3 は、上記に定義されているとおりであり； R^2 は、 $-H$ または任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルのいずれかであり、 R^2 が $-H$ または任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、および他の全ての基が同一である場合、 R^2 が $-H$ であって、他の全ての基が同一である場合、当然ながらIVaおよびIVbは、単一分子の互変異性体を表し； R^{3a} は、 $-H$ または任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルのいずれかであり； R^{3b} は、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルから選択される。

40

【0050】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0044】に記載されており、 R^{3a} は $-H$ である。

【0051】

50

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0045〕に記載されており、 R^2 は-Hである。

【0052】

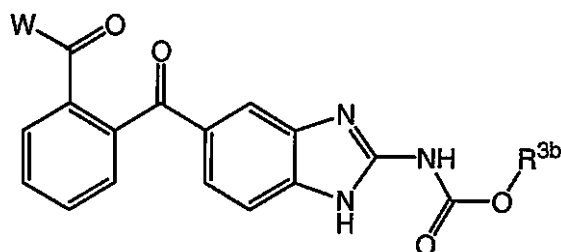
別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0046〕に記載されており、Gは、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、および $-N(R^3)C(O)R^3$ から選択される。

【0053】

別の例において、該化合物は、式V、

【0054】

【化18】



V

の（この国際公開パンフレットの）段落〔0046〕に記載されている化合物であり、

式中Wは、 R^3 または $-N(R^3)R^3$ であり；および R^{3b} は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、および任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。

【0055】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0048〕に記載されており、Wは、 $-N(H)R^3$ である。

【0056】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0049〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0057】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0050〕に記載されており、 R^{3b} は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0058】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0051〕に記載されており、 R^{3b} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0059】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0038〕に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

【0060】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0038〕に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

【0061】

本発明はまた、キナーゼ活性、特にRafを調節する式VI、

【0062】

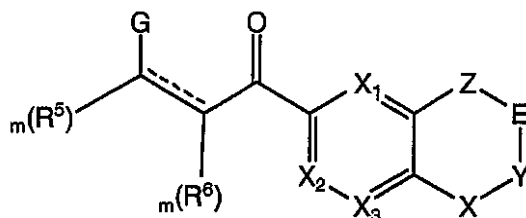
10

20

30

40

【化 19】



VI

の化合物あるいは製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグを含み、式中、
 R^5 および R^6 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)$
 R^3 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N$
 $(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO$
 $_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、
 任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意
 に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1 \sim 6}$ アルキルから
 独立して選択され；

n は、 R^5 と R^6 との間の飽和炭素結合の存在または不在に依って 1 または 2 であり；

X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ または $-N=$ から独立して選択され；

R^1 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S$
 $(O)_{0 \sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$
 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C$
 $(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意に置換さ
 れているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意に置換されて
 いるヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1 \sim 6}$ アルキルから独立して選択
 され；

Z および X は、 $-C(R^2)=$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$ 、およ
 び $-O-$ から各々独立して選択され；

E および Y は、不在、 $-C(R^2)(R^2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(R^2)=$ およ
 び $-N=$ から各々独立して選択されるが、 E および Y が、双方とも不在であることはなく
 Z および X の双方が $-N=$ である場合、 E および Y が、双方とも $-N=$ であることはな
 く；

R^2 の各々は、 R^3 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)C$
 O_2R^3 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、および $-N(R^3)C(O)R^3$ から
 独立して選択され；

R^3 の各々は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意に置換されている
 $C_{3 \sim 7}$ 脂環式、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1 \sim 3}$
 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1 \sim 3}$
 $C_{1 \sim 3}$ アルキルから独立して選択され；

任意の 2 つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒になった場合、任意に置
 換されている 5 員環から 7 員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている 5 員環か
 ら 7 員環のヘテロ環は、 N 、 O 、 S 、および P から選択される少なくとも 1 個のさらなる
 ヘテロ原子を任意に含有し；

G は、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)(NR^3)$
 R^3 、 $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0 \sim 1}R^3$ 、 $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0 \sim 1}R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N$
 $(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)$
 R^3 、任意に置換されているアリール $C_{0 \sim 3}$ アルキル、および任意に置換されているヘ
 テロ環アリール $C_{0 \sim 3}$ アルキルから選択される。

【0063】

10

20

30

40

50

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0064】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0056] に記載されており、 G は、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)(NR^3)$ 、 $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ 、 $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0\sim 1}R^3$ である。

【0065】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0057] に記載されており、 G は、 $-C(O)N(R^3)R^3$ である。

10

【0066】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0058] に記載されており、 G は、 G は、 $-C(O)NHR^3$ である。

【0067】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^3 は、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0068】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0069】

20

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0070】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環である。

【0071】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0072】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、 X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ である。

30

【0073】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0065] に記載されており、 E は、不在である。

【0074】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0066] に記載されており、 Z は、 $-N=$ であり； Y は、 $-C(R^2)=$ であり； X は、 $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ および $-O-$ から選択される。

【0075】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0067] に記載されており、 R^5 および R^6 は、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

40

【0076】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0068] に記載されており、 m は、1 である。

【0077】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

【0078】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落 [0055] に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

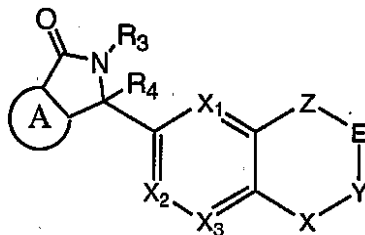
50

【0079】

本発明はまた、キナーゼ活性、特に R a f を調節する式 V I I、

【0080】

【化20】



10

VII

の化合物あるいは製薬的に許容できるその塩、水和物、またはプロドラッグであるが、該化合物が C A S 登録番号 4 3 9 0 9 6 - 2 9 - 4、4 3 9 1 0 7 - 3 2 - 1 または 4 3 9 1 0 7 - 3 4 - 3 ではないという条件で；式中、

A は、3 員から 7 員の脂環式、5 員から 6 員のオルト-アリーレンまたは 1 個から 3 個の間のヘテロ原子を含有する 5 員から 6 員のオルト-ヘテロアリーレンであり、前述のいずれかが、4 つまでの R により任意に置換されており；

R の各々は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR³、-N(R³)R³、-S(O)_{0~2}R³、-SO₂N(R³)R³、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-OC(O)R³、任意に置換されている C_{1~6} アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール C_{1~6} アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 C_{1~6} アルキルから独立して選択され；

20

任意の 2 つの R は、それらが結合している原子と一緒にあって、A と縮合した第一の環系を形成し、前記第一の環系が 0 から 3 つの R¹ で置換されており；

X₁、X₂ および X₃ は、-CR¹= または -N= から独立して選択され；

R¹ の各々は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR³、-N(R³)R³、-S(O)_{0~2}R³、-SO₂N(R³)R³、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-OC(O)R³、任意に置換されている C_{1~6} アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール C_{1~6} アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 C_{1~6} アルキルから独立して選択され；

30

Z および X は、-C(R²)=、-N=、-N(R²)-、-S(O)_{0~2}-、および -O- から各々独立して選択され；

E および Y は、不在、-C(R²)(R²)-、-C(=O)-、-C(R²)= および -N= から各々独立して選択されるが、E および Y が、双方とも不在であることはなく、Z および X の双方が -N= である場合、E および Y が、双方とも -N= であることはなく；

40

R² の各々は、R³、-N(R³)R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)CO₂R³、-N(R³)C(O)N(R³)R³、および -N(R³)C(O)R³ から独立して選択され；

R³ の各々は、-H、任意に置換されている C_{1~6} アルキル、任意に置換されている C_{3~7} 脂環式、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール C_{1~3} アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 C_{1~3} アルキルから独立して選択され；

任意の 2 つの R³ は、それらが結合している共通の窒素と一緒にあった場合、任意に置換されている 5 員環から 7 員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている 5 員環か

50

ら7員環のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；および

R^4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルおよび任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される。

【0081】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、Aは、6員のオルト-アリーレンである。

【0082】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0073】に記載されており、Aは、オルト-フェニレンである。

10

【0083】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0074】に記載されており、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0084】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0085】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0086】

20

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0087】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環である。

【0088】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0089】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0080】に記載されており、 X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ である。

30

【0090】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0081】に記載されており、Eは、不在である。

【0091】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0082】に記載されており、Zは、 $-N=$ であり； Yは、 $-C(R^2)=$ であり； Xは、 $-N(R^2)$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される。

【0092】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

40

【0093】

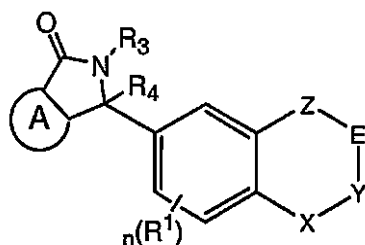
一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落【0072】に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

【0094】

本発明は、キナーゼ活性、特に Raf を調節する式 VII I、

【0095】

【化 2 1】



VIII

の化合物、あるいは製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグを含むが、該化合物がCAS登録番号439096-29-4、439107-32-1または439107-34-3ではないという条件で；式中、

Aは、5員から6員のオルト-アリーレンまたは1個から3個の間のヘテロ原子を含有する5員から6員のオルト-ヘテロアリーレンであり、前述のいずれかが、4つまでのRにより任意に置換されており；

Rの各々は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR³、-N(R³)R³、-S(O)_{0~2}R³、-SO₂N(R³)R³、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-OC(O)R³、任意に置換されているC_{1~6}アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリールC_{1~6}アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環C_{1~6}アルキルから独立して選択され；

任意の2つのRは、それらが結合している原子と一緒にあって、Aと縮合した第一の環系を形成し、前記第一の環系が0から3つのR¹で置換されており；

nは、0から3であり；

R¹の各々は、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR³、-N(R³)R³、-S(O)_{0~2}R³、-SO₂N(R³)R³、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、-OC(O)R³、任意に置換されているC_{1~6}アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリールC_{1~6}アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環C_{1~6}アルキルから独立して選択され；

ZおよびXは、-C(R²)=、-N=、-N(R²)-、-S(O)_{0~2}-、および-O-から各々独立して選択され；

EおよびYは、不在、-C(R²)(R²)-、-C(=O)-、-C(R²)=および-N=から各々独立して選択されるが、EおよびYが、双方とも不在であることはなく、ZおよびXの双方が-N=である場合、EおよびYが、双方とも-N=であることはなく；

R²の各々は、R³、-C(O)N(R³)R³、-N(R³)CO₂R³、-N(R³)C(O)N(R³)R³、および-N(R³)C(O)R³から独立して選択され；

R³の各々は、-H、任意に置換されているC_{1~6}アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリールC_{1~3}アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環C_{1~3}アルキルから独立して選択され；

任意の2つのR³は、それらが結合している共通の窒素と一緒にあった場合、任意に置換されている5員から7員のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員から7員のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；および

R⁴は、-H、-OH、任意に置換されているC_{1~6}アルキルおよび任意に置換されているC_{1~6}アルコキシから選択される。

【0096】

10

20

30

40

50

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0086〕に記載されており、Eは不在である。

【0097】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0087〕に記載されており、Aは、オルトフェニレンである。

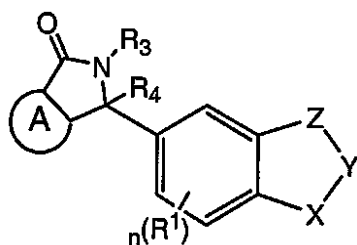
【0098】

別の例において、（この国際公開パンフレットの）段落〔0088〕に記載されている式IX、

【0099】

【化22】

10



IX

の化合物であり、式中、A、n、R、R¹、R²、R³、R⁴、Z、Y、およびXは、上記に定義されているとおりである。

20

【0100】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0082〕に記載されており、Zは、-N=であり；Yは、-C(R²)=であり；Xは、-N(R²)-、-S-、および-O-から選択される。

【0101】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0090〕に記載されており、RおよびR¹は、-Hである。

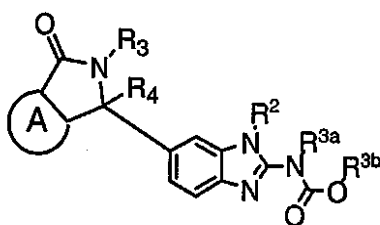
【0102】

別の例において、（この国際公開パンフレットの）段落〔0091〕に記載されている式XaまたはXb、

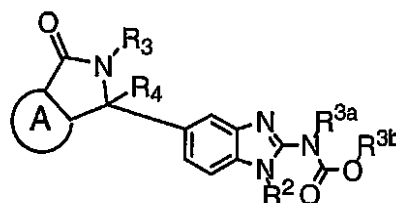
30

【0103】

【化23】



Xa



Xb

40

の化合物であり、式中A、R³およびR⁴は、上記に定義されているとおりであり；R²は、-Hまたは任意に置換されているC₁~₆アルキルであり、R²が、-Hであって、他の基全てが同一である場合、当然ながらXaおよびXbは単一分子の互変異性体を表し；R^{3a}は、-Hまたは任意に置換されているC₁~₆アルキルのいずれかであり；R^{3b}は、任意に置換されているC₁~₆アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリールC₁~₃アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環C₁~₃アルキルから選択される。

【0104】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0092〕に記載されており、R^{3a}は、-Hである。

50

【0105】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0093〕に記載されており、 R^2 は、 $-H$ である。

【0106】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0094〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

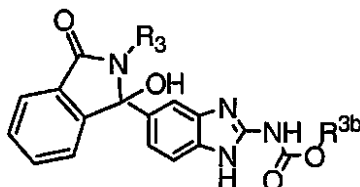
【0107】

別の例において、（この国際公開パンフレットの）段落〔0095〕に記載されている式XI、

【0108】

【化24】

10



XI

の化合物であり、 R^3 は、上記に定義されているとおりであり； R^{3b} は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、および任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。

20

【0109】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0096〕に記載されており、式中 R^3 は、二置換アリールである。

【0110】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0097〕に記載されており、式中 R^3 は、アルキルおよびハロゲンにより二置換されたアリールである。

【0111】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0086〕に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

30

【0112】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0086〕に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

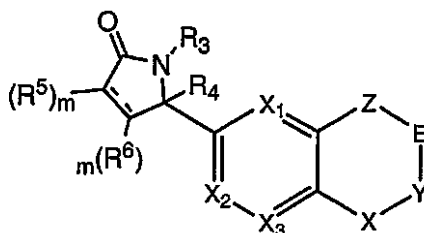
【0113】

本発明はまた、キナーゼ活性、特に Raf を調節する式XII、

【0114】

【化25】

40



XII

の化合物、あるいは製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグを含んでなり、式中、

R^5 および R^6 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N$

50

(R^3) R^3 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され；

m は、 R^5 と R^6 との間の飽和炭素結合の存在または不在に依って1または2であり；

X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ または $-N=$ から独立して選択され；

R^1 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され；

10

Z および X は、 $-C(R^2)=$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}-$ 、および $-O-$ から各々独立して選択され；

E および Y は、不在、 $-C(R^2)(R^2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(R^2)=$ および $-N=$ から各々独立して選択されるが、 E および Y が、双方とも不在であることはなく、 Z および X の双方が $-N=$ である場合、 E および Y が、双方とも $-N=$ であることはなく；

20

R^2 の各々は、 R^3 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$ 、および $-N(R^3)C(O)R^3$ から独立して選択され；

R^3 の各々は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換されている $C_3 \sim 7$ 脂環式、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒になった場合、任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環は、 N 、 O 、 S 、および P から選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有する；

30

R^4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルおよび任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される。

【0115】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[00101]に記載されており、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0116】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[00101]に記載されており、 G は、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-C(O)(NR^3)$ 、 $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0 \sim 1}R^3$ 、 $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0 \sim 1}R^3$ である。

40

【0117】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[00103]に記載されており、 G は、 $-C(O)N(R^3)R^3$ である。

【0118】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[00104]に記載されており、 G は、 $-C(O)NHR^3$ である。

【0119】

一例において、該化合物は、(この国際公開パンフレットの)段落[00101]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

50

【0120】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0121】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0122】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環である。

【0123】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0124】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、 X_1 、 X_2 および X_3 は、 $-CR^1=$ である。

【0125】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00111〕に記載されており、 E は、不在である。

【0126】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00112〕に記載されており、 Z は、 $-N=$ であり； Y は、 $-C(R^2)=$ であり；および X は、 $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される。

【0127】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00113〕に記載されており、 R^5 および R^6 は、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0128】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00114〕に記載されており、 m は、1である。

【0129】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

【0130】

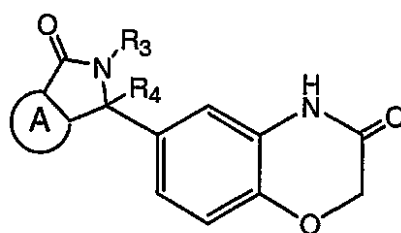
一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00101〕に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

【0131】

本発明はまた、キナーゼ活性、特に Raf を調節する式XIII、

【0132】

【化26】



XIII

の化合物、あるいは製薬的に許容できるその塩、水和物またはプロドラッグを含んでなるが、該化合物がCAS登録番号439096-29-4、439107-32-1または439107-34-3ではないという条件で；式中、

A は、5員環から6員環のオルト-アリーレンまたは1個から3個の間のヘテロ原子を

10

20

30

40

50

含有する5員環から6員環のオルトヘテロアリーレンであり、前述のいずれかが、4つまでのRにより任意に置換されており；

Rの各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つのRは、それらが結合している原子と一緒にあって、Aと縮合した第一の環系を形成し、前記第一の環系が0から3つの R^1 で置換されており；

R^1 の各々は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^3$ 、 $-S(O)_{0\sim 2}R^3$ 、 $-SO_2N(R^3)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択され；

R^3 の各々は、 $-H$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、任意に置換されているアリール、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキル、任意に置換されているヘテロ環、および任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルから独立して選択され；

任意の2つの R^3 は、それらが結合している共通の窒素と一緒にあった場合、任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環を形成し、前記任意に置換されている5員環から7員環のヘテロ環は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子を任意に含有し；

R^4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび任意に置換されている $C_{1\sim 6}$ アルコキシから選択される。

【0133】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00118]に記載されており、Aは、オルトフェニレンである。

【0134】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00119]に記載されており、 R^4 は、 $-OH$ である。

【0135】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00120]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリールである。

【0136】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00121]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されている一置換または二置換されたフェニルである。

【0137】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00120]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているアリール $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0138】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00120]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環である。

【0139】

別の例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落[00120]に記載されており、 R^3 は、任意に置換されているヘテロ環 $C_{1\sim 3}$ アルキルである。

【0140】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00118〕に記載されており、該化合物は、製薬的に許容できる塩である。

【0141】

一例において、該化合物は、（この国際公開パンフレットの）段落〔00118〕に記載されており、該化合物は、プロドラッグである。

【0142】

別の例において、該化合物は、以下の表1または表2から選択される（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00127〕のいずれか一つに記載されている。

【0143】

本発明の他の態様は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00128〕のいずれか一つに記載されている化合物および少なくとも1つの製薬的に許容できる担体または賦形剤を含んでなる製薬組成物である。

10

【0144】

本発明の別の態様は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00129〕のいずれか一つに記載されている化合物または製薬組成物の代謝物である。

【0145】

本発明の別の態様は、キナーゼのインビボ活性を調節する方法であって、該方法は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00128〕のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物を含んでなる組成物および（この国際公開パンフレットの）段落〔00129〕に記載の製薬組成物、ならびにCAS登録番号439096-29-4、439107-32-1または439107-34-3の化合物およびそれらの製薬組成物、の有効量を対象に投与することを含んでなる。

20

【0146】

本発明の別の態様は、キナーゼがRafである（この国際公開パンフレットの）段落〔00131〕に記載の方法である。

【0147】

本発明の別の態様は、Rafのインビボ活性の調節がRafの阻害を含んでなる、（この国際公開パンフレットの）段落〔00132〕に記載の方法である。

【0148】

本発明の別の態様は、無制御の、異常な、および／または望ましくない細胞活性と関連する疾患または障害を治療する方法であって、該方法は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00128〕のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物を含んでなる組成物および（この国際公開パンフレットの）段落〔00129〕に記載の製薬組成物、ならびにCAS登録番号439096-29-4、439107-32-1または439107-34-3の化合物およびそれらの製薬組成物、の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる。

30

【0149】

本発明の別の態様は、Rafキナーゼのモジュレーターに関してスクリーニングする方法であって、該方法は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00128〕のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物を含んでなる組成物、および（この国際公開パンフレットの）段落〔00129〕に記載の製薬組成物、またはCAS登録番号439096-29-4、439107-32-1もしくは439107-34-3の化合物およびそれらの製薬組成物のいずれか、ならびに少なくとも1種の候補薬剤を組み合わせること、ならびに前記キナーゼの活性に対して候補薬剤の効果を判定することを含んでなる。

40

【0150】

本発明の別の態様は、1個の細胞または複数個の細胞における増殖活性を阻害する方法であって、該方法は、（この国際公開パンフレットの）段落〔0020〕～〔00128〕のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物、および（この国際公開パンフレットの）段落〔00129〕に記載の製薬組成物、またはCAS登録番号439096-29-4

50

、439107-32-1もしくは439107-34-3の化合物およびそれらの製薬組成物、の有効量を前記1個の細胞または複数個の細胞に投与することを含んでなる。

【0151】

本発明の別の態様は、(この国際公開パンフレットの)段落[0020]～[00129]のいずれかに記載の化合物を調製する方法である。

【0152】

(定義)

本明細書に用いられる以下の単語および熟語は、それらが用いられる文脈が別にそれ以外を指定する範囲、またはそれらが何らかの異なることを意味するように明確に定義される範囲以外では、下記の意味を有することが全体的に意図されている。

【0153】

記号「-」は、単結合を意味し、「=」は、二重結合を意味し、「≡」とは、三重結合を意味する。記号

【0154】

【化27】

“”

は、記号が付いている二重結合の末端のいずれかの位置を占める二重結合上の基を称し；すなわち、二重結合の幾何学的配置、E-およびZ-は、不明瞭である。1つの基が、その親式から離れて描かれている場合、記号

【0155】

【化28】

“”

は、その親構造式からその基を分離するために、理論的に開裂される結合末端に使用される。

【0156】

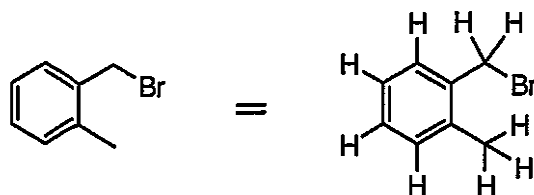
化学式は、「R¹」などの記述子を用いる記述子によって意味されるものの範囲を記述する式またはバーページ(verbage)のリストを伴う。それに続く「R^{1a}」などの記述子は、R¹の範囲のうちのいくつかのサブセットを記述するために用いられ、「R^{1b}」は、R¹の範囲のうちの別のサブセットなどを記述するために用いられる、などである。このような続きの場合、単に「R¹」を含有する他の全ての式は、該記述子の全範囲を含むことを意味する。

【0157】

化学構造が、描写されるか、または記述される場合、特に別に述べられない限り、全ての炭素は、4価に適合する水素置換を有することが想定されている。例えば、以下の図の左側の構造において、9個の水素が含意されている。9個の水素は、右側の構造に描かれている。時には、構造中の特定の原子は、本文の式で置換水素を有するもの(特に規定された水素)として、例えば、-CH₂CH₂-のように記載される。前述の記述法は、別の複雑な構造の記述に対して簡潔性と単純性とを提供するために、化学技術において共通であることが、通常の当業者により解されている。

【0158】

【化29】



本出願において、幾つかの環構造は、包括的に描写され、本文上に記載される。例えば、下図において左側の構造において、環Aが、「スピロ環」を表すために用いられる場合

、したがって、環Aがシクロプロピルである場合、多くて4個の水素（「R」もまた、一Hであり得る場合）が環A上にある。別の例において、下図の右側に描かれているように、環Bが、「フェニレン」を表すために用いられる場合、多くて4個の水素が環B上にあり得る（描かれた開裂結合がC-H結合ではないと仮定して）。

【0159】

【化30】

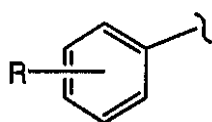


10

例えば、式：

【0160】

【化31】



において基「R」が、環系上に「浮遊している」ものとして描写されている場合、別に定義されない限り、置換基「R」は、環系の任意の原子上に存在し得、安定な構造が形成される限り、環原子の1個から描写されたか、暗示されたか、または特に定義された水素が置換されたことを想定している。

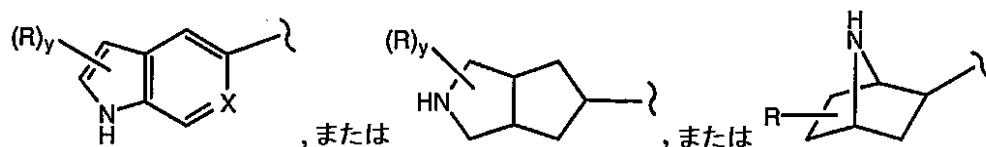
20

【0161】

基「R」が、例えば、式：

【0162】

【化32】



30

の縮合環系上の浮遊しているものとして描写される場合、別に定義されない限り、置換基「R」は縮合環系の任意の原子上に存在し得、安定な構造が形成される限り、環原子の1個から描写された水素（例えば、上記式における-NH-）、暗示された水素（例えば、水素を示していないが、存在すると解される上記式のように）、または特に定義された水素（例えば、上記式における「X」は、=CH-に等しい）が置換されたことを仮定している。描写された例において、「R」基は、縮合環系の5員環または6員環のいずれかに存在し得る。上記に描写された式において、例えば、yが、2である場合、2つの「R」は、環系の任意の2つの原子上に存在し得、やはり各々が環上に描写されたか、暗示されたか、または特に定義された水素と置換することが仮定されている。

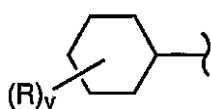
40

【0163】

基「R」が、例えば、式：

【0164】

【化33】



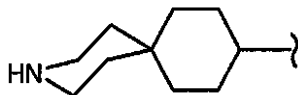
において、飽和炭素を含有する環系上に存在するものとして描写される場合、

50

式中、この例では、各々が環上に現に描かれたか、暗示されたかまたは特に定義された水素と置換されていると想定されている「y」は1以上であり得るが；別に定義されない限り、生じた構造が安定であれば、2つの「R」は、同一炭素上に存在し得る。簡単な例は、Rが、メチル基である場合であり；描写された環炭素（「環状」炭素）上に双子のジメチルが存在し得る。別の例において、同一炭素上の2つのRは、その炭素を含めて環を形成でき、したがって、例えば、式：

【0165】

【化34】



10

において描写された環を有するスピロ環（「スピロ環」基）構造を創製する。

【0166】

「アルキル」は、包括的に線状、分枝状、または環式炭化水素構造、およびそれらの組み合わせを含めることが意図されている。例えば、「 C_8 アルキル」とは、 n -オクチル、イソオクチル、シクロヘキシルエチルなどを称することができる。低級アルキルとは、1個から6個の炭素原子のアルキル基を称する。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。高級アルキルとは、8個より多くの炭素原子を含有するアルキル基を称す。代表的なアルキル基は、 C_{20} 以下のものである。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、3個から13個の炭素原子の環式炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、 c -プロピル、 c -ブチル、 c -ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。本出願において、アルキルとは、アルカニル、アルケニル、およびアルキニル残基（およびそれらの組み合わせ）を称し；シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニルなどを含むことが意図されている。したがって、特定数の炭素を有するアルキル残基が、命名される場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が包含されることを意図しており；したがって、例えば、「ブチル」または「 C_4 アルキル」とは、 n -ブチル基、 s -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、イソブテニル基およびブター-2-イン基を含むことを意味し；また例えば、「プロピル」または「 C_3 アルキル」の各々は、 n -プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。別に、アルケニルおよび／またはアルキニルの記述子が、基、例えば、「 C_4 アルキル」と共に「 C_4 アルケニル」の特定の定義に用いられる場合、 C_4 アルケニル幾何異性体が、「 C_4 アルキル」に含まれることを意味していないが、他の4-炭素異性体は、例えば、 C_4 アルキニルである。例えば、全体として本発明を包含することを意図する、より一般的な記述は、「 $C_1 \sim 8$ アルキル」として特定の基を記述し得るが、一方、好ましい化学種は、同一の基を「 $C_1 \sim 8$ アルキル」、「 $C_1 \sim 6$ アルケニル」および「 $C_1 \sim 5$ アルキニル」などとして記載することができる。

20

30

【0167】

「アルキレン」とは、不飽和を含有せず、1個から10個の炭素原子を有する、炭素原子および水素原子のみから構成される直鎖状または分枝鎖状二価の基、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどを称す。アルキレンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ残基を称するが、2箇所の結合点を有し、具体的には、完全に飽和している。アルキレンの例としては、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ジメチルプロピレン（ $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ）、およびシクロヘキシルプロピレン（ $-CH_2CH_2CH(C_6H_{13})-$ ）が挙げられる。

40

【0168】

「アルキリデン」とは、2個から10個の炭素原子を有する、炭素原子および水素原子のみから構成される直鎖状または分枝鎖状不飽和二価の基、例えば、エチリデン、プロピリデン、 n -ブチリデンなどを称す。アルキリデンは、アルキルのサブセットであり、ア

50

ルキルと同じ残基を称するが、2箇所の結合点、および特に二重結合不飽和を有する。存在する不飽和は、少なくとも1つの二重結合を含む。

【0169】

「アルキリジン」とは、2個から10個の炭素原子を有する、炭素原子および水素原子のみから構成される直鎖状または分枝鎖状不飽和二価の基、例えば、プロピリド-2-イニル、n-ブチリド-1-イニルなどを称す。アルキリデンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ残基を称するが、2箇所の結合点、および特に三重結合不飽和を有する。存在する不飽和は、少なくとも1つの三重結合を含む。

【0170】

上記の基、「アルキレン」、「アルキリデン」および「アルキリジン」はいずれも任意に置換される場合、それ自体が不飽和を含有するアルキル置換を含有できる。例えば、2-(2-フェニルエチニル-ブター-3-エニル)-ナフタレン(IUPAC命名)は、前記基の2-位にビニル置換基を有するn-ブチリド-3-イニル基を含有する。

【0171】

「アルコキシ」または「アルコキシル」とは、-O-アルキル基を称し、例えば、酸素原子を介して親構造に結合している1個から8個の炭素原子の直鎖状、分枝鎖状、環式構造、不飽和鎖、およびそれらの組合わせを含む。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは、1個から6個の炭素を含有する基を称す。

【0172】

「置換アルコキシ」は、-O- (置換アルキル) 基を称し、アルキル基上の置換は、一般に炭素のみ以外のもの(アルコキシにより定義される)を含有する。1つの代表的な置換アルコキシ基は、「ポリアルコキシ」または-O- (任意の置換アルキレン)- (任意の置換アルコキシ) であり、-OCH₂CH₂OCH₃などの基およびポリエチレングリコールおよび-O(CH₂CH₂O)_xCH₃などのグリコールエーテル類を含み、式中xは、約2と約20との間の整数、別の例において約2と約10との間の整数、さらなる例において約2と約5との間の整数である。別の代表的な置換アルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは-OCH₂(CH₂)_yOHであり、式中yは、例えば、約1と約10との間の整数、別の例においてyは、約1と約4との間の整数である。

【0173】

「アシル」とは、カルボニル官能基を介して親構造に結合している1個から10個の炭素原子の直鎖状、分枝鎖状、環式構造、飽和および不飽和芳香族、ならびにそれらの組合わせの基を称す。アシル残基中の1個以上の炭素は、親に対する結合点がカルボニルである限り、窒素、酸素または硫黄により置換し得る。例としては、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級アシルとは、1個から6個の炭素を含有する基を称す。

【0174】

「α-アミノ酸類」とは、天然および市販のα-アミノ酸類およびそれらの光学異性体を称す。典型的な天然および市販のα-アミノ酸類は、グリシン、アラニン、セリン、ホモセリン、トレオニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、オルニチン(ornithine)、ヒスチジン、アルギニン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、オルト-チロシン、メタ-チロシン、パラ-チロシン、トリプトファン、グルタミン、アスパラギン、プロリンおよびヒドロキシプロリンである。「α-アミノ酸の側鎖」とは、上記に定義されたα-アミノ酸のα-炭素に見られる基、例えば、水素(グリシンに関して)、メチル(アラニンに関して)、ベンジル(フェニルアラニンに関して)などを称す。

【0175】

「アミノ」とは、-NH₂基を称す。「置換アミノ」とは、-N(H)R基または-N(R)R基を称し、式中Rの各々は、基：任意に置換されているアルキル、任意に置換さ

10

20

30

40

50

れているアルコキシ、任意に置換されているアリール、任意に置換されているヘテロ環、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニルから独立して選択される、例えば、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、およびフラニル-オキシ-スルホンアミノである。

【0176】

「アリール」とは、芳香族の6員環から14員環の炭素環式環、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、フルオレンなど、一価の基を称す。一価の基として、前述の環の例は、フェニル、ナフチル、インダニル、テトラリニル、およびフルオレニルと命名される。

【0177】

「アリーレン」とは一般に、それに結合した少なくとも2つの非水素基を有する任意のアリールを称す。より特定の例に関して、「フェニレン」とは、二価のフェニル環基を称す。したがって、フェニレンは、2つ以上の結合基を有し得るが、それに結合した最少で2つの非水素基により定義される。用語の「オルト-アリーレン」、「メタ-アリーレン」、「パラ-アリーレン」とは、特定のアリーレンの幾何異性体を称し、式に描写されたアリールに結合した2つの基は、それぞれアリールについてオルト、メタまたはパラの幾何的相互関係に置かれる。

【0178】

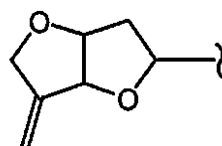
「アリーラルキル」とは、アリール部分が、アルキレン基、アルキリデン基、またはアルキリジン基の1つを介して親構造に結合している残基を称する。例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。アリーラルキル基のアリール基部分および対応するアルキレン基部分、アルキリデン基部分、またはアルキリジン基部分の双方は、任意に置換できる。「低級アリーラルキル」とは、該基の「アルキル」部分が、1個から6個の炭素を有するアリーラルキルを称し；これはまた、アリールC₁～₆アルキルと称することができる。

【0179】

「エキソ-アルケニル」とは、環状炭素から突き出ており、環系内にない二重結合、例えば、下式に描写された二重結合を称す。

【0180】

【化35】



幾つかの例において、通常の当業者により認識されるように、芳香族系の2つの隣接基は、環構造を形成するために一緒に縮合できる。該縮合環構造は、ヘテロ原子を含有することができ、1つ以上の基で任意に置換できる。さらに、このような縮合基の飽和炭素（すなわち、飽和環構造）は、2つの置換基を含有することができ、ことに注目すべきである。

【0181】

「縮合多環式」または「縮合環系」とは、架橋環または縮合環を含有する多環式環系を称する；すなわち、2つの環は、それらの環構造内に1個より多くの共有原子を有する。本出願において、縮合多環式または縮合環系は、必ずしも全てが芳香族環系ではない。必ずしもそうではないが、典型的には、縮合多環式は、隣接原子セットを共用し、例えば、ナフタレンまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンである。スピロ環系は、この定義による縮合環ではないが、本発明の縮合多環式系は、それら自体、縮合多環式の単独環原子を介してそれに結合したスピロ環を有し得る。

【0182】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を称す。「ハロアルキル」および「ハロアリール」とは、一般に、それぞれ1個以上のハロゲンにより置換

10

20

30

40

50

されているアルキル基およびアリール基を称す。したがって、「ジハロアリール」、「ジハロアルキル」、「トリハロアリール」などとは、複数のハロゲンにより置換されているアリールおよびアルキルを称するが、必ずしも同じ複数のハロゲンではなく；したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内にある。

【0183】

「ヘテロアリーレン」とは、一般に、それに結合した少なくとも2つの基を有する任意のヘテロアリールを称す。より具体的な例に関して、「ピリジレン」とは、二価のピリジル環基を称す。したがって、ピリジレンは、結合した2つ以上の基を有することができるが、それに結合した最少で2つの非水素基により定義される。本出願の目的に関して、用語の「オルト-ヘテロアリーレン」とは、式に描写されたヘテロアリールに結合した2つの基が、ヘテロアリールの隣接原子上に配置されている特定のヘテロアリーレンの幾何異性体を称す。

【0184】

「ヘテロ原子」とは、O、S、N、またはPを称す

「ヘテロ環」とは、炭素原子、ならびに窒素、リン、酸素および硫黄からなる群から選択される1個から5個のヘテロ原子からなる安定な3員環基から15員環基を称す。本発明の目的に関して、ヘテロ環基は、縮合環系または架橋環系ならびにスピロ環系を含み得る単環式環系、二環式環系または三環式環系であり得；ヘテロ環基内の窒素原子、リン原子、炭素原子または硫黄原子は、種々の酸化状態に任意に酸化できる。具体的な例において、 $-S(O)_0 \sim 2-$ 基は、 $-S-$ （スルフィド）、 $-S(O)-$ （スルホキシド）、および $-SO_2-$ （スルホン）を称す。便宜上、窒素、特に排他的ではないが、環状芳香族窒素として定義されるものは、それらの対応するN-オキシド体を含むことを意味するが、特定の例においてそのように明白には定義されていない。したがって、例えば、ピリジル環を有する本発明の化合物に関して；対応するピリジル-N-オキシドは、本発明の別の化合物として含まれることを意味している。さらに、環状窒素原子は、任意に四級化でき；環基は、部分的または完全飽和または芳香族であり得る。ヘテロ環基の例としては、限定はしないが、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリイル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが挙げられる。

【0185】

「ヘテロ脂環式」とは、特に非芳香族ヘテロ環基を称す。ヘテロ脂環式は、不飽和を含み得るが、芳香族ではない。

【0186】

「ヘテロアリール」とは、特に芳香族ヘテロ環基を称す。

【0187】

「ヘテロ環アルキル」とは、ヘテロ環が、アルキレン基、アルキリデン基、またはアルキリジン基のうちの1つを介して親構造に結合している残基を称す。例としては、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテニルなどが挙げられる。ヘテロ環アルキル基のヘテロ環基部分、および対応するアルキレン基部分、アルキリデン基部分またはアルキリジン基部分の双方は、任意に置換できる。「低級ヘテロ環アルキル」とは、該基の「アルキル」部分が、1個から6個の炭素を有するヘテロ環アルキルを称す。「ヘテロ脂環式アルキル」とは、特に該基の「ヘテロ環」部分が、非芳香族であるヘテロ環アルキルを称し；「ヘテロアリールアルキル」とは、該基の「ヘテロ環」部分が、芳香族であるヘテロ環アルキルを特に称す。このような用語は、1つ以上の仕方で記載でき、例えば、「低級ヘテロ環アルキル」および「ヘテロ環C₁~₆アルキル」は、等価の用語である。

10

【0188】

「任意の」または「任意に」とは、その後に記述される事象または状況が、生じても生じなくてもよく、この記述は、その事象または状況が生じる場合、その事象または状況が生じない場合を含むことを意味する。通常の当業者は、1つ以上の任意の置換基を含有するものとして記述される任意の分子に関して、単に立体実用的な化合物および／または合成実施可能な化合物が含まれ得ることを理解するであろう。「任意に置換されている」とは、用語におけるその後の全ての修飾因子を称し、例えば、用語の「任意に置換されているアリールC₁~₈アルキル」において、任意の置換は、該分子の「C₁~₈アルキル」部分および「アリール」部分の双方に生じ得；例えば、任意に置換されているアルキルは、任意に置換されているシクロアルキル基を含み、次に任意に置換されているアルキル基を可能性として無限に含むものとして定義される。代表的な任意置換のリストは、下記の「置換されている」という定義に含まれる。

20

【0189】

「飽和架橋環系」とは、芳香族ではない二環式環系または多環式環系を称す。このような系は、孤立不飽和または共役不飽和を含有できるが、そのコア構造において芳香族環でもヘテロ芳香族環でもない（しかし、そのコア構造に芳香族置換を有してもよい）。例えば、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン、2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、および1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-オクタヒドロナフタレンは全て、「飽和架橋環系」のクラスに含まれる。

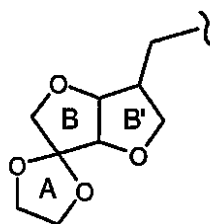
30

【0190】

「スピロ環」または「スピロ環式環」とは、別の環の特定の環状炭素に由来する環を称す。例えば、下記に描写されるように、橋頭原子ではない飽和架橋環系（B環およびB'環）の環原子は、飽和架橋環系とそれに結合しているスピロ環（A環）との間の共有原子であり得る。スピロ環は、炭素環式またはヘテロ脂環式であり得る。

【0191】

【化36】



40

「置換されている」アルキル、アリール、およびヘテロ環とは、1個以上（例えば、約5個まで、別の例においては約3個まで）水素原子が：任意に置換されているアルキル（例えば、フルオロメチル、ヒドロキシプロピル、ニトロメチル、アミノエチルなど）、任意に置換されているアリール（例えば、4-ヒドロキシフェニル、2, 3-ジフルオロフェニルなど）、任意に置換されているアリールアルキル（例えば、1-フェニルエチル

50

、パラメトキシフェニルエチルなど）、任意に置換されているヘテロ環アルキル（例えば、1-ピリジン-3-イル-エチル、N-エチルモルホリノなど）、任意に置換されているヘテロ環（例えば、5-クロロ-ピリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イルなど）、任意に置換されているアルコキシ（例えば、メトキシエトキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、メチレンジオキシなど）、任意に置換されているアミノ（例えば、メチルアミノ、ジエチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノなど）、任意に置換されているアミジノ、任意に置換されているアリールオキシ（例えば、フェノキシ、パラクロロフェノキシ、メタ-アミノフェノキシ、パラフェノキシフェノキシなど）、任意に置換されているアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、3-クロロベンジルオキシ、メタ-フェノキシベンジルオキシなど）、カルボキシ（ $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、任意に置換されているカルボアルコキシ（すなわち、アシルオキシまたは $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ）、任意に置換されているカルボキシアリール（すなわち、エステル類または $-\text{CO}_2\text{R}$ ）、任意に置換されているカルボキサミド、任意に置換されているベンジルオキシカルボニルアミノ（CBZ-アミノ）、シアノ、任意に置換されているアシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、任意に置換されているアルキルスルファニル、任意に置換されているアルキルスルフィニル、任意に置換されているアルキルスルホニル、チオール、オキソ、カルバミル、任意に置換されているアシルアミノ、任意に置換されているヒドラジノ、および任意に置換されているヒドロキシアミノ、任意に置換されているスルホンアミドから独立して選択される置換基によりそれぞれ置換されている、アルキル、アリール、およびヘテロ環を称す。

10

20

【0192】

「スルファニル」とは、 $-\text{S}-$ （任意に置換されているアルキル）基、 $-\text{S}-$ （任意に置換されているアリール）基および $-\text{S}-$ （任意に置換されているヘテロ環）基を称す。

【0193】

「スルフィニル」とは、 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 基、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されているアルキル）基、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されているアリール）基および $-\text{S}(\text{O})-$ （任意に置換されているヘテロ環）基を称す。

【0194】

「スルホニル」とは： $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$ 基、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているアルキル）基、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているアリール）基、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているヘテロ環）基、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているアルコキシ）基、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているアリールオキシ）基、および $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意に置換されているヘテロ環オキシ）基を称す。

30

【0195】

本明細書に記載されている各々の反応に関する「収率」は、理論収率のパーセンテージとして表される。

【0196】

本発明の化合物の幾つかは、芳香族ヘテロ環系から離れたイミノ置換基、アミノ置換基、オキソ置換基またはヒドロキシ置換基を有することができる。本開示の目的に関して、このようなイミノ置換基、アミノ置換基、オキソ置換基またはヒドロキシ置換基は、それらの対応する互変異性体、すなわち、それぞれアミノ、イミノ、ヒドロキシまたはオキソで存在し得ることが解される。

40

【0197】

本発明の化合物は、国際純正および応用化学連合（IUPAC）、国際生化学および分子生物学連合（IUBMB）およびケミカルアブストラクトサービス（CAS）によって合意された命名則の系統的適用に従って命名される。化合物は、カナダ国トロントのACD/Labs-ACD/命名パッチ7.00リリース、製品7.10版、2003年9月15日構築により公表された命名機関を利用して命名された。

【0198】

本発明の化合物、またはそれらの製薬的に許容できる塩類は、それらの構造において不

50

斉炭素原子、酸化された硫黄原子または四級化窒素原子を有することができる。

【0199】

本発明の化合物およびそれらの製薬的に許容できる塩類は、単一の立体異性体、ラセミ体、および鏡像異性体混合物およびジアステレオマー混合物として存在し得る。該化合物はまた、幾何異性体として存在し得る。全てこのような単一立体異性体、ラセミ体、ならびにそれらの混合物および幾何異性体は、本発明の範囲内にあることが意図されている。

【0200】

化合物を構築する目的のために本発明の化合物の一般的な記載を考慮すると、このような構築により安定な構造の創製をもたらすと推測される。すなわち、当業者は、安定な化合物（すなわち、上記の立体的実用性および／または合成実施可能性）として通常は考慮されないとされる理論上の幾つかの構築体があり得ることが認識されるであろう。

【0201】

その結合構造を有する特定の基が、2つのパートナーに結合しているものとして示される場合；すなわち、二価の基、例えば、 $-OCH_2-$ は、別に特に記述されない限り、前記2つのパートナーのいずれかが、一つの末端に特定の基に結合でき、他のパートナーは、必然的に特定の基の他の末端に結合することが解される。別の言い方をすると、二価の基は、描写された方向に限定されると解釈すべきではなく、例えば、「 $-OCH_2-$ 」は、描かれた「 $-OCH_2-$ 」のみならず、「 $-CH_2O-$ 」をも意味している。

【0202】

立体異性体のラセミ体混合物または非ラセミ体混合物から単一の立体異性体の調製法および／または分離法ならびに単離法は、当業界に周知である。例えば、光学活性（R）-および（S）-異性体は、キラルシントロンもしくはキラル試薬を用いて調製でき、または従来法を用いて分割できる。鏡像異性体（R-およびS-異性体）は、通常の当業者に公知の方法により、例えば、結晶化により分離できるジアステレオ異性体の塩類または錯体類の形成；例えば、結晶化、鏡像異性体特異的試薬を用いる1つの鏡像異性体の選択的反応により、例えば、酵素的酸化または還元、次いで修飾および未修飾鏡像異性体の分離により分離できるジアステレオ異性誘導体の形成を介して；あるいはキラル環境、例えば、キラルリガンドを結合したシリカなどのキラル支持体上で、またはキラル溶媒の存在下で気体-液体または液体クロマトグラフィにより分割できる。所望の鏡像異性体は、上記の分離法の1つにより別の化学成分に変換されるが、所望の鏡像異性体を遊離させるためにさらなるステップを必要とされることが認識される。あるいは、特定の鏡像異性体は、光学活性試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成により、または鏡像異性体を、不斉変換による他のものに変換させることにより合成できる。特定の鏡像異性体に富んだ鏡像異性体の混合物に関して、主要成分の鏡像異性体は、再結晶化によりさらに富ませることができる（付随物の収量減少による）。

【0203】

本発明の目的に関する「患者」としては、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物、および他の生物が挙げられる。したがって、該方法は、ヒトの療法および獣医適用の双方に適用できる。好ましい実施形態において、患者は、哺乳動物であり、最も好ましい実施形態において、患者はヒトである。

【0204】

「キナーゼ依存疾患または病態」は、1種以上のタンパクキナーゼ類の活性に依存する病的状態を称す。キナーゼ類は、増殖、接着、遊走、分化および侵襲など、直接的または間接的に種々の細胞活性のシグナル伝達経路に参与する。キナーゼ活性に関連する疾患は、腫瘍成長、固形腫瘍成長を支える病的新血管新生を含み、過度の局所血管新生が、眼疾患（糖尿病性網膜症、加齢関連黄斑変性など）および炎症（乾癬、リウマチ様関節炎など）などを含む他の疾患と関連する。

【0205】

理論に拘束されることは望まないが、ホスファターゼ類はまた、キナーゼ類の同族として「キナーゼ依存疾患または病態」において役割を演じることができる；すなわち、例え

10

20

30

40

50

ばタンパク基質をキナーゼがリン酸化しそしてホスファターゼが脱リン酸化する。したがって、本発明の化合物は、本明細書に記載されているようにキナーゼ活性を調節しながら、ホスファターゼ活性を直接的または間接的に調節することもできる。このさらなる調節が存在する場合、これは、関連したまたはそうでなければ相互依存性キナーゼまたはキナーゼファミリーに対して本発明の化合物の活性に対して相乗的（または非相乗的）であり得る。先に記載されたいずれの場合においても、本発明の化合物は、細胞増殖（すなわち、腫瘍成長）、プログラム化細胞死（アポトーシス）、細胞遊走ならびに侵襲および腫瘍成長に関連する血管新生の異常レベルを部分的に特徴とする疾患を治療するために有用である。

【0206】

10

「治療的有效量」とは、患者に投与される場合、疾患の症状を改善する本発明の化合物量である。「治療的有效量」を構成する本発明の化合物量は、化合物、疾病状態およびその重症度、治療を受ける患者の年齢などに依って変わる。治療的有效量は、通常の当業者により自身が持つ知識および本開示を考慮して、当業者により慣用的に判定できる。

【0207】

「癌」とは、限定はしないが、以下に挙げられる細胞増殖疾病状態を称す：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺癌（細気管支）癌、気管支腺癌、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様ハンラトーマ（hanlartoma）、イネソセリオーマ（inesothelioma）；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管癌、インスリノーマ（insulinoma）、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、腺腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器官：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫（nepl rroblastoma）〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睾丸（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状腫、髄芽腫、膠腫、脳室上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽腫、乏枝神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮体癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔重篤な嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、顆粒層包膜腫瘍、セルトリライディヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫））、輸卵管（癌）；血液学的：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ急性白血病、慢性リンパ急性白血病、骨髄増殖疾患、多発性骨髄腫、脊髄形成異常性症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、モールス異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎領域：神経芽細胞腫。したがって、本明細書に提供される用語の「癌性細胞」は、上記の確認された病態のいずれか1つにより罹患された細胞を含む。

20

30

40

【0208】

「製薬的に許容できる酸付加塩」とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、ならびに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、経皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、

50

サリチル酸などの有機酸により形成された、遊離塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的または他の面で望ましくないものではない塩類を称す。

【0209】

「製薬的に許容できる塩基付加塩」としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導されるものが挙げられる。代表的な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。製薬的に許容できる有機非毒性塩基から誘導された塩としては、限定はしないが、第一級、第二級、および第三級アミン、天然置換アミンなどの置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオピロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポラミン樹脂など）の塩が挙げられる。代表的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。（例えば、参照として、本明細書に組み込まれているS. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci.、1977年；66：1-19頁を参照）。

10

【0210】

「プロドラッグ」とは、インビボで変換されて（典型的には急速に）、例えば、血液中の加水分解により、上記式の親化合物を生じる化合物を言う。一般例としては、限定はしないが、カルボン酸部分を有している活性体を有する化合物のエステル体およびアミド体が挙げられる。本発明の化合物の製薬的に許容できるエステルの例としては、限定はしないが、アルキル基が直鎖または分枝鎖であるアルキルエステル（例えば、約1個と約6個との間の炭素を有する）が挙げられる。許容できるエステルとしてはまた、限定はしないが、ベンジルなどのシクロアルキルエステルおよびアリアルアルキルエステルが挙げられる。本発明の化合物の製薬的に許容できるアミドの例としては、限定はしないが、第一級アミド、ならびに、第二級および第三級アルキルアミド（例えば、約1個と約6個との間の炭素を有する）が挙げられる。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、従来の方法によって調製できる。プロドラッグの徹底的な考察は、T. HiguchiおよびV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A. C. S. Symposium SeriesのVol 14、およびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に示されており、双方とも、全ての目的の参照として、本明細書に組み込まれている。

20

30

【0211】

「代謝物」とは、動物またはヒトの体内における代謝または生体内変換、例えば、酸化、還元、または加水分解などによるより極性の分子、もしくは、共役体への生体内変換によって産生された化合物またはその塩の分解物または最終産物を言う（生体内変換の考察に関しては、GoodmanおよびGilman、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第8追補版、Pergamon Press、Gilmanら（編集）、1990年を参照）。本明細書に用いられる本発明の化合物またはその塩の代謝物は、体内で、該化合物の生物学的活性形態であり得る。一実施例において、生物学的活性形態である代謝物がインビボで放出されるように、プロドラッグを使用できる。他の実施例において、生物学的活性形態が首尾よく発見される。すなわち、プロドラッグのデザインそれ自体が試みられたわけではない。本開示に関する本発明の化合物の代謝物の活性に関するアッセイは、本開示を参照して、当業者に知られている。

40

50

【0212】

また、本発明の化合物は、非溶媒和形態ならびに水、エタノールなどの製薬的に許容できる溶媒との溶媒和形態において存在し得る。本発明の目的に関し、一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であると考えられる。

【0213】

また、本発明は、コンビナトリアルケミストリーなどの標準的な有機合成法を用いて、または細菌消化、代謝、酵素的変換などの生物学的方法によって作製された化合物を含むことが意図されている。

【0214】

本明細書に用いられる「処置すること」または「処置」は、細胞の異常増殖、および浸潤を特徴とするヒトにおける疾病状態の処置を含み、以下の少なくとも1つを含む：(i) ヒト、特に、該疾病状態になると予想されるが、それに罹っているとはまだ診断されていないヒトに疾病状態が生じることを予防；(ii) 該疾病状態の阻止、すなわち、その発症の抑制；および(iii) 該疾病状態の軽減、すなわち、該疾病状態の後退を生じさせること。当業界に知られているとおり、全身の送達対局所的送達、年齢、一般的健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用および病態の重症度に関する調整が必要な場合があり、通常の当業者による慣例的な実験によって確認し得る。

【0215】

本明細書に記載されたキナーゼの生物活性を理解する上で有用な新たな構造の知見を解明するために、特定の結晶化されたタンパク質ーリガンド複合体、特に、c-Met、c-Kit、KDR、flt-3、またはflt-4リガンド複合体、ならびにそれらの対応するX線構造座標を用いることができることを、当業者は理解する。同様に、前記タンパク質の重要な構造的特徴、特に、リガンド結合部位の形状は、キナーゼ類の選択的モジュレーターをデザイン、または同定するための方法において、また、同様な特徴を有する他のタンパク質の構造解明において有用である。リガンド成分として本発明の化合物を有するこのようなタンパク質ーリガンド複合体は、本発明の一態様である。

【0216】

同様に、このような好適なX線質結晶が、キナーゼに結合してキナーゼ活性を調節することのできる候補薬剤を同定する方法の一部として使用できることは、通常の当業者は認識されるであろう。このような方法は、以下の態様を特徴とし得る：a) リガンド結合ドメインの三次元構造モデルを創製する好適なコンピュータプログラムに、立体配座におけるキナーゼのリガンド結合ドメインを規定（例えば、上記の好適なX線質結晶から得られたX線構造座標により規定）する情報を導入すること、b) 候補薬剤の三次元構造モデルを該コンピュータプログラムに導入すること、c) 候補薬剤のモデルを、リガンド結合ドメインのモデルに重ね合わせることを、およびd) 該候補薬剤モデルが該リガンド結合ドメインに空間的に嵌るかどうかを評価すること。a～dの態様は、必ずしも前述の順序で実施されるとは限らない。このような方法は、三次元構造モデルによる合理的な薬物デザインを実施すること、およびコンピュータモデリングと関連させて可能性のある候補薬剤を選択することをさらに含む。

【0217】

また、このような方法が、リガンド結合ドメインに空間的にはまると判定された候補薬剤を、キナーゼ調節に関する生物活性アッセイに用いること、および前記候補薬剤がキナーゼ活性を調節するかどうかを該アッセイにおいて判定することをさらに含む得ることを、通常の当業者は認識されるであろう。このような方法はまた、キナーゼ活性を調節すると判定された候補薬剤を、上記のようなキナーゼ調節によって処置可能な病態を患っている哺乳動物に投与することを含み得る。

【0218】

また、本発明の化合物は、キナーゼのリガンド結合ドメインを含んでなる分子または分子複合体に関連する試験薬剤の能力を評価する方法に使用することができることを、通常の当業者は認識されるであろう。このような方法は、以下の態様を特徴とし得る：a) キ

ナーゼの好適なX線質結晶から得られた構造座標を用いて、キナーゼ結合ポケットのコンピュータモデルを創製すること、b) コンピュータの演算を用いて、試験薬剤と結合ポケットのコンピュータモデルとの間にはめ込み操作を実施すること、c) 該はめ込み操作の結果を解析して、試験薬剤と該結合ポケットのコンピュータモデルとの間の関連性を定量化すること。

【0219】

(全身投与)

本発明の化合物またはそれらの製薬的に許容できる塩の投与は、純粋形態において、または適切な製薬組成物において、許容できる投与様式または同様な効用に役立つ薬剤によって実施できる。したがって、投与は、好ましくは、精確な投与量の単回投与に好適な単位用量形態において、例えば、錠剤、座剤、丸剤、軟弾性および硬質のゼラチンカプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、またはエアロゾルなどの固体、半固体、凍結乾燥散剤の形態、または液体投与形態において、例えば、経口、経鼻、非経口（静脈内、筋肉内、または皮下）、局所、経皮、腔内、膀胱内、クモ膜下槽内、または経直腸で投与できる。

【0220】

該組成物は、活性剤としての本発明の化合物、およびさらに、医薬物質、製薬物質、アジュバントなどの少なくとも1つの他の慣例的な製薬担体または賦形剤を含み得る。本発明の組成物は、癌に関して処置されている患者に全身投与とされる抗癌剤または他の薬剤と併用できる。アジュバントとしては、保存剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味料、風味料、香料、乳化剤、分散剤が挙げられる。微生物作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実にすることができる。等張化剤、例えば、糖類、塩化ナトリウムなどを含むことも望ましい。注射用製薬形態の吸収持続は、吸収を遅延化させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、およびゼラチンの使用によって達成できる。

【0221】

所望の場合、本発明の製薬組成物は、例えば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤などの微量の補助物質もまた含有し得る。

【0222】

非経口に好適な組成物は、生理学的に許容できる滅菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および滅菌注射用溶液または注射用分散液へと再構成するための滅菌散剤を含んでなり得る。好適な水性または非水性の担体、希釈剤、溶媒または媒体の例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）それらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステル類が挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合は、必要とされる粒子径の保持により、および界面活性剤の使用により維持できる。

【0223】

投与の好ましい一経路は、処置される疾病状態の重症度によって調整できる簡便な日々の投与法を用いた経口である。

【0224】

経口投与のための固体投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体投与形態において、該活性化合物は、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種の不活性な慣例的賦形剤（または担体）または（a）例えば、澱粉、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、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、セルロース誘導体、澱粉、アリグネート（aliginate）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアラビアゴムなどの結合剤、（c）例えば、グリセロールなどの湿潤剤、（d）例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ澱粉またはタピオカ澱粉、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、錯体ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（e）例えば、パラフィンなどの

溶解遅延剤、(f)例えば、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、およびモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなどの加湿剤、(h)例えば、カオリンおよびベントナイトなどの吸着剤、および(i)例えば、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、またはそれらの混合物などの滑沢剤と混合させる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、投与形態はまた、緩衝剤を含んでなり得る。

【0225】

上記の固体投与形態は、腸溶コーティングおよび当業界に周知の他のものなどのコーティングおよび外殻と共に調製できる。それらは、抑制剤を含有でき、また、遅延様式で、腸管の特定の一部において、1種または複数種の活性化化合物を放出するような組成物であり得る。使用できる埋め込み組成物の例は、高分子物質およびワックス類である。該活性化化合物はまた、適切ならば、1種または複数種の上記賦形剤と共に、マイクロカプセル形態においてあり得る。

10

【0226】

経口投与用の液体投与形態としては、製薬的に許容できる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。このような投与形態は、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどの担体；例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなどの可溶化剤および乳化剤；油類、特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール類、およびソルビタンの脂肪酸エステル類；またはこれらの物質の混合物などの中に、本発明の化合物、または製薬的に許容できるその塩および任意に薬学的アジュバントを Σ を溶解または分散させ、これによって液剤または懸濁剤を形成するなどによって調製される。

20

【0227】

活性化化合物に加えて、懸濁剤は、例えば、エトキシ化イソスアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル類、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントゴム、またはこれらの物質の混合物などの懸濁剤を含有し得る。

30

【0228】

経直腸投与用の組成物は、常温では固体であるが体温では液体であり、したがって、好適な体腔内にある間に融解し、その中に該活性成分を放出する、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは座剤用ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤と、本発明の化合物とを混合することによって調製できる、例えば、座剤である。

【0229】

本発明の化合物の局所投与用の投与形態としては、軟膏、散剤、スプレー剤、および吸入剤が挙げられる。該活性成分は、滅菌条件下で、生理学的に許容できる担体および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と共に混合される。眼科用の製剤、眼軟膏、散剤、および液剤もまた、本発明の範囲内にあることが考慮されている。

40

【0230】

一般に、意図された投与様式に依って、製薬的に許容できる組成物は、約1重量%から約99重量%の本発明の化合物、または製薬的に許容できるその塩、および99重量%から1重量%の好適な製薬的賦形剤を含有する。一実施例において、該組成物は、約5重量%と約75重量%との間の本発明の化合物、または製薬的に許容できるその塩であって、残りは好適な製薬的賦形剤である。

【0231】

このような投与形態を調製する実際の方法は、当業者に知られているか、または明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、18版、(Mack Publishing Company、ペンシルベニア

50

州、イーストン、1990)を参照されたい。投与される該組成物は、いずれの場合も、本発明の教示に従って、疾病状態の処置のために、本発明の化合物、または製薬的に許容できるその塩の治療的有効量を含む。

【0232】

本発明の化合物、または製薬的に許容できるその塩は、使用される具体的な化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与様式および投与時間、排泄速度、併用薬、具体的な疾病状態の重篤度、および療法を受けている宿主などの種々の要因に依って変化する治療的有効量において投与される。本発明の化合物は、1日約0.1mgから約1,000mgの範囲の用量レベルで患者に投与できる。体重が約70 kilogramsの通常の人成人に対して、一例は、体重1 kilograms、1日当たり、約0.01mgから約100mgの範囲の用量である。しかし、使用される具体的な用量は変化し得る。例えば、該用量は、患者の要件、処置されている病態の重篤度、および使用されている化合物の薬理学的活性などの多くの要因に依存し得る。具体的な患者に対する最適用量の決定は、通常の出業者に十分知られている。

10

【0233】

(スクリーニング剤としての本発明の化合物の有用性)

例えば、Raf受容体キナーゼに結合する候補薬剤に関するスクリーニング法に本発明の化合物を使用するためには、該タンパク質を支持体に結合させ、本発明の化合物を該アッセイに加える。あるいは、本発明の化合物を支持体に結合させてから、該タンパク質を加える。新規結合物質を探索し得る候補薬剤のクラスとしては、特異的抗体、化学的ライブラリーのスクリーンで同定された非天然結合物質、ペプチド類縁体が挙げられる。特に興味深いものは、ヒトの細胞に対して低毒性の候補薬剤に関するスクリーニングアッセイである。この目的のために、標識化インビトロタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、タンパク質結合に関する免疫アッセイ、機能アッセイ(リン酸化アッセイなど)などを含む、種々多様なアッセイが使用できる。

20

【0234】

例えば、Rafタンパク質に対する候補薬剤の結合性の判定は、多数の方法によって行うことができる。一実施例において、候補薬剤(本発明の化合物)は、例えば、蛍光部分または放射性部分によって標識化され、結合性が直接的に判定される。例えば、Rafタンパク質の全体または一部を、固体支持体に結合させ、標識物質(例えば、少なくとも1個の原子が検出可能な同位体によって置換されている本発明の化合物)を加え、余分な試薬を洗浄し、ある量の標識が固体支持体上に存在するかどうかを決定することによって実施できる。当該分野に公知の種々の遮断ステップおよび洗浄ステップが利用できる。

30

【0235】

本明細書における「標識化」とは、化合物が、検出可能なシグナル(例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁気粒子などの粒子、化学発光タグ、または特異的結合分子など)を提供する標識により、直接的または間接的に標識化されることを意味する。特異的結合分子としては、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンとアンチジゴキシンなどの対が挙げられる。特異的結合メンバーに関しては、通常、相補的メンバーが、上記に概説した公知の操作によって検出を提供する分子によって標識化される。該標識は、直接的または間接的に検出可能なシグナルを提供することができる。

40

【0236】

いくつかの実施形態において、該成分の1つだけが標識化される。例えば、Rafタンパク質は、 ^{125}I を用いて、または蛍光体によって、チロシンの位置で標識化できる。あるいは、1つ超の成分は、異なる標識によって;例えば、該タンパク質には ^{125}I 、候補薬剤には蛍光体を用いて標識化され得る。

【0237】

また、本発明の化合物は、さらなる薬剤候補をスクリーンするために、競合物質としても使用できる。本明細書に用いられる「候補生物活性剤」または「薬剤候補」または文法的に等価なものは、生物活性に関して試験される任意の分子(例えば、タンパク質、オリ

50

ゴペプチド、小型有機分子、多糖、ポリヌクレオチドなど）を言う。それらは、細胞の増殖表現型または核酸配列およびタンパク質配列の双方を含む細胞増殖配列の発現を直接的または間接的に変化させる能力を有し得る。他の場合には、細胞増殖タンパク質の結合性および／または活性の変更がスクリーンされる。タンパク質の結合性または活性がスクリーンされる場合、いくつかの実施形態では、その特定のタンパク質に結合することがすでに知られている分子は除外される。本明細書に記載されているアッセイの代表的実施形態には、内在的天然状態では標的タンパク質に結合しない、本明細書において、「外来性」試薬と称される候補薬剤が含まれる。一実施例において、外来性試薬は、さらに、R a f に対する抗体を除外する。

【0238】

候補薬剤は、多数の化学的クラスを包含し得るが、典型的には、それらは、約100ダルトン超で約2,500ダルトン未満の分子量を有する有機分子である。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用に必要な官能基、特に、水素結合および親油性結合を含んでおり、典型的には、少なくとも、アミン基、カルボニル基、ヒドロキシル基、エーテル基、またはカルボキシル基を含み、例えば、少なくとも2つの官能的化学基を含む。該候補薬剤は、しばしば、上記の官能基の1つまたは複数によって置換された環式炭素または複素環式構造および／または芳香族もしくは多芳香族構造を含む。候補薬剤はまた、ペプチド、サッカライド、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、それらの誘導体、構造類縁体、または組み合わせなどの生体分子中にも見られる。

【0239】

候補薬剤は、合成または天然の化合物のライブラリーなどの種々多様な供給源から得られる。例えば、ランダム化オリゴヌクレオチドの発現などの、種々多様な有機化合物および生体分子のランダム合成および特異的合成に関して、多数の手段が利用できる。あるいは、細菌、真菌、植物および動物の抽出物の形態の天然化合物のライブラリーが利用できるか、または容易に製造される。さらに、天然または合成的に製造されたライブラリーおよび化合物は、従来の化学的手段、物理的手段および生化学的手段によって容易に修飾される。公知の薬理学的因子を、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの特異的またはランダムな化学的修飾に供して、構造類縁体を製造できる。

【0240】

一実施例において、候補薬剤の結合は、競合的結合アッセイの使用によって判定される。この実施例において、競合物質は、R a f に結合することが知られている、例えば、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなどの結合部分である。一定の状況下では、該結合部分が候補薬剤と置き換わっている、候補薬剤と結合部分との間の競合的結合があり得る。

【0241】

いくつかの実施形態において、候補薬剤は標識化される。候補薬剤もしくは競合物質のいずれか、または双方を先ず、結合が存在する場合は、結合させる上で十分な時間、R a f タンパク質に加える。最適な活性を促進させる任意の温度、典型的には、4℃と40℃との間の温度で、インキュベーションを実施できる。

【0242】

インキュベーション期間は、最適活性に関して選択されるが、高速高処理スクリーニングを促進するために最適化することもできる。典型的には、0.1時間と1時間との間で十分である。余分な試薬は、一般に除去するか、洗浄する。次いで、第2の成分を加え、その後、結合性を示すために、標識成分を存在させるか、または存在させない。

【0243】

一実施例において、競合物質を先ず加え、引き続き候補薬剤を加える。競合物質の置換は、該候補薬剤がR a f に結合し、したがって、R a f に結合して、R a f の活性を調節することが可能な能力を有することの指標である。この実施形態において、いずれかの成分を標識化できる。したがって、例えば、競合物質が標識化されている場合、洗浄液中の標識の存在が、該薬剤による置換を示す。あるいは、候補薬剤が標識化されている場合は

10

20

30

40

50

、支持体上の標識の存在が置換を示す。

【0244】

代わりの実施形態において、先ず候補薬剤を加え、インキュベーションおよび洗浄を行ってから競合物質を加える。競合物質による結合がないことは、候補薬剤がより高い親和性でRafに結合していることを示している。したがって、候補薬剤が標識化されている場合、支持体上の標識の存在は、競合物質の結合の欠如と関連し、該候補薬剤がRafに結合する能力を有することを示し得る。

【0245】

Rafの結合部位を同定することは価値があり得る。これは、種々の方法において実施できる。一実施形態において、Rafが候補薬剤に結合することが一旦確認されたら、結合のために必要な成分を同定するために、Rafを断片化または修飾して、アッセイを繰り返す。

【0246】

上記のとおり、候補薬剤をRafと組み合わせるステップ、およびRafの生物活性における変化を判定するステップを含んでなる、Rafの活性を調節する能力のある候補薬剤のスクリーニングによって、調節が試験される。したがって、この実施形態において、候補薬剤は、結合（これは必ずしも必要でないこともあるが）、ならびに本明細書に定義したその生物学的または生化学的活性を変化させることの双方を行うべきである。該方法は、細胞の生存率、形態などの変化についての、細胞のインビトロスクリーニング法およびインビボスクリーニングの双方を含む。

【0247】

あるいは、天然Rafに結合するが、修飾Rafには結合できない薬剤候補を同定するために、異なるスクリーニングを用いることができる。

【0248】

該アッセイには、陽性対照および陰性対照が使用できる。統計的に有意な結果を得るために、例えば、対照サンプルおよび試験サンプルは全て、少なくとも三重に実施する。サンプルのインキュベーションは、該試薬が該タンパク質に結合する上で十分な時間行う。インキュベーションに引き続いて、サンプルを洗浄し、非特異的結合物質を無くしてから、結合した、一般には標識化された薬剤の量を測定する。例えば、放射標識が用いられる場合、結合化合物の量を測定するために、サンプルをシンチレーションカウンターでカウントし得る。

【0249】

該スクリーニングアッセイに他の種々の試薬を含めることができる。これらには、最適なタンパク質-タンパク質結合を促進し、そして／または非特異的相互作用もしくはバックグラウンドの相互作用を減少させるために使用され得る塩、中性タンパク質（例えば、アルブミン）、界面活性剤などの試薬が含まれる。他には、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗微生物剤などの、アッセイの効率を改善する試薬もまた使用できる。成分の混合物は、必要な結合を提供する任意の順序で加えることができる。

【0250】

本明細書に記載されたRafキナーゼの生物活性を理解するために有用な新規構造的情報を解明するために、一定の結晶化されたタンパク質-リガンド複合体（特に、Raf-リガンド複合体）、およびそれらの対応するX線構造座標が使用され得ることが、当業者は理解する。同様に、前述のタンパク質の重要な構造的特徴、特に、リガンド結合部位の形状は、Rafキナーゼの選択的モジュレーターのデザインまたは同定のための方法において、そして、同様な特徴を有する他のタンパク質の構造解明において有用である。このような複合体のリガンドは、本明細書に記載された本発明の化合物を含み得る。

【0251】

同様に、このような好適なX線質結晶が、Rafキナーゼに結合し、Rafキナーゼの活性を調節し得る候補薬剤を同定する方法の一部として使用できることを、当業者は認識する。このような方法は、以下の態様によって特異性化できる：a) リガンド結合ドメイ

ンの三次元構造モデルを創製する好適なコンピュータプログラムに、立体配座における R a f キナーゼのリガンド結合ドメインを規定（例えば、上記の好適な X 線質結晶から得られた X 線構造座標により規定）する情報を導入すること、b）候補薬剤の三次元構造モデルを該コンピュータプログラムに導入すること、c）候補薬剤のモデルを、リガンド結合ドメインのモデルに重ね合わせる、および d）該候補薬剤モデルが該リガンド結合ドメインに空間的にはまるかどうかを評価すること。a～d の態様は、必ずしも前述の順序で実施されるとは限らない。このような方法は三次元構造モデルを有する合理的な薬物デザインを行うこと、およびコンピュータモデリングと関連させて、可能性のある候補薬剤を選択することをさらに含み得る。

【0252】

10

さらに、このような方法が、リガンド結合ドメインに空間的にはまると判定された候補薬剤を、R a f キナーゼ調節に関する生物活性アッセイに用いること、および前記候補薬剤が R a f キナーゼ活性を調節するかどうかを該アッセイにおいて判定することをさらに含み得ることが、当業者は認識する。このような方法はまた、R a f キナーゼ活性を調節すると判定された候補薬剤を、上記のような R a f キナーゼ調節によって処置可能な病態を患っている哺乳動物に投与することを含み得る。

【0253】

また、本発明の化合物は、R a f キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子または分子複合体に関連する試験薬剤の能力を評価する方法に使用することができることが、当業者は認識する。このような方法は、以下の態様を特徴とし得る：a）R a f キナーゼの好適な X 線質結晶から得られた構造座標を用いて、R a f キナーゼ結合ポケットのコンピュータモデルを創製すること、b）コンピュータの演算を用いて、試験薬剤と結合ポケットのコンピュータモデルとの間にはめ込み操作を実施すること、そして c）該はめ込み操作の結果を解析して、試験薬剤と該結合ポケットのコンピュータモデルとの間の関連性を定量化すること。

20

【0254】

（略号およびそれらの定義）

以下の略号および用語は、全体を通して指示された意味を有する。

【0255】

【化 3 7】

略語	意味
Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
ATP	アデノシン三リン酸
BNB	4-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸
Boc	t-ブチルオキシカルボニル
br	幅広
Bu	ブチル
°C	摂氏温度
c-	シクロ
CBZ	CarboBenZoxy = ベンジルオキシカルボニル
d	二重
dd	二重の二重
dt	三重の二重
DBU	ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エネ
DCM	ジクロロメタン = 塩化メチレン = CH_2Cl_2
DCE	ジクロロエチレン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIC	ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DVB	1,4-ジビニルベンゼン
EEDQ	2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン
EI	電子衝撃イオン化
Et	エチル
Fmoc	9-フルオレニルエトキシカルボニル
g	グラム
GC	ガスクロマトグラフィー
h or hr	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸
HMDS	ヘキサメチルジシラザン
HOAc	酢酸
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
L	リットル
M	モル濃度または容積モル濃度
m	多重
Me	メチル
mesyl	メタンスルホニル

【化 3 8】

略語	意味
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ(周波数)
Min	分
mL	ミリリットル
mM	ミリモル濃度
mmol	ミリモル
mol	モル
MS	質量分析
MTBE	メチル t-ブチルエーテル
N	正常または正常さ
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
nM	ナノモル濃度
NMO	N-メチルモルホリンオキシド
NMR	核磁気共鳴スペクトル
PEG	ポリエチレングリコール
pEY	ポリグルタミン, チロシン
Ph	フェニル
PhOH	フェノール
PfP	ペンタフルオロフェノール
PfPy	ペンタフルオロピリジン
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホネート
Py	ピリジン
PyBroP	ブロモ-tris-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート
q	四重
RT	室温
Sat'd	飽和した
s	単一
s-	第二級
t-	第三級
t or tr	三重
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TES	トリエチルシラン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMOF	トリメチルオルトホルメート
TMS	トリメチルシリル
tosyl	p-トルエンスルホニル
Trt	トリフェニルメチル
μL	マイクロリットル
μM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度

スキーム 1 は、本発明の化合物に関する 2 つの一般的合成経路を示しているが、限定することは意図されない。この一般的な合成図に引き続いて、具体的な実施例が記載される。下記の一般化においては、具体的な反応条件、または詳細、例えば、加えられる試薬、触媒、溶媒、反応温度などは記載されていない。提供された具体的な実施例と関連させて記載された一般の経路は、当業者が本発明の化合物を合成することを可能にする十分な情報を含んでいる。

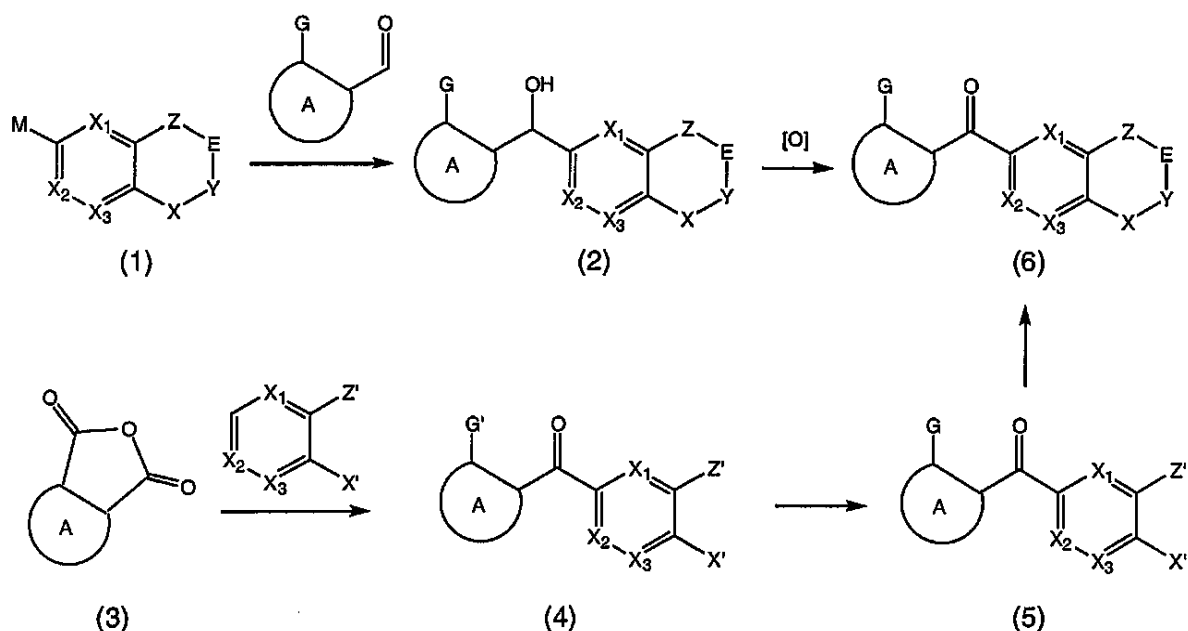
【0257】

スキーム 1 に関して言う、好適な反応性中間体 (1) は、M がリチウムまたはマグネシウムなどの金属である、金属-ハロゲン交換、続いて、好適なアルデヒド前駆体による縮合によって、例えばインサイチュで調製でき、例えば、アルコール (2) が得られる。式 I により、中間体 (2) の酸化により本発明の化合物 (6) が得られることが予想できるか、または (6) は、本発明の化合物を得るためには、当業者に公知の誘導体化を必要とする中間体または前駆体であり得る。代替の合成法において、環式無水物 (3) などの好適な前駆体と位置選択的方法で選択された芳香族断片との反応、例えば、電子親和性芳香族置換によって進行させて、G' が、例えばカルボン酸として導入される中間体 (4) を得ることができ、次いで、これを、一連の単一ステップまたは複数ステップいずれかの合成変換によって変換して、中間体 (5) に示されるような完全な A 環置換基 G を得ることができる。このような一例としては、選択されたペプチド結合剤による、G' が $-CO_2H$ であるカルボキシレート中間体 (4) の活性化、それに引き続き、G が $C(=N)HR$ である (5) が得られる第一級アミンとの反応が挙げられる。次いで、X' 基および Z' 基をさらに合成して、(6) を得ることができる。

【0258】

【化 39】

スキーム 1



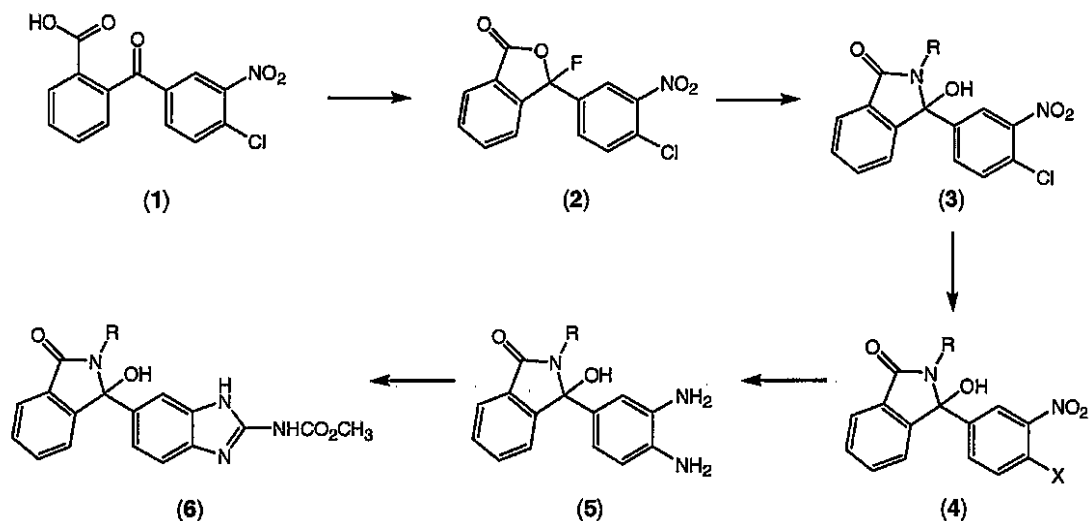
本発明の化合物はまた、一般的に、スキーム 2 に略図化された筋道に従って調製することもできる。したがって、2-(4-クロロ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸 (1) をシアヌル酸フッ化物で処理して、フルオロラクトン (2) を得、これを、一連の求核性アミンと反応させて、(3) のようなラクタム産物を得ることができる。次いで、適切な溶媒中、加熱しながらアンモニアと処理するか、あるいは、ナトリウムアジドを用いて、塩化物の求核性置換を実施し得、それぞれ、(4a)、 $X = NH_2$ 、または (4b)、 $X = N_3$ のいずれかを得ることができる。R の選択などの適切な選択が置換基の性質に依存する一連の条件下で (5) を得る、いずれかの中間体の還元を実施できる。例えば、パラジウム炭素、白金酸化物またはランニッケルを用いる触媒的水素化を使用できる。あるいは

は、有効な還元剤として、金属鉄またはスズ（I I）塩化物を使用することもできる。前述の変換に適用できる試薬および反応条件の選択は、当該分野で周知であり、1) Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., 2) March, Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscienceを参照されたい。生じたフェニレンジアミン（5）のベンズイミダゾール（6）への変換は、酢酸中、加熱しながら1, 3-ビス（メトキシカルボニル）2-メチル-2-チオプソイドウレアによる処理によって、1ステップで達成できる。あるいは、（6）への変換は、先ず、メトキシカルボニルイソチオシアネートによって処理し、続いてDCCまたはEDCIなどの適切なカルボジイミドの存在下、加熱することによって実施できる（J. C. Haz 10 794頁）。

【0259】

【化40】

スキーム2

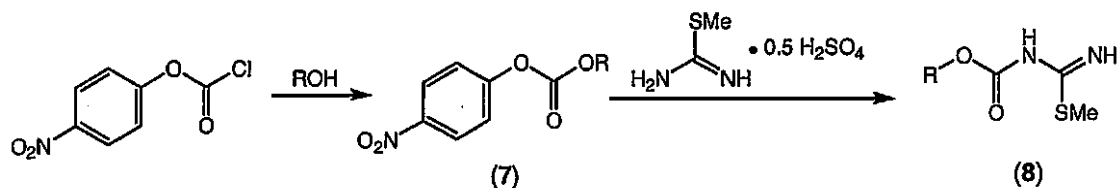


いくつかの場合、ベンズイミダゾールの2位にカルバメートまたはアミドを導入することが所望されることがあり、ここでは、メトキシカルボニル部分が他のアルコキシカルボニル基またはアシル基によって置換される。このような場合、選択されたチオプソイドウレア試薬は、スキーム3に示された一般的方法によって直接調製できる。例えば、アルコールと4-ニトロフェニルクロロホルメートとの反応によって、カーボネート（7）が得られ、続いて、塩基性条件下、硫酸2-メチル-2-チオプソイドウレアとの反応によって、1-アルコキシカルボニル-2-メチル-2-チオプソイドウレア試薬（8）が得られ、これはまた、フェニレンジアミン類と容易に反応し得、本発明の化合物が得られる。あるいは、クロロホルメート、酸塩化物または酸無水物ならびに活性化エステルなどもまた、適切な条件下で、2-メチル-2-チオプソイドウレアと反応して、（8）のような 40 モノアシル化誘導体を生じ、これもまた、官能化2-アミノベンズイミダゾール類の合成に有用である。

【0260】

【化 4 1】

スキーム 3

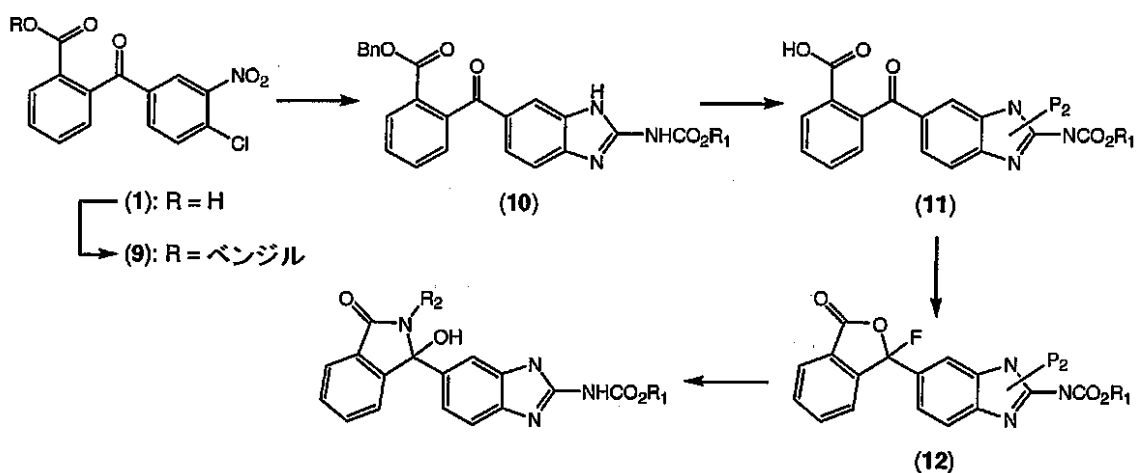


一連のラクタム誘導体の高速並行的合成に使用できる本発明の化合物に対する代わりの一般的方法は、スキーム 4 に略図化されている。このように、標準的条件下、(1) の対応するベンジルエステル (9) への変換、続いて、スキーム 1 の略図のとおりに行進させて、3つのステップで (10) が得られる。好適な保護基を用いて塩基性アミノベンズイミダゾール部分を保護し (Greene および Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley Interscience)、水素化によりベンジルエステルを開裂すると、安息香酸 (11) が得られる。当該分野に周知の一連のアミド結合形成条件下、ラクタムの導入を実施できる。特に有用なのは、(11) から、比較的求核性の弱いアミン類でもラクタム産物を生じさせるフルオロラクトン (12) への変換である。引き続き、アミノベンズイミダゾール環の脱保護によってこの合成法は完了する。

【0261】

【化 4 2】

スキーム 4



2-ベンズイルベンズアミド類の環鎖構造の互変異性は、当該分野に十分確立されており、したがって、(6) のような本発明の化合物は、図 V I の鎖状体またはベンズアミド体 (6a) および環状体またはラクタム体 (6b) の混合物として、力学平衡状態で存在することが解される。熱力学的平衡比は、基質、温度、溶媒および pH の関数であり、NMR および UV または IR 分光法などの適切な分光学的方法を用いて、定性的に決定され得る。

【0262】

10

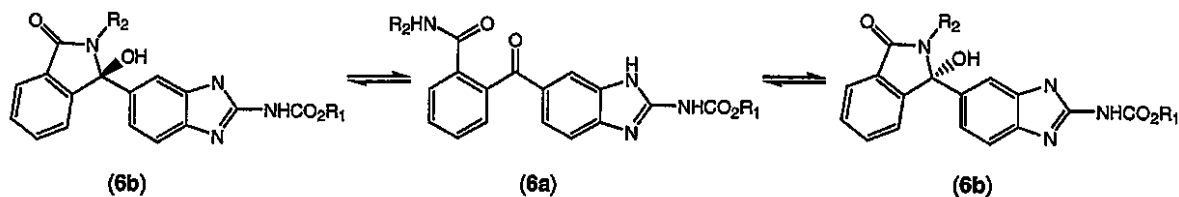
20

30

40

【化 4 3】

図 VI



10

この互変異性のさらなる態様として、ラクタム体（6b）は、アキラル開環鎖状互変異性体を介して相互変換する2つの鏡像異性体のラセミ混合物として存在する。環鎖互変異性および環互変異性体鏡像異性体相互変換の動態もまた、基質、温度、溶媒およびpHの関数であり、同様に、これらの過程に関する速度論的パラメーターは、当該分野で十分確立されている分光学的な方法および分析的方法を用いて容易に測定される。さらなるキラル置換基が本発明の化合物に組み込まれる場合、立体異性体の互変異性体の平衡組成ならびに相互変換の動態が影響を受け得る。

【実施例】

【0263】

以下の実施例は、上記発明を用いる方法をさらに十分に記載するために、ならびに本発明の種々の態様を実施するために考慮されている最良の様式を記載するために寄与している。これらの実施例は、本発明の範囲を決して限定しているのではなく、むしろ例証目的のために提供していることが理解される。本明細書に引用された全ての文献は、本明細書においてその全体が参考として援用される。一般に、実施例の各々は、対応する複数ステップ合成スキームの下に記載されている。以下の具体例は、同様の方法で作製された化合物のリストである。

20

【0264】

実施例1：6-〔2-〔(4-クロロフェニル)メチル〕-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル〕-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン：2-〔(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル安息香酸(50mg, 0.17mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.00mL)溶液に、N-メチルモルホリン(74μL, 0.67mmol)を加え、次いでHOAt(55mg, 0.40mmol)およびHATU(130mg, 0.34mmol)を加えた。この混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで4-クロロベンジルアミン(49μL, 0.40mmol)を加えた。次に反応混合物を60°Cで2時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層をブライン、1.0M塩酸、ブライン、飽和炭酸水素ナトリウム水およびブライン洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールから再結晶すると、標題化合物(7.3mg, 15%)を得た。C₂₂H₁₅ClN₂O₄に関するMS(EI)：443(MNa⁺)。

30

40

【0265】

同じまたは類似の合成法を用いておよび／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

6-(1-ヒドロキシ-2-〔[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル〕-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン：C₂₄H₂₀N₂O₅に関するMS(EI)：399(MH⁺-H₂O)。

【0266】

6-(1-ヒドロキシ-2-〔[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル〕-3-オキ

50

ソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{24}H_{20}N_2O_5$ に関するMS(EI): 399 ($MH^+ - H_2O$)、417 (MH^+)。

【0267】

6-{2-[(4-ブロモフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{23}H_{17}BrN_2O_4$ に関するMS(EI): 467 (MH^+)。

【0268】

6-{2-[(3-ブロモフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{23}H_{17}BrN_2O_4$ に関するMS(EI): 467 (MH^+)。

10

【0269】

6-{2-[(3, 4-ジクロロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{23}H_{16}Cl_2N_2O_4$ に関するMS(EI): 455 (MH^+)。

【0270】

6-{2-[(4-フルオロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{23}H_{17}FN_2O_4$ に関するMS(EI): 405 (MH^+)。

20

【0271】

6-(2-{ [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル}-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{24}H_{16}ClF_3N_2O_4$ に関するMS(EI): 489 (MH^+)。

【0272】

6-{1-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{24}H_{20}N_2O_4$ に関するMS(EI): 423 (MNa^+)。

【0273】

6-{2-[(3, 4-ジメチルフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{25}H_{22}N_2O_4$ に関するMS(EI): 416 (MH^+)。

30

【0274】

6-(2-{ [4-(ジメチルアミノ) フェニル] メチル}-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{25}H_{23}N_3O_4$ に関するMS(EI): 444 (MNa^+)。

【0275】

6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: $C_{25}H_{22}N_2O_4$ に関するMS(EI): 437 (MNa^+)。

40

【0276】

6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 10.60 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.58 (dd, 2H)、7.12-7.36 (m, 6H)、6.85 (m, 3H)、4.54 (s, 2H)、3.52 (m, 1H)、3.16 (m, 1H)、2.82 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)。 $C_{24}H_{20}N_2O_4$ に関するMS(EI): 401 (MH^+)、384 ($MH^+ - H_2O$)。

50

【0277】

6- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: $C_{22}H_{16}N_2O_4$ に関するMS (EI): 373 (MH^+)。

【0278】

6- [2- (3-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: $C_{22}H_{15}ClN_2O_4$ に関するMS (EI): 429 (MNa^+)。

【0279】

6- [2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: $C_{22}H_{15}ClN_2O_4$ に関するMS (EI): 407 (MH^+)。

【0280】

6- (2-ブチル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: $C_{20}H_{20}N_2O_4$ に関するMS (EI): 353 (MH^+)。

【0281】

6- [1-ヒドロキシ-2- (1-メチルエチル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: $C_{19}H_{18}N_2O_4$ に関するMS (EI): 361 (MNa^+)。

【0282】

6- (1-ヒドロキシ-2- { [2- (メチルオキシ) フェニル] メチル} -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 10.53 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.53-7.61 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.11-7.15 (m, 3H)、6.75-6.88 (m, 5H)、4.52 (s, 2H)、4.51 (d, 1H)、4.09 (d, 1H)、3.71 (s, 3H); $C_{24}H_{20}N_2O_5$ に関するMS (EI): 439 (MNa^+)。

【0283】

6- {2- [(3-クロロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.54-7.62 (m, 2H)、7.15-7.30 (m, 6H)、6.78-6.83 (m, 3H)、4.52 (s, 2H)、4.42 (d, 1H)、4.24 (d, 1H); $C_{23}H_{17}ClN_2O_4$ に関するMS (EI): 421 (MH^+)。

【0284】

6- {2- [(2-クロロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.55-7.64 (m, 2H)、7.16-7.33 (m, 6H)、6.88 (s, 1H)、6.80 (s, 2H)、4.60 (d, 1H)、4.5 (s, 2H)、4.25 (d, 1H); $C_{23}H_{17}ClN_2O_4$ に関するMS (EI): 443 (MNa^+)。

【0285】

6- {2- [(3-フルオロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.53-7.62 (m, 2H)、7.22-7.30 (m, 3H)、6.96-7.03 (m, 3H)、6.82-6.84 (m, 3H)、4.

10

20

30

40

50

5.2 (s, 2H)、4.45 (d, 1H)、4.22 (d, 1H) ; $C_{23}H_{17}FN_2O_4$ に関するMS (EI) : 427 (MNa^+)。

【0286】

6- {2- [(2-ブロモフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : δ 10.53 (s, 1H)、7.5-7.8 (m, 4H)、7.13-7.32 (m, 5H)、6.90 (s, 1H)、6.82 (s, 2H)、4.57 (d, 1H)、4.52 (s, 2H)、4.20 (d, 1H) ; $C_{23}H_{17}BrN_2O_4$ に関するMS (EI) : 489 (MNa^+)。

10

【0287】

6- {2- [(2-フルオロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.50 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.55-7.62 (m, 2H)、7.27-7.30 (m, 2H)、7.20 (s, 2H)、7.0-7.10 (m, 2H)、6.78-6.83 (m, 3H)、4.54 (d, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.27 (d, 1H) ; $C_{23}H_{17}FN_2O_4$ に関するMS (EI) : 427 (MNa^+)。

【0288】

6- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.51 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.57-7.66 (m, 3H)、7.27-7.50 (m, 5H)、6.8-6.86 (m, 3H)、4.72 (d, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.35 (d, 1H) ; $C_{24}H_{17}F_3N_2O_4$ に関するMS (EI) : 477 (MNa^+)。

20

【0289】

6- {2- [(5-ブロモ-2-フルオロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.52 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.55-7.64 (m, 2H)、7.27-7.40 (m, 4H)、7.02-7.07 (m, 1H)、6.80-6.83 (m, 3H)、4.51 (s, 2H)、4.48 (d, 1H)、4.27 (d, 1H) ; $C_{23}H_{16}BrFN_2O_4$ に関するMS (EI) : 506 (MNa^+)。

30

【0290】

6- {1-ヒドロキシ-2- [(3-ニトロフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.50 (s, 1H)、8.0 (d, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.47-7.64 (m, 4H)、7.25-7.30 (m, 2H)、6.77 (s, 3H)、4.54 (d, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.45 (d, 1H) ; $C_{23}H_{17}N_3O_6$ に関するMS (EI) : 454 (MNa^+)。

40

【0291】

6- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.50 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.40-7.62 (m, 6H)、7.26-7.30 (m, 2H)、6.77-6.82 (m, 3H)、4.50 (d, 1H)、4.49 (s, 2H)、4.37 (d, 1H) ; $C_{24}H_{17}F_3N_2O_4$ に関するMS (EI) : 477 (MNa^+)。

50

【0292】

6- (2- { [2, 3-ビス (メチルオキシ) フェニル] メチル} -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.54 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.55-7.59 (m, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.14 (s, 1H)、6.78-6.90 (m, 6H)、4.57 (d, 1H)、4.52 (s, 2H)、4.15 (d, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.66 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ に関するMS (EI): 469 (MNa^+)。

【0293】

10

6- {1-ヒドロキシ-2- [(3-ヨードフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.50 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.48-7.60 (m, 3H)、7.22-7.40 (m, 4H)、6.98-7.02 (m, 1H)、6.78-6.80 (m, 3H)、4.53 (s, 2H)、4.35 (d, 1H)、4.23 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 513 (MH^+)。

【0294】

6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- ({3- [(トリフルオロメチル) オキシ] フェニル} メチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.56-7.60 (m, 2H)、7.12-7.34 (m, 6H)、6.85 (s, 1H)、6.79 (s, 2H)、4.50 (s, 2H)、4.47 (d, 1H)、4.29 (d, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 493 (MNa^+)。

20

【0295】

6- (1-ヒドロキシ-2- { [2- (メチルチオ) フェニル] メチル} -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.13 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.50-7.63 (m, 2H)、7.15-7.31 (m, 5H)、6.82-7.0 (m, 4H)、4.53 (d, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.11 (d, 1H)、2.43 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ に関するMS (EI): 455 (MNa^+)。

30

【0296】

6- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.53 (s, 1H)、7.82-7.86 (m, 2H)、7.57-7.69 (m, 3H)、7.29-7.45 (m, 3H)、6.83-6.98 (m, 3H)、4.53 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 431 (MNa^+)。

40

【0297】

6- [2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.55 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.58-7.69 (m, 2H)、7.46-7.49 (m, 2H)、7.30 (d, 1H)、6.85-7.06 (m, 4H)、4.54 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 431 (MNa^+)。

【0298】

6- {1-ヒドロキシ-2- [3- (メチルスルホニル) フェニル] -3-オキソ-2

50

, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.55 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.87-7.92 (m, 3H)、7.58-7.72 (m, 4H)、7.32 (d, 1H)、6.83-7.0 (m, 3H)、4.52 (s, 2H)、3.15 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ に関するMS (EI): 473 (MNa^+).

【0299】

エチル 3- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] ベンゾエート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.49 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.54-7.84 (m, 6H)、7.41-7.45 (m, 1H)、7.27 (d, 1H)、6.80-6.96 (m, 3H)、4.50 (s, 2H)、4.27 (q, 2H)、1.29 (t, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ に関するMS (EI): 467 (MNa^+).

【0300】

3- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] ベンズニトリル: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.49 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.83-7.90 (m, 3H)、7.50-7.66 (m, 4H)、7.29 (d, 1H)、6.80-6.96 (m, 3H)、4.50 (s, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ に関するMS (EI): 420 (MNa^+).

【0301】

トリフルオロ酢酸 6- [2- (3-アミノ-5-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.50-7.63 (m, 3H)、7.21 (d, 2H)、6.75-6.93 (m, 6H)、6.36-6.37 (m, 1H)、4.51 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ に関するMS (EI): 444 (MNa^+).

【0302】

6- [2- (3, 5-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.74 (s, 2H)、7.56-7.67 (m, 2H)、7.33 (d, 1H)、7.20-7.21 (m, 1H)、7.0-7.03 (m, 2H)、6.87 (d, 2H)、6.55-6.56 (m, 1H)、4.53 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 463 (MNa^+).

【0303】

6- {1-ヒドロキシ-2- [3- (1-メチルエチル) フェニル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.54 (s, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.62 (m, 3H)、7.28 (m, 3H)、7.20 (t, 1H)、7.04 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.82 (d, 1H)、4.51 (s, 2H)、2.78 (m, 1H)、1.10 (d, 6H); $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 437 (MNa^+).

【0304】

6- {2- [5-クロロ-2- (メチルオキシ) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.78 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.44 (m, 3H)、6.97 (m, 3H)

、6.84 (s, 2H)、6.53 (s, 1H)、4.63 (s, 2H)、3.71 (s, 3H) ; $C_{23}H_{17}N_2O_5Cl$ に関するMS (EI) : 437 (MH^+)。

【0305】

6- {2- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.55 (s, 1H)、8.04 (m, 1H)、7.88 (m, 3H)、7.67 (m, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.52 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.93 (m, 1H)、6.86 (m, 1H)、4.53 (t, 2H) ; $C_{23}H_{14}N_2O_5F_4$ に関するMS (EI) : 481 (MNa^+)。 10

【0306】

6- [2- (3-フルオロ-5-ヨードフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.53 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.67 (m, 1H)、7.59 (m, 1H)、7.52 (m, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.29 (d, 1H)、6.95 (m, 2H)、6.86 (d, 1H)、4.54 (s, 2H) ; $C_{22}H_{14}N_2O_4FI$ に関するMS (EI) : 539 (MNa^+)。

【0307】

6- [2- (3-アミノフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.54 (s, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.57 (m, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.24 (m, 3H)、6.98 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、6.82 (d, 2H)、4.52 (s, 2H) ; $C_{22}H_{17}N_3O_4$ に関するMS (EI) : 410 (MNa^+)。 20

【0308】

6- (2-ビフェニル-3-イル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.55 (s, 1H)、7.82 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.63 (m, 1H)、7.56 (m, 1H)、7.50 (m, 3H)、7.44 (m, 3H)、7.36 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.01 (d, 1H)、6.93 (dd, 1H)、6.83 (d, 1H)、4.50 (s, 2H) ; $C_{28}H_{20}N_2O_4$ に関するMS (EI) : 471 (MNa^+)。 30

【0309】

6- (2- {3- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.51 (s, 1H)、9.65 (ブロード s, 1H)、7.77 (m, 2H)、7.63 (m, 4H)、7.41 (m, 1H)、7.28 (m, 2H)、6.94 (s, 1H)、6.78 (m, 2H)、4.49 (s, 2H)、3.24 (d, 2H)、2.60 (dd, 6H) ; $C_{25}H_{23}N_3O_4$ に関するMS (EI) : 430 (MH^+)。 40

【0310】

6- [2- (3-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン : ^1H NMR (400MHz、 CD_3OD) : 7.87 (d, 1H)、7.65-7.62 (m, 1H)、7.58-7.55 (m, 1H)、7.42-7.38 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.29-7.23 (m, 1H)、7.01-6.96 (m, 2H)、6.92-6.87 (m, 1H)、6.84-6.82 (m, 1H)、4.51 (s, 2H) ; $C_{22}H_{15}FN_2O_4$ に関するMS (EI) : 413 (MH^+)。 50

【0311】

6- [1-ヒドロキシ-2-(3-ヨードフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.95-7.92 (m, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、7.59-7.55 (m, 1H)、7.53-7.49 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.06-7.02 (m, 1H)、6.96-6.94 (m, 2H)、6.85-6.82 (m, 1H)、4.52 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 520 (MH^+)。

【0312】

6- [2-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, 1H)、7.78-7.74 (m, 1H)、7.66-7.63 (m, 1H)、7.59-7.55 (m, 1H)、7.52-7.48 (m, 1H)、7.34-7.30 (m, 2H)、7.21-7.16 (m, 1H)、6.98-6.94 (m, 2H)、6.85-6.83 (m, 1H)、4.52 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 474 (MH^+)。

6- [1-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.67-8.65 (m, 1H)、8.08-7.99 (m, 2H)、7.91 (d, 1H)、7.68-7.49 (m, 4H)、7.35 (d, 1H)、7.03-7.00 (m, 2H)、6.85-6.83 (m, 1H)、4.51 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ に関するMS (EI): 440 (MH^+)。

【0313】

6- {1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.85 (d, 1H)、7.64-7.61 (m, 1H)、7.57-7.54 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.19-7.14 (m, 1H)、7.05-7.03 (m, 2H)、6.97-6.95 (m, 2H)、6.81 (d, 1H)、6.76-6.74 (m, 1H)、4.50 (s, 2H)、3.70 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 425 (MH^+)。

【0314】

6- [1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.84 (d, 1H)、7.62-7.58 (m, 1H)、7.55-7.51 (m, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.18-7.10 (m, 2H)、7.00-6.92 (m, 3H)、6.78 (d, 1H)、4.47 (s, 2H)、2.26 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 409 (MH^+)。

【0315】

6- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-{3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, 1H)、7.65-7.54 (m, 4H)、7.37-7.32 (m, 2H)、7.05 (d, 1H)、6.99-6.95 (m, 2H)、6.82 (d, 1H)、4.50 (s, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 479 (MH^+)。

【0316】

6- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(トリフルオロメチル)フェニル]

10

20

30

40

50

ー2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}ー2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.96 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.82-7.78 (m, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、7.59-7.55 (m, 1H)、7.48-7.43 (m, 2H)、7.34 (d, 1H)、6.99-6.97 (m, 2H)、6.82 (d, 1H)、4.50 (s, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 463 (MH^+)。

【0317】

3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.84-7.82 (m, 2H)、7.65-7.54 (m, 4H)、7.50-7.46 (m, 1H)、7.40 (s, 2H)、7.29 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.90-6.88 (m, 1H)、6.83-6.80 (m, 1H)、4.50 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ に関するMS (EI): 474 (MH^+)。

10

【0318】

6-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]ー2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.81 (d, 1H)、7.65-7.55 (m, 3H)、7.34 (s, 1H)、7.27 (d, 2H)、7.21-7.18 (m, 1H)、7.01 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.82 (d, 1H)、4.51 (s, 2H)、2.51 (q, 2H)、1.07 (t, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 423 (MH^+)。

20

【0319】

6-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]ー2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, 1H)、7.66-7.62 (m, 2H)、7.59-7.55 (m, 1H)、7.50-7.45 (m, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.29-7.23 (m, 2H)、6.97-6.94 (m, 2H)、6.83 (d, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.49 (s, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 419 (MH^+)。

30

【0320】

6-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]ー2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.84 (d, 1H)、7.62-7.58 (m, 1H)、7.55-7.51 (m, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.09-7.05 (m, 1H)、6.98-6.90 (m, 4H)、6.80 (d, 1H)、6.62 (dd, 1H)、4.49 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 411 (MH^+)。

【0321】

6-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]ー2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]ー2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.52 (s, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.65-7.61 (m, 1H)、7.58-7.54 (m, 1H)、7.37-7.24 (m, 6H)、7.15-7.11 (m, 1H)、6.92-6.79 (m, 6H)、4.53 (s, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 487 (MH^+)。

40

【0322】

6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-{3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}ー2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)ー2H-1, 4-ベンゾキ

50

サジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.84 (d, 1H)、7.61-7.57 (m, 1H)、7.54-7.50 (m, 1H)、7.33-7.23 (m, 6H)、7.15-7.07 (m, 3H)、6.97 (s, 1H)、6.93 (d, 1H)、6.78-6.75 (m, 2H)、4.91 (s, 2H)、4.42 (s, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 501 (MH^+)。

【0323】

3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] ベンズアミド: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 10.49 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.63-7.54 (m, 4H)、7.36-7.32 (m, 2H)、7.26 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.87-6.85 (m, 1H)、6.80-6.77 (m, 1H)、4.49 (s, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ に関するMS (EI): 438 (MH^+)。

10

【0324】

6-{1-ヒドロキシ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.86 (d, 1H)、7.64-7.61 (m, 1H)、7.58-7.54 (m, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.35-7.31 (m, 2H)、7.27-7.23 (m, 1H)、7.20-7.18 (m, 1H)、6.96-6.94 (m, 1H)、6.79 (d, 1H)、4.54 (s, 2H)、4.49 (s, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ に関するMS (EI): 425 (MH^+)。

20

【0325】

6-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.87 (d, 1H)、7.67-7.63 (m, 1H)、7.60-7.56 (m, 1H)、7.36-7.27 (m, 3H)、7.11-7.06 (m, 2H)、6.95 (s, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.77 (d, 1H)、4.49 (s, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 413 (MH^+)。

30

【0326】

6-[2-(3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}フェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.86 (d, 1H)、7.65-7.61 (m, 1H)、7.58-7.54 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.25-7.16 (m, 3H)、6.97-6.93 (m, 2H)、6.87-6.80 (m, 2H)、4.49 (s, 2H)、4.23 (t, 2H)、3.46 (t, 2H)、2.89 (s, 6H); $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ に関するMS (EI): 460 (MH^+)。

40

【0327】

6-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.90 (d, 1H)、7.74-7.64 (m, 3H)、7.52-7.48 (m, 1H)、7.29-7.22 (m, 3H)、6.92-6.80 (m, 2H)、6.69-6.64 (m, 2H)、4.50 (s, 2H)、1.63 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI): 409 (MH^+)。

【0328】

N-メチル-2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン

50

ー6-イル)カルボニル]ーN-フェニルベンズアミド： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD)：7.40–7.30 (m, 4H)、7.24–7.17 (m, 4H)、7.13–7.06 (m, 3H)、6.99 (d, 1H)、4.69 (s, 2H)、3.41 (s, 3H)； $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI)：409 (MH^+)。

【0329】

1, 1-ジメチルエチル4- { [1-ヒドロキシ-3-オキソ-1- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート： ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)：8.68–8.39 (m, 1H)、7.72–7.64 (m, 1H)、7.51–7.38 (m, 2H)、7.26 (d, 1H)、6.95–6.85 (m, 3H)、4.55 (s, 2H)、4.02–3.85 (m, 2H)、3.43–3.32 (m, 1H)、2.84–2.67 (m, 1H)、2.65–2.37 (m, 2H)、1.95–1.72 (m, 1H)、1.64–1.50 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)、1.16–0.99 (m, 2H)； $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ に関するMS (EI)：516 (MNa^+)。

10

【0330】

6- [2- (2-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：10.53 (br s, 0.2H) 開環体、10.46 (br s, 0.8H) 閉環体、7.82 (d, 0.8H) 閉環体、7.74–6.36 (m, 10.2H)、4.57 (s, 0.4H) 開環体、4.48 (s, 1.6H) 閉環体； $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI)：429 (MNa^+)。

20

【0331】

6- [2- (5-クロロ-2-メチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン： $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI)：443 (MNa^+)。

【0332】

6- [2- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン： $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ に関するMS (EI)：443 (MNa^+)。

30

【0333】

トリフルオロ酢酸6- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-ピペリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD)：7.76 (d, 1H)、7.57 (td, 1H)、7.52 (td, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.08–7.01 (m, 2H)、6.93 (d, 1H)、4.57 (s, 2H)、3.62–3.52 (m, 1H)、3.48–3.41 (m, 1H)、3.39–3.33 (m, 1H)、3.04 (td, 1H)、2.92–2.66 (m, 3H)、2.04–1.96 (m, 1H)、1.68–1.60 (m, 1H)； $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ に関するMS (EI)：380 (MH^+)。

40

【0334】

実施例2：メチル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：2- (4-クロロ-3-ニトロベンゾイル) 安息香酸 (5.0 g、16.36 mmol) の溶液を、28–30%の水酸化アンモニウム (100 mL) 中、18時間加熱還流した。この溶液を室温に冷却し、次いで6N塩酸をpH7になるまで加えた。沈殿した黄色固体をろ取り、水洗してから減圧乾燥すると、2- [(4-アミノ-

50

3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸(4.60g、98%)を得た。 $C_{14}H_{10}N_2O_5$ に関するMS(EI):288(MH⁺)。

【0335】

2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸(4.60g、16.00mmol)のメタノール(300mL)溶液を、触媒量の濃硫酸存在下で18時間過熱還流した。この溶液を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。形成された黄色沈殿をろ取り、水洗してから減圧乾燥すると、メチル2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(4.8g、定量的)を得た。 $C_{15}H_{12}N_2O_5$ に関するMS(EI):301(MH⁺)。

【0336】

テトラヒドロフラン-酢酸エチル(1:1、20mL)混液中、メチル2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(420mg、1.39mmol)の溶液を、10% Pd-C(10mg)上で18時間水素化した。該触媒をろ過により除き、ろ液を濃縮するとメチル2-[(3,4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエート(370mg、98%)を褐色粉末として得た。 $C_{15}H_{14}N_2O_3$ に関するMS(EI):293(MNa⁺)。

【0337】

アセトニトリル-ベンゼン(1:1、5mL)の混合物中、メチル2-[(3,4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエート(134mg、0.50mmol)の溶液に、メチルイソチオシアナチドカーボネート(70mg、0.60mmol)を加え、次いでDCC(153mg、0.75mmol)を添加して、反応混合物を18時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテル(2x、10mL)により粉砕し、淡橙色固体をろ取するとメチル2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート(125mg、71%)を得た。 $C_{18}H_{15}N_3O_5$ に関するMS(EI):354(MH⁺)。

【0338】

メチル2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート(125mg、0.35mmol)を、テトラヒドロフラン-メタノール(3:1、12mL)の混液に溶解し、水酸化リチウム(0.12mL)の3.0M水溶液を加えた。この溶液を10分間加熱還流してから室温に冷却し、溶媒を濃縮した。過剰の塩化水素(ジオキサン中4M)を加え、この酸性混合物を濃縮乾固した。生じた粗製の2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]安息香酸(120mg)を、さらに精製することなく用いた。 $C_{17}H_{13}N_3O_5$ に関するMS(EI):340(MH⁺)。

【0339】

2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]安息香酸(120mg、0.35mmol)、HOAt(DMF中0.5M、1.06mL、0.53mmol)、N-メチルモルホリン(98μL、0.71mmol)およびHATU(175mg、0.46mmol)の溶液に、ベンジルアミン(64μL、0.60mmol)を加え、この反応混合物を60°Cで18時間攪拌した。該混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を、アセトニトリル-クロロホルム(1:1、50mL)の混液に溶解し、有機層を水およびブラインで洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、逆相HPLCにより精製してメチル{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート、トリフロロ酢酸塩(5.7mg)を得た。 $C_{17}H_{13}N_3O_5$ に関するMS(EI):429(MH⁺)。

【0340】

同一または類似の合成法を用いて、および/または別の試薬に代えて、本発明の以下の

10

20

30

40

50

化合物を調製した：

メチル〔5-〔1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)、閉環体異性体のみ：7.75 (dd, 1H)、7.64 (br s, 1H)、7.58-7.51 (m, 2H)、7.40 (d, 1H)、7.35 (br s, 1H)、7.23 (dd, 1H)、7.16-7.06 (m, 6H)、4.46 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.85 (s, 3H)；¹³C NMR (100 MHz、d₆-DMSO)、閉環体異性体のみ：166.5、152.6、149.3、144.5、137.8、135.9、132.5、130.0、129.1、127.5、126.2、122.7、122.4、121.9、112.9、111.1、90.5、53.5、42.5；C₂₄H₂₀N₄O₄に関するMS (EI)：429 (MH⁺)。

【0341】

メチル〔6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕カルバメート。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：7.85 (dd, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.59 (m, 2H)、7.49 (2d, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.25 (m, 3H)、7.12 (m, 2H)、3.88 (s, 3H)。¹³C NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：53.01、92.33、122.74、122.96、125.38、125.62、128.21、129.91、129.48、133.15、136.39、149.62、166.19；C₂₃H₁₈N₄O₄に関するMS (EI)：414 (MH⁺)。

【0342】

実施例3：3-ヒドロキシ-3-〔2-(メチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン：2-(4-クロロ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸(38.5 g, 0.126 mol)の水酸化アンモニウム(33重量%、200 mL)溶液を、緩やかに加熱還流し、24時間攪拌した。追加の水酸化アンモニウム(200 mL)を、24時間の反応時間内で5時間毎に加えた。反応混合物を室温に冷却し、6 N塩酸をpH 2に達するまで加えた。沈殿した黄色固体をろ取り、水洗してから減圧乾燥すると2-〔(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル〕安息香酸(38.8 g、95%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)：8.27 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.72 (td, 1H)、7.65 (td, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.01 (d, 1H)；C₁₄H₁₀N₂O₅に関するMS (EI)：309 (MNa⁺)。

【0343】

2-〔(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル〕安息香酸(9.3 g、32.4 mmol)、HOAt (DMF中0.5 M、97 mL、48.7 mmol)、N-メチルモルホリン(14 mL、129 mmol)およびHATU(16 g、42.0 mmol)の溶液に、ベンジルアミン(7.08 mL、65.0 mmol)を加え、この反応混合物を60°Cで1時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を、水と酢酸エチルとに分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。生じた粗製の3-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(10 g、82%)を、さらに精製することなく用いた。C₂₁H₁₇N₃O₄に関するMS (EI)：398 (MNa⁺)。

【0344】

テトラヒドロフラン-酢酸エチル(1:1、20 mL)の混液中、3-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(10 g、26.6 mmol)の溶液を、10% Pd

ーC (100mg) 上、40psiで18時間水素化した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 、ヘキサン類／酢酸エチル) により精製すると3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (9.0g、98%) を褐色粉末として得た。 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ に関するMS (EI) : 368 (MNa^+)。

【0345】

3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (100mg、0.289mmol) およびメチルイソチオシアネート (31mg、0.434mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液に、塩酸1-[3-ジメチルアミノ]プロピル]-3-エチルカルボジイミド (89mg、0.462mmol) を室温に加えた。この反応混合物を、65°C に加熱し、3時間攪拌し、その時点で該混合物を室温に冷却し、水とアセトニトリル-酢酸エチル (1:9、200mL) の混液とに分配した。有機層を水とブラインとで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (SiO_2 、メタノール／ジクロロメタン) により精製すると3-ヒドロキシ-3-[2-(メチルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (3.3mg) を得た。 ^1H NMR (400MHz、 CD_3OD) : 7.79 (d, 1H)、7.54-7.48 (m, 2H)、7.29-7.26 (m, 2H)、7.18-7.16 (m, 2H)、7.11-7.01 (m, 4H)、6.86 (dd, 1H)、4.57 (d, 1H)、4.34 (d, 1H)、2.96 (s, 3H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ に関するMS (EI) : 385 (MH^+)。

【0346】

同一または類似の合成法を用いて、および／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

3-(2-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 10.98 (s, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.58 (m, 3H)、7.52 (d, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.24 (m, 4H)、7.12 (m, 3H)、6.61 (s, 1H)、6.41 (s, 1H)、4.45 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.82 (s, 6H) ; $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 493 (MH^+)。

【0347】

3-(2-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 11.10 (s, 1H)、7.74 (d, 1H)、7.53 (m, 3H)、7.36 (s, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.23 (m, 3H)、7.13 (m, 5H)、6.62 (d, 1H)、6.41 (s, 1H)、4.45 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.82 (s, 6H) ; $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 507 (MH^+)。

【0348】

実施例4：メチル{5-[1-(エチルオキシ)-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (1.5g、4.34mmol) および1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイド尿素 (1.8g、8.68mmol) の無水エタノール (15mL) 溶液を、9

5 °C に加熱し、18 時間攪拌し、その時点で該反応混合物を室温に冷却した。白色沈殿物をろ過し、該粉末を熱エタノール (50 mL) 中で粉碎した。白色粉末をろ取するとメチル {5- [1- (エチルオキシ) -3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート (700 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.82-7.81 (m, 1H)、7.58-7.52 (m, 3H)、7.51 (d, 1H)、7.33-7.16 (m, 6H)、6.90 (d, 1H)、4.75 (d, 1H)、4.75 (d, 1H)、3.79 (d, 1H)、2.74-2.67 (m, 2H)、0.65 (t, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz、d₆-DMSO) : 166.9、154.5、147.8、145.7、137.6、132.6、131.1、130.7、130.6、129.4、128.3、127.8、126.8、122.9、122.8、118.9、95.3、57.9、52.4、42.5、14.1 ; C₂₆H₂₄N₄O₄ に関する MS (EI) : 457 (MH⁺)。 10

【0349】

同一または類似の合成法を用いて、および／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

3- (2- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -3- (メチルオキシ) -2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン。C₃₁H₂₈N₄O₄ に関する MS (EI) : 521 (MH⁺)。 20

【0350】

3- (2- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -2- (1-メチルエチル) -3- (メチルオキシ) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン。C₂₇H₂₈N₄O₄ に関する MS (EI) : 473 (MH⁺)。 30

【0351】

実施例 5 : 3- (1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : 3- (3, 4-ジアミノフェニル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (27 mg、0.078 mmol) のギ酸 (3.2 μL、0.086 mmol) 溶液を、60 °C に5時間加熱した。次にこの反応混合物を、110 °C にさらに16時間加熱し、その時点で該混合物を室温に冷却した。反応混合物を、アセトニトリル-酢酸エチル (1 : 9、50 mL) の混液に溶解し、有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水およびブラインで洗浄してから、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製すると、3- (1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩 (6.0 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 9.24 (s, 1H)、7.93-7.88 (m, 2H)、7.59-7.58 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、7.28-7.27 (m, 1H)、7.26-7.20 (m, 1H)、7.08-7.07 (m, 2H)、6.99-6.98 (m, 3H)、4.63 (d, 1H)、4.45 (d, 1H) ; C₂₂H₁₇N₃O₂ に関する MS (EI) : 356 (MH⁺)。 40

【0352】

実施例 6 : 5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド : 塩酸メチルアミン (732 mg、10.8 mmol) およびメチルクロロオキソアセテート (1 mL、10.8 mmol) のジオキサン (10 mL) 懸濁液に、ピリジン (2.0 mL) をゆっくりと加えた。この反応混合物を、室温で1.5時間攪拌し、その時点で該混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、アセトニトリル-酢酸エチル (1 : 9、150 mL) の混液に溶解し、有機層を、水とブラインとで洗浄し 50

てから、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮すると、N-メチル-2-オキソプロパンアミド (267 mg、21%) を得た。C₄H₇NO₃ に関する GCMS: 116 (M⁺)。

【0353】

N-メチル-2-オキソプロパンアミド (267 mg、2.26 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.00 mL) に溶解し、3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (45 mg、0.13 mmol) を加えた。この反応混合物を、140 °C に加熱して16時間攪拌し、その時点で該混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製すると、5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩 (9.4 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.91-7.89 (m, 1H)、7.61-7.58 (m, 2H)、7.20-6.96 (m, 9H)、4.48 (d, 1H)、4.36 (d, 1H)、2.73 (s, 3H); C₂₄H₂₀N₄O₃ に関する MS (EI): 412 (M⁺)。

【0354】

実施例7: 3-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: 3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (33 mg、0.095 mmol) の酢酸 (1 mL) 溶液を、触媒量の6N塩化水素の存在下、110 °C で加熱し、2.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、直ちに逆相 HPLC により精製すると、3-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩 (6.3 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.89-7.87 (m, 1H)、7.81 (br s, 1H)、7.59-7.56 (m, 2H)、7.41 (d, 1H)、7.26-7.24 (m, 1H)、7.18 (dd, 1H)、7.10-7.09 (m, 2H)、7.02-7.00 (m, 3H)、4.59 (d, 1H)、4.46 (d, 1H)、2.82 (s, 3H); C₂₃H₁₉N₃O₂ に関する MS (EI): 370 (MH⁺)。

【0355】

実施例8: 7-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン: 4M水酸化カリウム水 (3.8 mL、15.0 mmol) の溶液中、2-(4-クロロ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸 (0.31 g、1.00 mmol) および塩酸グリシンエチルエステル (0.69 g、5.00 mmol) の懸濁液を、90 °C に15時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、2M塩酸で処理してpH約5に調整した。該混合物を、酢酸エチル (50 mL) で分配し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および溶媒の濃縮により、2-({4-[(カルボキシメチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} カルボニル) 安息香酸 (0.26 g、76% 収率) を白色残渣として得た。C₁₆H₁₂N₂O₇ に関する MS (EI): 342 (M⁻)。

【0356】

2-({4-[(カルボキシメチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} カルボニル) 安息香酸 (0.26 g、0.76 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.52 g、3.80 mmol) を加え、次いで臭化ベンジル (0.22 mL、1.82 mmol) を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。該混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水、2M塩酸およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発

させ、次いでシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル 4：1 から 3：2 の溶出液）により粗製物を精製することにより、フェニルメチル 2-〔〔3-ニトロ-4-（{2-オキソ-2-〔（フェニルメチル）オキシ〕エチル}アミノ）フェニル〕カルボニル〕ベンゾエート（0.33 g、82%収率）を非晶質残渣として得た。 $C_{30}H_{24}N_2O_7$ に関する MS (EI)：524 (MH^+)。

【0357】

テトラヒドロフラン-酢酸エチル（1：1、50 mL）の混液中、フェニルメチル 2-〔〔3-ニトロ-4-（{2-オキソ-2-〔（フェニルメチル）オキシ〕エチル}アミノ）フェニル〕カルボニル〕ベンゾエート（0.31 g、0.59 mmol）の溶液を、10% Pd/C（0.15 g）の存在下、Parr シェーカー中 40 psi で水素消費が止むまで水素化した。触媒をろ過して除き、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、ベンゼン-メタノール（9：1、5.0 mL）の混液中、ヘキサン（0.3 mL、0.60 mmol）中の 2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン溶液の添加によりそのメチルエステルに変換した。反応を、2、3 滴の酢酸の添加によりクエンチし、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル 4：1 から 1：1 の溶出液）により精製することにより、メチル 2-〔〔3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル〕カルボニル〕ベンゾエート（0.12 g、67%収率）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）：8.06（s, 1H）、7.83（dd, 1H）、7.64（d, 1H）、7.52（t, 1H）、7.38（d, 1H）、7.09（7.03（d, 1H）、4.41（s, 2H）、3.77（s, 3H）； $C_{17}H_{14}N_2O_4$ に関する MS (EI)：311 (MH^+)。

【0358】

テトラヒドロフラン-メタノール-水（2：1：1、5.0 mL）の混液中、メチル 2-〔〔3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル〕カルボニル〕ベンゾエート（0.10 g、0.32 mmol）を、2 M 水酸化リチウム水（1.60 mL、3.20 mmol）により室温で 2 時間処理した。6 M 塩酸の添加により pH 2 に調整し、酢酸エチル（30 mL）で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発中に、白色沈殿物を形成した。2-〔〔3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル〕カルボニル〕安息香酸（0.10 g、定量的）をろ過により採取した。 $C_{16}H_{12}N_2O_4$ に関する MS (EI)：295 (M^-)。

【0359】

2-〔〔3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル〕カルボニル〕安息香酸（50 mg、0.16 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（2.0 mL）溶液に、HOAt（40 mg、0.28 mmol）、HATU（90 mg、0.23 mmol）および NMM（0.1 mL、0.80 mmol）を加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで 3-クロロアニリン（24 μ L、0.23 mmol）を添加した。反応混合物を、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生じた粗製物を、逆相分取 HPLC（0.1% TFA を有する CH_3CN/H_2O ）により精製した。フラクションを集め、この水溶液を凍結乾燥して、7-〔2-（3-クロロフェニル）-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル〕-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2（1H）-オン（36 mg、39%収率）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）：12.25（s, 1H）、10.44（s, 1H）、8.04（d, 1H）、7.78（t, 1H）、7.59（d, 1H）、7.47（m, 2H）、7.43（dd, 1H）、7.33（m, 3H）、7.08（m, 3H）、4.22（s, 2H）； $C_{22}H_{16}ClN_3O_3$ に関する MS (EI)：406 (MH^+)。

【0360】

同一または類似の合成法を用いて、および／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

7-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン。
 $C_{23}H_{19}N_3O_3$ に関するMS(EI): 386 (MH^+)。

【0361】

実施例9: 3-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: 水素化ナトリウム(0.27g、6.6mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)懸濁液に、0°Cで5-ブロモインドール(1.0g、5.1mmol)を加えた。反応液を、室温で30分間攪拌してから、0°Cに冷却し、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(1.0mL、5.6mmol)を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水に注ぎ、エーテルで希釈した。該有機層を分離し、水層を抽出した(2x100mLエーテル)。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、20:1ヘキサン/酢酸エチル)により、1.1g(66%)の5-ブロモ-1-({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)-1H-インドールを得た。 ^1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$): 7.81(d, 1H)、7.42(d, 1H)、7.38(dd, 1H)、7.23(d, 1H)、6.52(dd, 1H)、5.51(s, 2H)、3.60(m, 2H)、0.93(m, 2H)、0.00(s, 9H); $C_{14}H_{20}NO SiBr$ に関するMS(EI): 209 ($M-OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$)。

【0362】

5-ブロモ-1-({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)-1H-インドール(0.96g、2.9mmol)の-78°Cに冷却したテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン類中1.6M、2.2mL、3.5mmol)を加えた。-78°Cで15分間攪拌後、2-シアノベンズアルデヒド(2mLテトラヒドロフラン中、0.58g、4.4mmol)を素早く加えた。-78°Cで30分間攪拌後、室温に温めて、反応混合物を過剰の飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチしてから、酢酸エチルで希釈した。該有機層を分離し、水層を抽出した(2x100mL酢酸エチル)。有機層を合わせて、乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、1:1ヘキサン/酢酸エチル)により0.68g(61%)の2-{ヒドロキシ[1-({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)-1H-インドール-5-イル]メチル}ベンズニトリルを得た。 ^1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$): 7.99(d, 1H)、7.60(d, 1H)、7.57(m, 2H)、7.53(d, 1H)、7.27(m, 2H)、7.10(dd, 1H)、6.56(m, 2H)、5.52(s, 2H)、3.50(m, 2H)、0.51(m, 2H)、0.00(s, 9H); $C_{22}H_{26}N_2O_2Si$ に関するMS(EI): 379 (MH^+)。

【0363】

塩化オキサリル(0.097mL、1.1mmol)の-60°Cに冷却されたジクロロメタン溶液に、ジメチルスルホキシド(0.16mL、2.2mmol)を加え、次いで2-{ヒドロキシ[1-({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)-1H-インドール-5-イル]メチル}ベンズニトリル(2mLジクロロメタン中0.21g、0.55mmol)を加えた。トリエチルアミン(0.46mL、3.3mmol)を加え、この溶液を室温に温めて30分間攪拌した。反応混合物を、過剰の水でクエンチし、ジクロロメタンとブラインとで希釈した。層を分離し、水層を抽出し(2x100mLジクロロメタン)、乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、4:1ヘキサン類/酢酸エチル)により0.12g(58%)の2-{[1-({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)-1H-インドール-5-イル]カルボニル}ベンズニトリルを得た。 ^1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$): 8.07(d, 1H)、7.88(dd, 2H)、7.70(m, 3H)、7.60(d, 1H)、7.30(d, 1H)、6.65(m, 1H)、5.56(

s, 2H)、3.53 (m, 2H)、0.95 (m, 2H)、0.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 194.90 (C=O)、144.16、140.45、135.12、133.07、131.72、131.03、130.81、129.82、129.66、127.08、125.30、118.39、112.98、111.50、105.56、77.05、67.48、19.09、0.00。

【0364】

2.0 mLのエタノールおよび2.0 mLの水酸化ナトリウム水溶液(20%)中、2- { [1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) -1H-インドール-5-イル] カルボニル} ベンズニトリル(0.12 g, 0.32 mmol)の溶液を1時間還流した。この溶液を室温に冷却してから、氷冷の1 M塩酸溶液に注いだ(pH 2に)。混合物を、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水層を抽出し(2 x 100 mLの酢酸エチル)、有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮すると、粗製の2- { [1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) -1H-インドール-5-イル] カルボニル} 安息香酸を得、これを、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【0365】

粗製の2- { [1- ({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) -1H-インドール-5-イル] カルボニル} ベンズニトリル(0.32 mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、4-メチルモルホリン(0.14 mL、1.3 mmol)、HOAt(0.065 g, 0.48 mmol)、HATU(0.16 g, 0.42 mmol)およびベンジルアミン(0.070 mL、0.64 mmol)で処理し、60℃で12時間加熱した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水層を抽出し(2 x 100 mL酢酸エチル)、有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、3:1ヘキサン類/酢酸エチル)により、0.089 g(58%)の3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-3-[1-({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル)-1H-インドール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンを得た。 ^1H NMR(400 MHz, d_6 - CDCl_3): 8.10 (d, 1H)、7.97 (m, 2H)、7.69 (m, 3H)、7.56 (m, 5H)、7.42 (m, 4H)、7.34 (m, 1H)、5.49 (m, 2H)、3.51 (m, 2H)、0.95 (m, 2H)、0.00 (s, 9H)。

【0366】

3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-3-[1-({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル)-1H-インドール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンの溶液を、テトラヒドロフラン中1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム(6.0 mL、6.0 mmol)に溶解し、この溶液にエチレンジアミン(0.22 mL、3.6 mmol)を加えた。この溶液を、70℃に45分間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液とで希釈した。層を分離し、有機層を組合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。精製は、HPLC(逆相、0.1%トリフルオロ酢酸を有するアセトニトリル/水)に次いでカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、5%メタノール/ジクロロメタン)を経て実施された。生じた黄色固体は、酢酸エチルに溶解し、10%クエン酸水溶液(3x)で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。凍結乾燥により、0.0045 g(4%)の3-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンを得た。 ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO): 8.20 (d, 1H)、7.91 (dt, 2H)、7.84 (dt, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.71 (m, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.35 (m, 6H)、4.65 (m, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ に関するMS(EI): 354 (MH^+)。

【0367】

実施例10：6- { [2- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) フェニル] カルボニル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン：2- [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] 安息香酸 (100 mg、0.34 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、次いで4-メチルモルホリン (75 μ L、0.7 mmol) およびPyBOP (177 mg、0.34 mmol) を添加し、生じた溶液を、室温で15分間攪拌した。このように得られた溶液に、*o*-フェニレンジアミン (37 mg、0.34 mmol) を加え、この混合物をさらに1時間攪拌してから、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、水 (3x)、10%クエン酸水 (2x)、飽和重炭酸ナトリウム水 (1x)、およびブラインで洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および有機溶液の濃縮により得られた残渣の一部を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (2:1 酢酸エチル:ヘキサン類から100%酢酸エチル) により6- [2- (2-アミノフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン (4.0 mg、3%収率) を得た。粗製物の残りを酢酸 (5 mL) に溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水とに分配した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (2.5:1 酢酸エチル:ヘキサン類) により精製すると、6- { [2- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) フェニル] カルボニル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン (28 mg、22%収率) を得た。6- [2- (2-アミノフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン：C₂₂H₁₇N₃O₄ に関するMS (EI) : 388 (MH⁺)。6- { [2- (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) フェニル] カルボニル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.84 (br s, 1H)、10.75 (br s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.73 (tr, 1H)、7.59 (tr, 1H)、7.44-7.37 (m, 3H)、7.32 (s, 1H)、7.15-7.06 (m, 3H)、6.87 (d, 1H)、4.58 (s, 2H)。C₂₂H₁₅N₃O₃ に関するMS (EI) : 370 (MH⁺)。

【0368】

実施例11：6- { [2- (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル] カルボニル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン：2- [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] 安息香酸 (100 mg、0.34 mmol) をDMF (1 mL) に溶解し、次いで4-メチルモルホリン (75 μ L、0.7 mmol) およびPyBOP (177 mg、0.34 mmol) を添加し、生じた溶液を室温で15分間攪拌した。このように得られた溶液に、N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミダミド (46 mg、0.34 mmol) を加え、この混合物をさらに1時間攪拌してから、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、水 (3x)、10%クエン酸水 (2x)、飽和重炭酸水 (1x) およびブラインで洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により結晶性固体を得、これを、無水1:1 THF:アセトニトリル (1 mL) に懸濁し、次いでTHF中の1M TBAF (300 μ L) を添加し、窒素雰囲気下でこの混合液を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機層をさらに水で2回洗浄し、結晶性固体を有機層から得た。固体生成物を、ろ過により採取し、メタノールに懸濁した。固体を再度ろ過により採取し、さらにメタノールで洗浄し、減圧乾燥すると、6- { [2- (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル] カルボニル} -2H-1, 4-ベンゾキサジン-3 (4H) -オン (63 mg、47%収率) を白色結晶性固体として得た。¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH) : 8.26 (d, 1H)、7.91 (d, 2H)、7.83-7.80 (m, 2H)、7.62 (d, 1H)、7.52-7.44 (m, 4H)、7.35 (dd, 1H)、6.96

(d, 1H)、4.61 (s, 2H)。C₂₃H₁₅N₃O₄に関するMS (EI) : 398 (MH⁺)。

【0369】

実施例12: 3-ヒドロキシ-3-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: 5-アミノインダゾール (5.0 g, 38 mmol) および氷 (32 g) の水 (16 mL) 溶液を、さらに氷浴で冷却した。このスラリーに、濃塩酸 (16 mL) を加え、次いで直ちに亜硝酸ナトリウム (11 mL の水中 2.9 g, 41 mmol) を加えた。0℃で10分間攪拌後、ヨウ化カリウム (7.5 g, 45 mmol) を加え、ガス発生が緩慢になるまで溶液を40℃にゆっくりと温めた。反応混合物を、50℃の油浴中でさらに30分間攪拌してから、室温に冷却し、3Mの水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、次いで50%重炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) を加えた。溶液を減圧ろ過し、褐色固体を採取し、100 mL のテトラヒドロフランに溶かし、100 mL の乾燥シリカと共に攪拌した。このスラリーに、ヘキサン類 (66 mL) を加え、この混合物を、40%テトラヒドロフラン/ヘキサン類を用いてセライト/ガラスろ過器を通してろ過してシリカを濯いだ。酢酸エチルによる粉碎により、1.6 g (18%) の5-ヨード-1H-インダゾールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 10.55 (ブロード s, 1H)、8.14 (m, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.61 (dd, 1H)、7.31 (m, 1H); C₇H₅N₂I に関するMS (EI) : 245 (MH⁺)。

【0370】

0℃に冷却されたN,N-ジメチルホルムアミド (43 mL) 中、水素化ナトリウム (0.67 g, 17 mmol) のスラリーに、5-ヨード-1H-インダゾール (3.1 g, 13 mmol) を加えた。15分間攪拌後、塩化トリイソプロピルシリル (3.4 mL, 17 mmol) を滴下により加え、この溶液を室温に温めた。溶液を、酢酸エチルと水とで希釈し、層を分離した。水層を抽出し (2 x 100 mL 酢酸エチル) 有機層を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、20:1ヘキサン類/酢酸エチル) により、1.8 g (68%) の5-ヨード-1-[トリス(1-メチルエチル)シリル]-1H-インダゾールを黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.14 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.55 (dd, 1H)、7.35 (d, 1H)、1.77 (m, 3H)、1.10 (m, 18H)。

【0371】

5-ヨード-1-[トリス(1-メチルエチル)シリル]-1H-インダゾール (1.8 g, 4.6 mmol) のテトラヒドロフラン (9.2 mL) 溶液を、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン類中 1.6 M, 3.4 mL, 5.5 mmol) を加えた。15分後、2.0 mL テトラヒドロフラン中の2-シアノベンズアルデヒド (0.78 g, 6.0 mmol) を素早く加え、溶液を室温に温めた。反応混合物を、過剰の飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、次いで水と酢酸エチルとに分配した。層を分離し、水層を抽出した (2 x 100 mL 酢酸エチル)。有機層を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、3:1ヘキサン類/酢酸エチル) により、0.17 g (9%) の2-(ヒドロキシ{1-[トリス(1-メチルエチル)シリル]-1H-インダゾール-5-イル}メチル)ベンズニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.20 (s, 1H)、7.95 (m, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.51 (m, 3H)、7.23 (m, 1H)、7.09 (m, 1H)、6.50 (s, 1H)、1.77 (m, 3H)、1.06 (m, 18H); C₂₄H₃₁N₃OSi に関するMS (EI) : 250 (M-Si i Pr₃)。

【0372】

ジメチルスルホキシド (71 μL, 1.0 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液を-60℃に冷却した。塩化オキサリル (44 μL, 0.50 mmol) の添加に次いでトリエチルアミン (0.29 mL, 2.1 mmol) および2-(ヒドロキシ{1

ー〔トリス(1-メチルエチル)シリル〕-1H-インダゾール-5-イル}メチル)ベンゾニトリル(2.0 mLのジクロロメタン中0.17 g、0.42 mmol)を添加した。この溶液を室温に温めてから、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水とで希釈した。層を分離し、水層を抽出した(2 x 100 mL酢酸エチル)。有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、5:1ヘキサン類/酢酸エチル)により、0.070 g(42%)の2-({1-〔トリス(1-メチルエチル)シリル〕-1H-インダゾール-5-イル}カルボニル)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.32(d, 1H)、8.13(m, 1H)、8.01(dd, 1H)、7.87(m, 1H)、7.68(m, 5H)、1.81(m, 3H)、1.13(d, 18H); C₂₄H₂₉N₃O Siに関するMS(EI): 248(M-Si(iPr)₃)。 10

【0373】

エタノール(2.0 mL)および20%水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)中、2-({1-〔トリス(1-メチルエチル)シリル〕-1H-インダゾール-5-イル}カルボニル)ベンゾニトリルの溶液を30分間還流した。固体クエン酸をpH 3~4になるまで加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮すると0.19 g(>100%粗製収率)の2-(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)安息香酸を得た。NMR分析により、本ステップ時のトリイソプロピルシリル保護基の同時喪失を確認した。この粗製酸を、さらに精製することなく次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz、d₄-MeOH): 8.14(m, 1H)、8.10(m, 1H)、8.05(m, 1H)、7.75(m, 3H)、7.63(d, 1H)、7.57(m, 1H)。 20

【0374】

N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)中、粗製2-(1H-インダゾール-5-イルカルボニル)安息香酸(理論的に0.17 mmol)、4-メチルモルホリン(0.076 mL、0.70 mmol)、ベンジルアミン(0.038 mL、0.35 mmol)、HOAt(0.035 g、0.26 mmol)、およびHATU(0.086 g、0.23 mmol)の溶液を、60°Cで3時間攪拌した。溶媒を、減圧留去し、残渣を酢酸エチルとブラインとに分配した。層を分離し、水層を抽出した(3 x 100 mL酢酸エチル)。有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、減圧濃縮した。HPLC(逆相、0.1%トリフルオロ酢酸を有するアセトニトリル/水)による精製、次いで純粋フラクションの直接的凍結乾燥により、0.023 g(28%)の3-ヒドロキシ-3-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩を得た。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 8.23(s, 1H)、8.16(d, 1H)、7.84(m, 4H)、7.67(m, 2H)、7.33(m, 7H)、4.55(m, 2H); C₂₂H₁₇N₃O₂に関するMS(EI): 356(MH⁺)。 30

【0375】

同一または類似の合成法を用いて、および/または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した: 40

3-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-6-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩:¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 11.10(broad s, 1H)、8.09(m, 1H)、7.72(m, 1H)、7.61(m, 1H)、7.49(m, 2H)、7.35(m, 6H)、7.25(dd, 1H)、6.42(s, 1H)、4.32(m, 2H)。C₂₃H₁₈N₂O₂に関するMS(EI): 355(MH⁺)。 50

【0376】

3-ヒドロキシ-3-(1H-インダゾール-6-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩:¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 8.17(d, 1H)、8.10(d, 1H)、 50

7.86 (m, 2H)、7.74 (dt, 1H)、7.49 (m, 3H)、7.30 (m, 5H)、4.42 (m, 2H); $C_{22}H_{17}N_3O_2$ に関するMS (EI): 356 (MH^+)。

【0377】

実施例13: ブター3-エン-1-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: 硫酸2-メチル-2-チオプソイド尿素 (12g、278mmol) および炭酸カリウム (12g、138mmol) のトルエン (50ml) および水 (50ml) 溶液に、25°Cでブター3-エン-1-イルクロロホルメート (3.0g、134mmol) を加えてから2.5時間攪拌した。二相反応混合物を分離し、有機相を水 (2x80ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮すると、ブター3-エン-1-イル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (4.0g、96%) を得た。 $C_7H_{12}N_2O_2S$ に関するMS (EI): 287 (MH^+)。

【0378】

ブター3-エン-1-イル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (3.0g、15.9mmol) およびブター3-エン-1-イルクロロホルメートのN,N-ジメチルホルムアミド (25ml) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%、0.64g、16mmol) を、0°Cで少量ずつ加えた。反応混合物を直ちに25°Cに温めて16時間攪拌し、その時点で溶液をジエチルエーテル (200ml) で希釈した。有機層を水 (100ml) とブライン (50ml) とで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮するとジブター3-エン-1-イル [(Z)-(メチルチオ)メチルイリデン] ビスカルバメート (1.29g、43%) を得た。 $C_{12}H_{18}N_2O_4S$ に関するMS (EI): 287 (MH^+)。

【0379】

3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (250mg、0.72mol) およびジブター3-エン-1-イル [(Z)-(メチルチオ)メチルイリデン] ビスカルバメート (289mg、0.94mmol) の酢酸 (10ml) 溶液を、55°Cに加熱し、35分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してから、カラムクロマトグラフィ (SiO_2 、酢酸エチル/ヘキサン類) により精製すると、不純生成物 (0.22g) を暗色ガムとして得た。該生成物は、逆相HPLCによりさらに精製するとブター3-エン-1-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメートのトリフルオロ酢酸塩 (145mg、35%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.76 (d, 1H)、7.59-7.52 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.25 (m, 2H)、7.20-7.20 (m, 4H)、6.99 (d, 1H)、5.85 (m, 1H)、5.17 (m, 1H)、5.10 (m, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.28 (t, 2H)、4.15 (d, 1H)、2.44 (m, 2H); $C_{27}H_{24}N_4O_4$ に関するMS (EI): 469 (MH^+)。

【0380】

同一または類似の合成法を用いて、および/または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した:

ピペリジン-4-イルメチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 8.62-8.49 (br. m, 2H)、8.29-8.12 (br. m, 1H)、7.75 (dd, 1H)、7.62-7.47 (m, 3H)、7.36-7.06 (m, 8H)、7.02-6.90 (d, 1H)、4.50 (d, 1H)、4.18-4.03 (m, 3H)、3.01-2.75 (m, 2H)、2.05-1.77 (m

, 5H)、1.48-1.28 (m, 2H)。

【0381】

ピペリジン-4-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩: ^1H NMR (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.62-8.42 (br. m, 2H)、7.78-7.73 (dd, 1H)、7.60-7.48 (m, 3H)、7.34-7.05 (m, 7H)、7.00-6.92 (d, 1H)、5.05-4.93 (br. m, 1H)、4.49 (d, 1H)、4.14 (d, 1H)、3.28-3.03 (br. m, 4H)、2.15-2.00 (br. m, 2H)、1.91-1.77 (br. m, 2H)。

10

【0382】

エチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3): 7.74 (d, 1H)、7.66 (br. s, 1H)、7.51-7.43 (m, 3H)、7.31 (d, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.18 (br. s, 1H)、7.08-7.01 (m, 6H)、4.35 (d, 1H)、4.38 (q, 2H)、4.20 (d, 1H)、1.39 (t, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 443 (MH^+)。

【0383】

3-(メチルオキシ)ブチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.77 (d, 1H)、7.59 (br. s, 1H)、7.55 (dd, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.29 (br. s, 1H)、7.19-7.09 (m, 6H)、7.02 (d, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.31 (t, 2H)、4.16 (d, 1H)、3.41 (m, 1H)、3.23 (s, 3H)、1.81 (m, 2H)、1.11 (d, 3H); $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI): 501 (MH^+)。

20

【0384】

プロパ-2-イン-1-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.77 (d, 1H)、7.58-7.52 (m, 2H)、7.33 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.18-7.10 (m, 6H)、7.00 (d, 1H)、4.90 (s, 2H)、4.48 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、3.68 (t, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 453 (MH^+)。

30

【0385】

ブタ-2-イン-1-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.76 (d, 1H)、7.59-7.52 (m, 3H)、7.32 (d, 2H)、7.29 (br. s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.29-7.10 (m, 6H)、6.99 (d, 1H)、4.85 (q, 2H)、4.48 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、1.86 (t, 3H); $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 466 (MH^+)。

40

【0386】

1-メチルエチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.73 (d, 1H)、7.57-7.49 (m, 3H)、7.27-7.11 (m, 7H)、6.85 (d, 1H)、4.96 (m, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.10 (d, 1H)、

50

1. 28 (d, 6H) ; $C_{26}H_{24}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 457 (MH^+)
。

【0387】

2-フルオロエチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_3 -MeCN) : 7.76 (m, 1H)、7.70 (br s, 1H)、7.55-7.47 (m, 2H)、7.41 (d, 1H)、7.26 (m, 1H)、7.21-7.10 (m, 6H)、6.98 (d, 1H)、4.63 (d, 1H)、4.63 (dt, 2H)、4.53 (dt, 2H)、4.20 (d, 1H) ; $C_{25}H_{21}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 461 (MH^+)。 10

【0388】

プロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.76 (dd, 1H)、7.61 (br s, 1H)、7.56 (m, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.37 (br s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.19-7.10 (m, 5H)、7.04 (d, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.19 (d, 1H)、4.18 (t, 2H)、1.69 (m, 2H)、0.95 (t, 3H) ; $C_{26}H_{24}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 457 (MH^+)。 20

【0389】

シクロヘキシル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.76 (d, 1H)、7.59 (br s, 1H)、7.55 (m, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.29 (br s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.19-7.10 (m, 4H)、7.02 (d, 1H)、4.77 (m, 1H)、4.48 (d, 2H)、4.16 (d, 2H)、1.92 (m, 2H)、1.73 (m, 2H)、1.56-1.23 (M, 6H) ; $C_{29}H_{28}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 497 (MH^+)。 30

【0390】

テトラヒドロフラン-2-イルメチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.75 (d, 1H)、7.57-7.52 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.26 (br s, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.17-7.09 (m, 4H)、7.00 (d, 1H)、4.48 (d, 2H)、4.24-4.04 (m, 4H)、3.77 (q, 1H)、3.67 (q, 1H)、1.97 (m, 1H)、1.85 (m, 2H)、1.63 (m, 1H) ; $C_{28}H_{26}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 499 (MH^+)。 40

【0391】

シクロプロピルメチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.75 (d, 1H)、7.58 (br s, 1H)、7.54 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.28 (br s, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.17-7.09 (m, 4H)、7.01 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、4.07 (d, 2H)、1.21 (m, 1H)、0.58 (m, 2H)、0.38 (m, 2H) ; $C_{27}H_{24}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 469 (MH^+)。 40

【0392】

ブタ-3-エン-1-イル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.75 (d, 1H)、7.58 (br s, 1H)、7.54 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.28 (br s, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.17-7.09 (m, 4H)、7.01 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、4.07 (d, 2H)、1.21 (m, 1H)、0.58 (m, 2H)、0.38 (m, 2H) ; $C_{27}H_{24}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 469 (MH^+)。 50

ル-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.76 (d, 1H)、7.59-7.52 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.25 (m, 2H)、7.20-7.20 (m, 4H)、6.99 (d, 1H)、5.85 (m, 1H)、5.17 (m, 1H)、5.10 (m, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.28 (t, 2H)、4.15 (d, 1H)、2.44 (m, 2H)； $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：469 (MH^+)。

【0393】

2, 2, 2-トリフルオロエチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.76 (d, 1H)、7.55 (m, 2H)、7.47 (br s, 1H)、7.26 (m, 3H)、7.19-7.10 (m, 4H)、6.98 (d, 1H)、4.81 (q, 2H)、4.47 (d, 1H)、4.17 (d, 1H)； $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：497 (MH^+)。

【0394】

テトラヒドロフラン-3-イルメチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：11.65 (br s, 1H)、7.74 (d, 1H)、7.57-7.49 (m, 3H)、7.28-7.11 (m, 7H)、6.87 (d, 1H)、4.80-4.71 (m, 2H)、4.50 (d, 1H)、4.64 (q, 1H)、4.16-4.02 (m, 3H)、3.49 (dd, 1H)、2.56 (m, 1H)、1.97 (m, 1H)、1.62 (m, 1H)； $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI)：499 (MH^+)。

【0395】

2, 3-ジヒドロキシプロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.76 (d, 1H)、7.58-7.51 (m, 3H)、7.33 (d, 1H)、7.10-7.04 (m, 5H)、6.99 (d, 1H)、4.46 (d, 1H)、4.26-4.10 (m, 3H)、3.76 (m, 1H)、3.42 (dd, 2H)； $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ に関するMS (EI)：489 (MH^+)。

【0396】

N-{5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-4-ピペリジン-1-イルブタナミド： ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)：7.78 (dd, 1H)、7.66 (br s, 1H)、7.43 (m, 2H)、7.16-6.99 (m, 6H)、4.50 (d, 1H)、4.30 (d, 1H)、4.15 (d, 1H)、3.52 (d, 1H)、2.72 (m, 3H)、1.73 (m, 3H)、1.18 (s, 1H)； $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI)：526 (MH^+)。

【0397】

1, 1-ジメチルエチル 4-({ [({5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アミノ) カルボニル] オキシ} メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.73 (d, 1H)、7.57-7.43 (m, 3H)、7.27-7.13 (m, 7H)、6.87 (d, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.11 (d, 1H)、4.02 (d, 2H)、2.72 (br s, 2H)、1.84 (br s, 2H)、1.67 (d, 1H)、1.39 (s, 9H)、1.12 (m, 2H)； $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$ に関するMS (EI)：6

10

20

30

40

50

12 (MH⁺)。

【0398】

メチル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.87-7.85 (m, 1H)、7.75 (br s, 1H)、7.58-7.54 (m, 2H)、7.39 (d, 1H)、7.27-7.20 (m, 2H)、7.14-7.12 (m, 2H)、7.09-7.05 (m, 3H)、4.50 (d, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.75 (s, 3H); C₂₅H₂₂N₄O₄に関するMS (EI): 443 (MH⁺)。

【0399】

2-メチルプロピル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.84-7.82 (m, 1H)、7.61-7.56 (m, 3H)、7.41 (d, 1H)、7.20 (m, 6H)、7.04 (m, 1H)、4.68 (d, 1H)、4.29-4.24 (m, 2H)、3.85 (d, 1H)、3.46-3.39 (m, 1H)、2.74-2.70 (m, 1H)、2.66-2.62 (m, 1H)、1.30-1.27 (m, 3H)、0.70-0.67 (m, 3H); C₂₇H₂₆N₄O₄に関するMS (EI): 471 (MH⁺)。

【0400】

ブタ-2-イン-1-イル (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [(1R)-1-フェニルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: 報告される ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) は、2つの閉環体ジアステレオマーおよび開環体異性体である: 10.45 (s, 0.6H)、8.93 (d, 0.3H)、8.76 (d, 0.3H)、7.83-7.76 (m, 1H)、7.74-7.68 (m, 2.9H)、7.63-7.58 (m, 2H)、7.57-7.51 (m, 3.3H)、7.50-7.34 (m, 6.6H)、7.32-7.22 (m, 6.4H)、7.19-7.12 (m, 6.5H)、7.02-6.94 (m, 5.3H)、4.72 (m, 5.3H)、4.52 (q, 0.5H)、4.41 (q, 0.5H)、4.30 (q, 1H)、1.84 (m, 5.2H)、1.74 (d, 3H)、1.46 (d, 2.4H)、1.34 (d, 1.2H); C₂₈H₂₄N₄O₄に関するMS (EI): 481 (MH⁺)。

【0401】

フェニルメチル (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [(1R)-1-フェニルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: 報告される ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) は、2つの閉環体ジアステレオマーおよび開環体異性体である: 7.70 (br m, 3H)、7.60-7.39 (m, 26H)、7.23 (t, 3H)、7.16 (br m, 6H)、7.00-6.96 (m, 6H)、5.29-5.26 (m, 4.6H)、4.53 (br m, 0.5H)、4.41 (br m, 0.5H)、1.74 (d, 2.8H)、1.45 (d, 3H)、1.27 (d, 1.7H); C₃₁H₂₆N₄O₄に関するMS (EI): 519 (MH⁺)。

【0402】

2, 2-ジメチル-3- [(フェニルメチル) オキシ] プロピル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.75 (dd, 1H)、7.57-7.50 (m, 3H)、7.34 (d, 1H)、7.30-7.07 (m, 13H)、7.01 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.46 (s, 2H)、4.16 (d, 1H)、4.05 (s, 2H)、3.25 (s, 2H)、0.96 (s, 6H); C₃₅H₃₄N₄O₅に関するMS (EI): 559 (MH⁺)。

るMS (EI) : 591 (MH⁺)。

【0403】

2, 2-ジメチル-3-(メチルオキシ)プロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.75 (dd, 1H)、7.58-7.51 (m, 3H)、7.36 (d, 1H)、7.32 (br s, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.16-7.09 (m, 5H)、7.03 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、4.01 (s, 2H)、3.24 (s, 3H)、3.14 (s, 2H)、0.92 (s, 6H); C₂₉H₃₀N₄O₅に関するMS (EI) : 515 (MH⁺)。

10

【0404】

3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.76 (d, 1H)、7.69-7.53 (m, 3H)、7.37-7.35 (m, 2H)、7.25 (d, 1H)、7.14-7.11 (m, 5H)、7.04 (d, 1H)、4.46 (d, 1H)、4.17 (d, 1H)、4.00 (s, 2H)、3.23 (s, 2H)、0.88 (s, 6H); C₂₈H₂₈N₄O₅に関するMS (EI) : 501 (MH⁺)。

【0405】

20

フェニルメチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.74 (dd, 1H)、7.56 (m, 1H)、7.53 (dt, 1H)、7.35-7.46 (m, 6H)、7.31 (d, 1H)、7.24 (m, 2H)、7.08-7.17 (m, 6H)、6.97 (d, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.47 (d, 1H)、4.14 (d, 1H); C₃₀H₂₄N₄O₄に関するMS (EI) : 505 (MH⁺)。

【0406】

2-(メチルオキシ)エチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : 7.76 (d, 1H)、7.56 (m, 3H)、7.34 (d, 1H)、7.28 (br s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.15 (m, 5H)、7.00 (d, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.35 (m, 2H)、4.15 (d, 1H)、3.61 (m, 2H)、3.29 (s, 3H); C₂₆H₂₄N₄O₅に関するMS (EI) : 473 (MH⁺)。

30

【0407】

[(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメートアセテート: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.76-7.71 (d, 1H)、7.59-7.46 (m, 3H)、7.28-7.10 (m, 7H)、6.90-6.85 (d, 1H)、4.53-4.47 (d, 1H)、4.35-4.22 (m, 2H)、4.16-4.02 (m, 3H)、3.77-3.71 (m, 1H)、1.37-1.32 (s, 3H)、1.30-1.27 (s, 3H); C₂₉H₂₈N₄O₆に関するMS (EI) : 529 (MH⁺)。

40

【0408】

実施例14:メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: 2-(4-クロロ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸 (75

50

g、0.25mol)の28%水酸化アンモニウム(250mL)溶液を、85°Cで4日間加熱した。28%水酸化アンモニウム(80mL)の添加を毎日3回行った。溶液を部分的に減圧濃縮してから、氷浴中で冷却した。この溶液に、pHが弱酸性になるまで6N塩酸を加えた。形成された固体を、減圧ろ過により採取し、2回水洗(250mL)し、乾燥すると2-(4-アミノ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸(72g、100%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 8.09(b r s, 3H)、7.99(d, 1H)、7.75-7.58(m, 3H)、7.40(d, 1H)、7.09(d, 1H); C₁₄H₁₀N₂O₄に関するMS(EI): 309(MNa⁺)。

【0409】

N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)中、2-(4-アミノ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸(50g、175mmol)および炭酸カリウム(50g、350mmol)の混合物に、臭化ベンジル(22.8mL、192mmol)を加えた。この混合物を、60°Cで16時間攪拌してから、酢酸エチル(500mL)と水とに分配した。有機部分を、0.2N水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、クロロホルムとヘキサン類(1:1)とから再結晶するとベンジル2-(4-アミノ-3-ニトロベンゾイル)ベンゾエート(53g、81%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 8.11(b r s, 1H)、8.06-8.01(m, 2H)、7.79-7.75(m, 1H)、7.72-7.65(m, 2H)、7.46(d, 1H)、7.28-7.19(m, 5H)、7.02(d, 1H)、5.12(s, 2H); C₂₁H₁₆N₂O₅に関するMS(EI): 377(MH⁺)。

【0410】

機械的攪拌機を具備した1Lの三頸フラスコに、テトラヒドロフラン(300mL)および水(200mL)中、ベンジル2-(4-アミノ-3-ニトロベンゾイル)ベンゾエート(50g、133mmol)、鉄粉(74g、1.30mol)、およびギ酸アンモニウム(167g、2.60mol)の混合物を充填した。この混合物を、80°Cで90分間激しく攪拌し、室温に冷却し、セライトを通してろ過した。セライトを、酢酸エチル(500mL)で洗浄し、ろ液を分配した。有機部分を、2N水酸化ナトリウム(2x100mL)、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮すると、ベンジル2-(3,4-ジアミノベンゾイル)ベンゾエート(47g、1.30mol)を褐色油として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.94(d, 1H)、7.70-7.66(m, 1H)、7.61-7.58(m, 1H)、7.37-7.21(m, 6H)、6.98(s, 1H)、6.70(d, 1H)、6.47(d, 1H)、5.54(s, 2H)、5.09(s, 2H)、4.72(s, 2H); C₂₁H₁₈N₂O₃に関するMS(EI): 349(MNa⁺)。

【0411】

ベンジル2-(3,4-ジアミノベンゾイル)ベンゾエート(25g、72mmol)および1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイド尿素(19.3g、94mmol)の酢酸(100mL)溶液を、75°Cに45分間加熱した。この溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。生じた油を、酢酸エチル(300mL)で希釈し、1N水酸化ナトリウム(200mL)、水(2x200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、エチルエーテルおよび酢酸エチル(2:1)を用いて再結晶した。この固体を減圧ろ過によって単離し、エチルエーテルで洗浄すると、[5-(2-ベンジルカルバノイル-ベンゾイル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル、21.4g、49.8mmol(69%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 8.04(b r s, 1H)、7.77-7.68(m, 3H)、7.52-7.41(m, 3H)、7.28-7.10(m, 5H)、5.05(s, 2H)、3.76(s, 3H); C₂₄H₂₀N₄O₄に関するMS(EI): 430(MH⁺)。

【0412】

[5-(2-ベンジルカルバノイル-ベンゾイル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル (21.4 g、49.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を、氷浴中で冷却した。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (33 g、150 mmol) を加えた。次にこれを、N,N-ジメチルアミノピリジン (6.1 g、50 mmol) および Hunig 塩基 (8.7 mL、50 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を滴下により加えた。この溶液を、0 °C で 40 分間攪拌してから、破碎氷と 1 N 塩酸 (2 : 1) とに注ぐことによりクエンチした。混合物を分配し、ジエチルエーテル (200 mL) を用いて抽出した。有機部分を、水、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン類) により精製した。単離された生成物を減圧濃縮すると、25 g、40 mmol (80%) の無色油が得られ、これを酢酸エチル (150 mL) に希釈した。この溶液に、触媒パラジウム炭素 (湿性 5%) を加え、溶液を、1 気圧の水素ガス下、周囲温度で 18 時間攪拌した。溶液をセライトを通してろ過し、減圧濃縮すると、24 g、39 mmol (95%) の淡黄色油が得られ、これをジクロロメタン (150 mL) に希釈し、0 °C に冷却した。この溶液に、ピリジン (3.6 mL、39 mmol) を加え、次いでフッ化シアヌル酸 (6.6 g、49 mmol) を滴下により加えた。溶液を周囲温度で 3 時間攪拌してから、水 (25 mL) を加えてクエンチした。この混合物を、周囲温度で 30 分間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ジクロロメタン (2 x 50 mL) で洗浄した。ろ液を分配し、有機部分を、氷冷 0.5 N 塩酸、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルプラグカラムを通してろ過した。生成物を単離し、減圧濃縮すると 16.9 g、31 mmol (3 ステップで 62%) の白色固体が得られ、これ (1 g、1.85 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (12 mL) に溶解した。この溶液に N,N'-ジメチルアニリン (470 µl、3.96 mmol) および m-トルイジン (198 µl、1.85 mmol) を加えた。溶液を、65 °C で 15 時間攪拌した。溶液を、室温に冷却し、減圧濃縮した。生じた残渣を、20% クエン酸水と酢酸エチルに分配した。有機部分を、水、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中 50% 酢酸エチル) により精製された紫色の残渣を得た。この生成物を単離すると、928 mg、1.48 mmol (80%) の白色固体が得られ、これ (925 mg、1.47 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。この溶液を、周囲温度で 30 分間攪拌してから、飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンとに分配した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、アセトニトリルに溶解し、ジオキサン中 4 N HCl (325 µl、1.2 mmol) を該溶液に加えた。白色沈殿が形成され、減圧ろ過により採取した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥すると 403 mg、0.94 mmol (2 ステップで 64%) の塩酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル} カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 7.85 (d, 1 H)、7.79 (br s, 1 H)、7.68 (s, 1 H)、7.64-7.56 (m, 2 H)、7.44 (d, 1 H)、7.38 (s, 1 H)、7.26-7.21 (m, 3 H)、7.15-7.11 (m, 1 H)、6.95 (d, 2 H)、3.83 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H) ; C₂₄H₂₀N₄O₄ に関する MS (EI) : 429 (MH⁺)。

【0413】

同一または類似の合成法を用いて、および/または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベ

ンズイミダゾール-2-イル)カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.87-7.76 (m, 4H)、7.62-7.51 (m, 3H)、7.29-7.22 (m, 3H)、7.01-6.99 (d, 1H)、3.76 (s, 0.4H) 開環体、3.72 (s, 2.6H) 閉環体、2.31 (s, 0.4H) 開環体、2.28 (s, 2.6H) 閉環体； $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：497 (MH^+)。

【0414】

メチル {5-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：8.01-8.00 (d, 1H)、7.87 (b, 1H)、7.85 (b, 1H)、7.66-7.52 (m, 5H)、7.30-7.25 (d, d, 2H)、7.01-7.00 (d, 1H)、3.77 (s, 0.3H) 開環体、3.73 (s, 2.7H) 閉環体； $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：483 (MH^+)。

10

【0415】

メチル {5-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.83-7.81 (d, 2H)、7.61-7.47 (m, 4H)、7.38-7.35 (m, 1H)、7.29-7.23 (m, 3H)、7.16-7.11 (dd, 1H)、6.97-6.94 (m, 2H)、3.76 (s, 0.4H) 開環体、3.72 (s, 2.6H) 閉環体、2.51-2.45 (q, 2H)、1.06-1.02 (t, 3H)； $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：443 (MH^+)。

20

【0416】

メチル {5-[2-(3-エチニルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.86-7.84 (d, 1H)、7.75-7.71 (dd, 2H)、7.61-7.51 (m, 4H)、7.31-7.18 (m, 4H)、7.00-6.97 (m, 1H)、4.17 (s, 1H)、3.76 (s, 0.1H) 開環体、3.72 (s, 2.9H) 閉環体； $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：439 (MH^+)。

30

【0417】

メチル {5-[2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.84-7.82 (d, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.61-7.50 (m, 4H)、7.38-7.35 (d, d, 1H)、7.29-7.25 (m, 3H)、6.98-6.96 (d, 1H)、3.77 (s, 0.3H) 開環体、3.72 (s, 2.7H) 閉環体、2.22 (s, 3H)； $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：439 (MH^+)。

40

【0418】

メチル {5-[2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.88-7.85 (m, 1H)、7.76-7.05 (m, 8.6H)、6.93-6.91 (d, 0.6H) 閉環体、6.73-6.69 (t, 0.4H) 開環体、5.95-5.93 (d, 0.4H) 開環体、3.83 (s, 1.2H) 開環体、3.81 (s, 1.8H) 閉環体、2.29 (s, 1.2H) 開環体、2.10 (s, 1.2H) 開環体、2.04 (s, 1.8H) 閉環体、1.34 (s, 1.8H) 閉環体； $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI)：443 (MH^+)。

50

【0419】

メチル {5- [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.76-7.02 (m, 11H)、6.92-6.88 (t, 0.5H)、6.72-6.70 (d, 0.2H)、6.56-6.54 (d, 2H)、3.77-3.73 (m, 3H)、3.04-2.93 (m, 1H)、2.84-2.78 (m, 1H)、2.48-2.22 (m, 1H)、1.78-1.76 (m, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 455 (MH^+)。

【0420】

10

塩酸メチル (6- {2- [2-フルオロ-3- (メチルオキシ) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.88-7.87 (d, 1H)、7.85-7.83 (b, 1H)、7.68-7.61 (m, 3H)、7.46-7.43 (d, 1H)、7.29-7.28 (d, 1H)、7.19-7.17 (d, 1H)、7.09-7.05 (m, 2H)、6.97-6.93 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.76 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI) : 463 (MH^+)。

【0421】

20

塩酸メチル {6- [2- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.88-7.86 (d, 1H)、7.82-7.79 (b, 1H)、7.67-7.60 (m, 3H)、7.44-7.42 (d, 1H)、7.29-7.27 (d, 1H)、7.20-7.14 (m, 3H)、7.03-6.99 (dd, 1H)、3.83 (s, 3H)、2.12 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 447 (MH^+)。

【0422】

トリフルオロ酢酸メチル (6- {2- [(3-ブロモフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.84-7.86 (m, 1H)、7.51-7.56 (m, 2H)、7.24-7.32 (m, 4H)、7.16-7.18 (m, 3H)、6.95-7.0 (m, 2H)、4.32-4.42 (m, 2H)、3.97 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 507 (MH^+)。

30

【0423】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {2- [(3-クロロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.87-7.89 (m, 1H)、7.51-7.55 (m, 2H)、7.31-7.32 (m, 1H)、7.23-7.27 (m, 3H)、7.10-7.13 (m, 2H)、7.04-7.06 (m, 2H)、6.97 (s, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.32 (d, 1H)、3.96 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 507 (MH^+)。

40

【0424】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {2- [(2-フルオロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.74-7.78 (m, 2H)、7.44-7.52 (m, 3H)、7.26-7.30 (m, 2H)、7.20-7.24 (m, 1H)、7.12-7.14 (m, 1H)

50

)、6.98-7.03 (m, 1H)、6.84-6.87 (m, 1H)、6.64-6.68 (m, 1H)、4.61 (d, 1H)、4.34 (d, 1H)、3.93 (s, 3H); $C_{24}H_{19}FN_4O_4$ に関するMS (EI): 447 (MH^+)。

【0425】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {2- [(2-クロロフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.81-7.83 (m, 1H)、7.73 (s, 2H)、7.48-7.53 (m, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.15-7.25 (m, 3H)、6.96-7.04 (m, 3H)、4.75 (d, 1H)、4.44 (d, 1H)、3.92 (s, 3H); $C_{24}H_{19}ClN_4O_4$ に関するMS (EI): 463 (MH^+)。

10

【0426】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {2- [(2-ブロモフェニル) メチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.81 (d, 1H)、7.55-7.63 (m, 3H)、7.47-7.49 (m, 1H)、7.30-7.36 (m, 4H)、7.03-7.22 (m, 3H)、4.59 (d, 1H)、4.13 (d, 1H)、3.80 (s, 3H); $C_{24}H_{19}BrN_4O_4$ に関するMS (EI): 507 (MH^+)。

20

【0427】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {1-ヒドロキシ-2- [(3-メチルフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.75 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.44-7.51 (m, 2H)、7.34 (d, 1H)、7.22-7.27 (m, 3H)、6.83-6.92 (m, 4H)、4.43 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.11 (s, 3H); $C_{25}H_{22}N_4O_4$ に関するMS (EI): 442 (MH^+)。

【0428】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {1-ヒドロキシ-2- [(4-メチルフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.60 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.40-7.52 (m, 3H)、7.22-7.30 (m, 3H)、7.0 (d, 2H)、6.85 (d, 2H)、4.50 (d, 1H)、4.12 (d, 1H)、3.95 (s, 3H)、2.17 (s, 3H); $C_{25}H_{22}N_4O_4$ に関するMS (EI): 443 (MH^+)。

30

【0429】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {1-ヒドロキシ-2- [(2-メチルフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.60 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.40-7.52 (m, 3H)、7.22-7.30 (m, 3H)、7.0 (d, 2H)、6.85 (d, 2H)、4.50 (d, 1H)、4.12 (d, 1H)、3.95 (s, 3H)、2.17 (s, 3H); $C_{25}H_{22}N_4O_4$ に関するMS (EI): 443 (MH^+)。

40

【0430】

トリフルオロ酢酸メチル {5- [2- (3, 5-ジメチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.80 (d, 1H)、7.51-7.62 (m, 4H)、7.30 (d, 1H)、7.21 (d, 1H)、7.06-7.11 (m, 3H)、6.74 (s, 1H)、3.76 (s, 3H)、2.15 (s, 6H); $C_{25}H_{22}N_4O_4$ に関するMS (EI):

50

4 4 3 (MH⁺)。

【0 4 3 1】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92 (d, 1H)、7.52-7.64 (m, 4H)、7.26-7.32 (m, 2H)、7.21-7.22 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.85 (d, 2H)、3.95 (s, 3H); C₂₃H₁₆Cl₂N₄O₄ に関するMS (EI): 483 (MH⁺)。

【0 4 3 2】

メチル (5-{2-[1-(2-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6.94-7.80 (m, 12H)、4.93-5.03 (m, 1H)、3.76 (s, 1.2H)、3.74 (s, 1.1H)、3.71 (s, 0.7H)、1.65 (d, 0.6H)、1.56 (d, 1.2H)、1.29 (d, 1.2H); C₂₅H₂₁FN₄O₄ に関するMS (EI): 461 (MH⁺)。

【0 4 3 3】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[1-(2-チエニル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6.29-7.72 (m, 11H)、4.59-4.73 (m, 1H)、3.76 (s, 1H)、3.72 (d, 2H)、1.80 (d, 1.2H)、1.49 (d, 1.2H)、1.36 (d, 0.6H); C₂₃H₂₀N₄O₄S に関するMS (EI): 449 (MH⁺)。

【0 4 3 4】

メチル (5-{2-[1-(3-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 6.80-7.77 (m, 12H)、4.78-4.82 (m, 0.3H)、4.52-4.53 (m, 0.3H)、4.39-4.40 (m, 0.4H)、3.75 (s, 1H)、3.73 (s, 1H)、3.72 (s, 1H)、1.74 (d, 1H)、1.44 (d, 1H)、1.30 (d, 1H); C₂₅H₂₁ClN₄O₄ に関するMS (EI): 477 (MH⁺)。

【0 4 3 5】

メチル [5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.23-7.84 (m, 12H)、4.92-4.93 (m, 0.3H)、4.63-4.64 (m, 0.4H)、4.51-4.53 (m, 0.3H)、3.77 (s, 1H)、3.74 (s, 1H)、3.73 (s, 1H)、1.80 (d, 1H)、1.49 (d, 1H)、1.34 (d, 1H); C₂₆H₂₁F₃N₄O₄ に関するMS (EI): 511 (MH⁺)。

【0 4 3 6】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルプロピル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): R-異性体: 6.94-7.80 (m, 13H)、4.57-4.63 (m, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.74 (s, 0.5H)、3.72 (s, 0.5H)、1.66-1.70 (m, 2H)、0.78 (t, 3H); C₂₆H₂₄N₄O₄ に関するMS (EI): 457 (MH⁺)。

10

20

30

40

50

【0437】

メチル(5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1S)-1-フェニルプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：S-異性体：6.92-7.77(m, 13H)、4.55-4.61(m, 1H)、3.75(s, 2H)、3.73(s, 0.5H)、3.71(s, 0.5H)、1.60-1.67(m, 2H)、0.78(t, 3H)；C₂₆H₂₄N₄O₄に関するMS(EI)：457(MH⁺)。

【0438】

メチル(5-{2-[1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：6.94-7.84(m, 11H)、5.00-5.04(m, 1H)、3.76(s, 2H)、3.74(s, 0.5H)、3.72(s, 0.5H)、2.20(s, 3H)、1.66(d, 0.44)、1.59(d, 0.40H)、1.26(d, 2.16H)；C₂₆H₂₃ClN₄O₄に関するMS(EI)：491(MH⁺)。

10

【0439】

メチル(5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：6.56-7.75(m, 10H)、4.56-4.66(m, 1H)、3.77(s, 1H)、3.73(d, 2H)、2.10(d, 2H)、1.92(d, 1H)、1.78(d, 1H)、1.47(d, 1H)、1.33(d, 1H)；C₂₄H₂₂N₄O₄Sに関するMS(EI)：463(MH⁺)。

20

【0440】

メチル(5-{2-[1-(4-ブロモ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：6.86-7.68(m, 10H)、4.58-4.70(m, 1H)、3.75(s, 0.6H)、3.73(d, 2.4H)、1.78(d, 1.2H)、1.47(d, 1.2H)、1.35(s, 0.6H)；C₂₃H₁₉BrN₄O₄Sに関するMS(EI)：529(MH⁺)。

30

【0441】

メチル(5-{2-[1-(4-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：6.86-7.75(m, 10H)、4.57-4.69(m, 1H)、3.77(s, 1H)、3.73(d, 2H)、1.78(d, 1H)、1.47(d, 1H)、1.36(d, 1H)；C₂₃H₁₉ClN₄O₄Sに関するMS(EI)：483(MH⁺)。

40

【0442】

塩酸メチル(5-{2-[1-(3-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：6.83-7.80(m, 10H)、4.92-5.11(m, 1H)、3.85(d, 2H)、3.80(s, 1H)、1.75(d, 1H)、1.51(d, 1H)、1.34(d, 1H)；C₂₃H₁₉ClN₄O₄Sに関するMS(EI)：483(MH⁺)。

【0443】

塩酸メチル(5-{2-[1-(5-ブロモ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ

50

シー-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 6.67-7.79 (m, 10H)、4.59-4.69 (m, 1H)、3.85 (s, 2.2H)、3.80 (s, 0.8H)、1.76 (d, 1H)、1.50 (d, 1H)、1.37 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ に関するMS (EI) : 527 (MH^+)。

【0444】

塩酸メチル {5-[2-(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシー-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.33-7.95 (m, 9H)、7.10 (s, 1H)、3.81 (s, 2.5H)、3.79 (s, 0.5H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 501 (MH^+)。

10

【0445】

トリフルオロ酢酸メチル [5-(1-ヒドロキシシー-3-オキソ-2-{3-[(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ] フェニル} - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.27-7.88 (m, 9H)、6.64-7.10 (m, 3H)、6.10 (s, 1H)、3.77 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI) : 531 (MH^+)。

20

【0446】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシシー-3-オキソ-2-(3-ピペリジン-4-イルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 6.95-8.50 (m, 12H)、3.72 (s, 3H)、1.78-1.80 (m, 6H)、1.66 (s, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 498 (MH^+)。

【0447】

メチル {5-[2-(3-エテニルフェニル) - 1-ヒドロキシシー-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.84 (d, 1H)、7.40-7.68 (m, 6H)、7.21-7.28 (m, 4H)、6.99 (d, 1H)、6.56-6.65 (m, 1H)、5.62 (d, 1H)、5.21 (d, 1H)、3.77 (s, 0.5H) 3.72 (s, 2.5H); $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 441 (MH^+)。

30

【0448】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3-アミノフェニル) - 1-ヒドロキシシー-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.05-7.83 (m, 11H)、6.68 (s, 1H)、3.77 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 430 (MH^+)。

40

【0449】

メチル [5-(1-ヒドロキシシー-2-{3-[メチル (フェニル) アミノ] フェニル} - 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 7.80 (d, 1H)、7.48-7.61 (m, 5H)、6.57-7.26 (m, 11H)、3.77 (s, 0.3H)、3.73 (s, 2.7H)、3.13 (s, 3H); $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 520 (MH^+)。

【0450】

塩酸メチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル) - 1-ヒドロキシ-

50

3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.02-7.80 (m, 11H)、4.51 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)；C₂₅H₁₇FN₄O₄に関するMS (EI)：457 (MH⁺)。

【0451】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.81-7.83 (m, 1H)、7.53-7.60 (m, 4H)、7.23-7.27 (m, 2H)、6.94-7.10 (m, 4H)、6.58-6.71 (m, 1H)、3.77 (s, 0.4H)、3.73 (s, 2.6H)、3.65-3.68 (m, 4H)、2.91-2.93 (m, 4H)；C₂₇H₂₅N₅O₅に関するMS (EI)：500 (MH⁺)。

10

【0452】

トチフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.81-7.84 (m, 1H)、7.54-7.62 (m, 4H)、7.37 (d, 1H)、6.97-7.24 (m, 3H)、6.70-6.72 (m, 2H)、6.28-6.30 (m, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.05-3.07 (m, 4H)、1.88-1.90 (m, 4H)；C₂₇H₂₅N₅O₄に関するMS (EI)：484 (MH⁺)。

20

【0453】

トリフルオロ酢酸メチル [5-(2-{3-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]フェニル}-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.85 (d, 3H)、7.56-7.62 (m, 4H)、7.26-7.34 (m, 3H)、7.00-7.10 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.20 (m, 3H)、2.68 (s, 1H)、0.85-1.76 (m, 10H)；C₃₀H₃₁N₅O₄に関するMS (EI)：526 (MH⁺)。

30

【0454】

メチル {5-[2-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：6.56-8.17 (m, 10H)、3.77 (s, 0.5H)、3.73 (s, 2.5H)；C₂₃H₁₅ClF₂N₄O₄に関するMS (EI)：485 (MH⁺)。

【0455】

メチル [5-(2-{3-[エチル(フェニル)アミノ]フェニル}-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.82 (d, 1H)、7.56-7.60 (m, 3H)、6.67-7.33 (m, 13H)、3.79 (s, 3H)、3.57-3.59 (q, 2H)、0.96 (t, 3H)；C₃₁H₂₇N₅O₄に関するMS (EI)：534 (MH⁺)。

40

【0456】

塩酸メチル (5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[2-(フェニルオキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO)：7.82 (d, 1H)、7.10-7.64 (m, 13H)、6.58-6.66 (m, 3H)、3.76 (s, 3H)；C₂₉H₂₂N₄O₅に関するMS (EI)：507 (MH⁺)。

50

【0457】

塩酸メチル {5-[2-(2,5-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 6.88-7.94 (m, 11H)、3.83 (s, 2.8H)、3.81 (s, 0.2H)、2.31 (s, 3H)、1.44 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 443 (MH^+)。

【0458】

塩酸メチル {5-[2-(3-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 6.84-7.91 (m, 11H)、3.85 (s, 1H)、3.83 (s, 2H)、2.33 (s, 1H)、1.59 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 453 (MH^+)。

10

【0459】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[1-(5-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.95 (d, 0.2H)、7.75-7.16 (m, 7H)、6.95-6.86 (m, 0.8H)、6.79 (d, 0.5H)、6.59-6.51 (m, 1H)、6.33 (d, 0.3H)、6.09 (d, 0.2H)、4.97 (m, 0.2H)、4.63 (q, 0.3H)、4.54 (q, 0.5H)、3.76 (s, 0.6H)、3.74 (s, 1.5H)、3.73 (s, 0.9H)、2.40 (s, 1.5H)、2.35 (s, 0.6H)、2.24 (s, 0.9H)、1.75 (d, 0.9H)、1.46 (d, 1.5H)、1.32 (d, 0.6H); $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に関するMS (EI): 463 (MH^+)。

20

【0460】

メチル (5-{2-[1-(5-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.06 (d, 0.2H)、7.76-7.20 (m, 8H)、6.95-6.82 (m, 2H)、6.79 (d, 0.5H)、6.66 (d, 0.6H)、6.19 (d, 0.4H)、4.96 (m, 0.2H)、4.66 (q, 0.4H)、4.58 (q, 0.4H)、3.77 (s, 0.6H)、3.74 (s, 1.2H)、3.73 (s, 1.2H)、1.77 (d, 1.2H)、1.47 (d, 1.2H)、1.36 (d, 0.6H); $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ に関するMS (EI): 483 (MH^+)。

30

【0461】

メチル {5-[2-(フラン-2-イルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.71 (m, 1H)、7.54-7.40 (m, 3H)、7.35 (d, 1H)、7.22-7.19 (m, 2H)、7.05 (s, 1H)、6.80 (d, 1H)、6.17 (m, 1H)、5.95 (d, 1H)、4.45 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.72 (s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI): 419 (MH^+)。

40

【0462】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.73 (m, 1H)、7.57-7.42 (m, 3H)、7.31 (dd, 1H)、7.27-7.23 (m, 2H)、7.12-7.09 (m, 2H)、6.90 (dd, 1H)、6.86 (d,

50

1 H)、4. 49 (d, 1 H)、4. 11 (d, 1 H)、3. 73 (s, 3 H); $C_{22}H_{18}N_4O_4S$ に関するMS (EI): 435 (MH^+)、457 (MNa^+)。

【0463】

メチル {5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [3- (フェニルカルボニル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル} -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7. 97-7. 84 (m, 1 H)、7. 75 (s, 1 H)、7. 71-7. 40 (m, 10 H)、7. 28 (d, 2 H)、7. 00 (d, 1 H)、3. 76 (s, 0. 4 H)、3. 74 (s, 2. 6 H); $C_{30}H_{22}N_4O_5$ に関するMS (EI): 519 (MH^+)、541 (MNa^+)。

10

【0464】

塩酸メチル {5- [2- (3-エチル-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7. 85 (m, 1 H)、7. 78 (br s, 1 H)、7. 65-7. 57 (m, 3 H)、7. 41 (d, 1 H)、7. 37 (dd, 1 H)、7. 28-7. 23 (m, 2 H)、7. 17 (d, 1 H)、7. 04 (t, 1 H)、3. 82 (s, 3 H)、3. 70-3. 20 (q, 2 H)、1. 04 (t, 3 H); $C_{25}H_{21}FN_4O_4$ に関するMS (EI): 461 (MH^+)。

【0465】

20

塩酸メチル {5- [2- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 8. 10 (m, 1 H)、7. 89 (d, 1 H)、7. 72 (s, 1 H)、7. 67-7. 55 (m, 4 H)、7. 43-7. 38 (m, 1 H)、7. 29 (d, 1 H)、7. 22-7. 18 (m, 2 H)、3. 81 (s, 3 H); $C_{23}H_{16}ClFN_4O_4$ に関するMS (EI): 467 (MH^+)。

【0466】

塩酸メチル {5- [2- (5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7. 90 (m, 2 H)、7. 75-7. 63 (m, 3 H)、7. 56-7. 51 (m, 2 H)、7. 40 (d, 1 H)、7. 32 (d, 1 H)、7. 09 (d, 1 H)、3. 82 (s, 3 H); $C_{23}H_{15}BrF_2N_4O_4$ に関するMS (EI): 529、531 (MH^+)。

30

【0467】

塩酸メチル {5- [2- (5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7. 90 (m, 2 H)、7. 72-7. 55 (m, 5 H)、7. 39 (d, 1 H)、7. 34 (d, 1 H)、7. 07 (d, 1 H)、3. 81 (s, 3 H); $C_{23}H_{15}ClF_2N_4O_4$ に関するMS (EI): 485、487 (MH^+)。

40

【0468】

塩酸メチル {5- [2- (3, 5-ジクロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -1 H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 8. 11 (br s, 1 H)、7. 90 (d, 1 H)、7. 86 (d, 2 H)、7. 70-7. 59 (m, 3 H)、7. 41 (d, 1 H)、7. 29 (d, 1 H)、7. 21 (d, 1 H)、3. 82 (s, 3 H); $C_{23}H_{15}Cl_2FN_4O_4$ に関するMS (EI): 501、503、505 (MH^+)。

50

【0469】

メチル {5-[2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.90-7.23 (m, 9.4H)、6.90-6.81 (m, 1.3H)、6.08 (d, 0.3H)、3.78 (s, 1H)、3.76 (s, 2H)、2.25 (s, 1H)、1.48 (s, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 463、465 (MH^+)。

【0470】

メチル {5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.88 (d, 1H)、7.78-7.59 (m, 4H)、7.46-7.23 (M, 5H)、7.09 (br s, 1H)、6.84 (br s, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.49 (br s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 463、465 (MH^+)。

【0471】

塩酸メチル {5-[2-(5-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.92-7.89 (m, 2H)、7.72-7.62 (m, 3H)、7.51 (br s, 1H)、7.34-7.31 (m, 3H)、7.00 (d, 1H)、3.77 (s, 0.4H)、3.76 (s, 2.6H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 485、487 (MH^+)。

【0472】

塩酸メチル {5-[2-(5-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.891 (d, 1H)、7.76-7.60 (m, 4H)、7.44-7.29 (m, 4H)、7.06 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.22 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、1.52 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 453 (MH^+)。

【0473】

フェニルメチル 2-[(2-{ [(メチルオキシ) カルボニル] アミノ } -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) カルボニル] ベンズエート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.02 (d, 1H)、7.75 (tr, 1H)、7.68-7.64 (m, 2H)、7.47-7.41 (m, 3H)、7.22-7.11 (m, 5H)、5.03 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ に関する MS (EI): 430 (MH^+)。

【0474】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-チエニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.74 (d, 1H)、7.55-7.50 (m, 3H)、7.28 (d, 1H)、7.24-7.20 (m, 3H)、6.93 (br d, 1H)、6.72 (m, 1H)、6.80 (m, 1H)、4.49 (dd AB, 2H)、3.78 (s, 3H)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ に関する MS (EI): 435 (MH^+)。

【0475】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}

10

20

30

40

50

カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.74 (d, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.55–7.51 (m, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.26–7.04 (m, 8H)、3.80 (s, 3H)、3.52 (ddd, 1H)、3.11 (ddd, 1H)、2.81 (ddd, 1H)、2.60 (ddd, 1H)。C₂₅H₂₂N₄O₄に関するMS (EI)：443 (MH⁺)。

【0476】

メチル [5- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：9.29 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.53–7.43 (m, 3H)、7.31 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.00 (br s, 1H)、3.81 (s, 3H)。C₁₇H₁₄N₄O₄に関するMS (EI)：339 (MH⁺)。

【0477】

メチル {5- [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：7.73 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.55–7.48 (m, 3H)、7.37 (br s, 1H)、7.24–7.17 (m, 3H)、7.11–7.09 (m, 3H)、4.07–3.99 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.65–3.57 (m, 2H)、2.98 (dd, 1H)。C₂₆H₂₂N₄O₄に関するMS (EI)：455 (MH⁺)。

【0478】

メチル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：8.67 (d, 2H)、7.82 (d, 1H)、7.72 (d, 2H)、7.65–7.57 (m, 3H)、7.43 (br s, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.02 (d, 1H)、4.56 (dd AB, 2H)、3.80 (s, 3H)。C₂₃H₁₉N₅O₄に関するMS (EI)：430 (MH⁺)。

【0479】

メチル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (ピリジン-3-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：8.54 (d, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.61–7.54 (m, 4H)、7.33 (d, 1H)、7.29 (d, 1H)、6.97 (d, 1H)、4.47 (dd AB, 2H)、3.80 (s, 3H)。C₂₃H₁₉N₅O₄に関するMS (EI)：430 (MH⁺)。

【0480】

メチル {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (ピリジン-2-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：8.46 (d, 1H)、7.88–7.80 (m, 2H)、7.64–7.56 (m, 3H)、7.46 (d, 1H)、7.40–7.35 (m, 2H)、7.30 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)、4.53 (dd AB, 2H)、3.83 (s, 3H)。C₂₃H₁₉N₅O₄に関するMS (EI)：412 (MH⁺–H₂O)。

【0481】

メチル {6- [2- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、酢酸塩： ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO)：11.78 (br s, 3H)、7.88 (d, 1H)、7.81 (s, 1H)

10

20

30

40

50

、7.69-7.60 (m, 2H)、7.51 (dd, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.37 (tr, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、6.93 (d, 1H)、3.73 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)。C₂₃H₁₅Cl₂FN₄O₄に関するMS (EI) : (MH⁺)。

【0482】

メチル {5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [(1R)-1-フェニルエチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：報告される¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) は、2つの閉環体ジアステレオマーおよび開環体異性体である：8.90 (d, 0.8H)、7.79-7.77 (m, 1H)、7.71-7.76 (m, 2.6H)、7.61-7.59 (m, 2.6H)、7.53-7.51 (m, 2.6H)、7.48-7.45 (m, 3.6H)、7.42-7.36 (m, 2.2H)、7.27-7.10 (m, 9.2H)、7.00-6.94 (m, 3.4H)、4.79-4.75 (m, 1H)、4.53-4.50 (m, 0.7H)、4.42-4.39 (m, 0.7H)、3.82 (s, 2.1H)、3.81 (s, 2.1H)、3.78 (s, 3H)、3.47-3.45 (m, 1H)、3.40-3.39 (m, 1H)、1.74 (d, 2.1H)、1.46 (d, 2.1H)、1.28 (d, 3H)；C₂₅H₂₂N₄O₄に関するMS (EI) : 443 (MH⁺)。

10

【0483】

メチル {5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [(1S)-1-フェニルエチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：報告された¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) は、2つの閉環体ジアステレオマーおよび開環異性体である：8.94 (d, 0.6H)、7.82-7.81 (m, 1H)、7.74-7.69 (m, 3.8H)、7.64-7.60 (m, 2.4H)、7.57-7.52 (m, 4.2H)、7.51 (s, 0.9H)、7.48-7.43 (m, 0.3H)、7.42-7.39 (m, 0.8H)、7.30-7.12 (m, 10.7H)、7.02-6.98 (m, 4.9H)、4.81-4.78 (m, 0.6H)、4.55-4.49 (m, 0.7H)、4.44-4.38 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.82 (s, 2.3H)、3.79 (s, 2.8H)、1.74 (d, 2.5H)、1.46 (d, 3H)、1.28 (s, 2.1H)；C₂₅H₂₂N₄O₄に関するMS (EI) : 443 (MH⁺)。

20

30

【0484】

メチル {5- [2- (5-エチニル-2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.86 (d, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.62 (m, 3H)、7.41 (m, 2H)、7.33 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、6.89 (d, 1H)、3.72 (s, 3H)；C₂₅H₁₆N₄O₄F₂に関するMS (EI) : 475 (MH⁺)。

【0485】

メチル {5- [2- (3-エチニル-2, 4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.42 (m, 2H)、7.31 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.19 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、3.73 (3H)；C₂₅H₁₆N₄O₄F₂に関するMS (EI) : 475 (MH⁺)。

40

【0486】

メチル {5- [2- (2-フルオロ-3-プロパー-1-イン-1-イルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート：¹H NMR (400 MHz、d₆-

50

—DMSO) : 7.86 (d, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.62 (m, 2H)、7.45 (ブロード s, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.09 (t, 1H)、6.94 (1H)、3.73 (s, 3H)、2.04 (s, 3H) ; C₂₆H₁₉N₄O₄Fに関するMS (EI) : 471 (MH⁺)。

【0487】

メチル {5- {1-ヒドロキシ-2- [4- (メチルオキシ) フェニル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.82 (d, 1H)、7.57 (m, 4H)、7.27 (m, 4H)、7.00 (d, 1H)、6.81 (d, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.67 (s, 3H) ; C₂₄H₂₀N₄O₅に関するMS (EI) : 445 (MH⁺)。

10

【0488】

メチル {5- [2- (4-ブロモフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.86 (m, 2H)、7.58 (m, 5H)、7.47 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、7.11 (s, 1H)、3.79 (s, 3H) ; C₂₃H₁₇N₄O₄Brに関するMS (EI) : 494 (MH⁺)。

20

【0489】

メチル {5- [2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.86 (d, 2H)、7.61 (m, 5H)、7.32 (m, 4H)、7.11 (d, 1H)、3.79 (s, 3H) ; C₂₃H₁₇N₄O₄Clに関するMS (EI) : 449 (MH⁺)。

【0490】

メチル {5- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.86 (d, 1H)、7.57 (m, 6H)、7.27 (d, 2H)、7.11 (m, 2H)、6.98 (m, 1H)、3.74 (s, 3H) ; C₂₃H₁₇N₄O₄Fに関するMS (EI) : 434 (MH⁺)。

30

【0491】

メチル [5- (2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.69 (m, 2H)、7.48 (m, 3H)、7.15 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.05 (t, 1H)、2.20 (m, 2H)、1.76-1.49 (m, 2H)、1.27-0.85 (m, 6H) ; C₂₃H₂₄N₄O₄に関するMS (EI) : 421 (MH⁺)。

【0492】

メチル {5- [2- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 11.62 (ブロード s, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.20 (m, 4H)、6.93 (d, 1H)、3.73 (s, 3H) ; C₂₃H₁₆N₄O₄F₂に関するMS (EI) : 451 (MH⁺)。

40

【0493】

メチル [5- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- {2- [(トリフルオロメチル) オキシ] フェニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベン

50

ズイミダゾール-2-イル] カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 8.02 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.71 (d, 2H)、7.62 (m, 4H)、7.42 (m, 2H)、7.29 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.10 (d, 1H)、3.83 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3$ に関するMS (EI): 499 (MH^+)。

【0494】

メチル {5-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.45 (s, 1H)、7.38-7.14 (m, 5H)、6.93 (d, 1H)、3.72 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_2$ に関するMS (EI): 451 (MH^+)。

10

【0495】

メチル {5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.84 (d, 1H)、7.66 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.44-7.07 (m, 5H)、6.88-6.79 (m, 2H)、3.75 (s, 0.6H) 開環体、3.70 (s, 2.4H) 閉環体; $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_2$ に関するMS (EI): 451 (MH^+)。

20

【0496】

メチル {5-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 11.58 (ブロード s, 1H)、7.79 (d, 2H)、7.58 (m, 4H)、7.29 (m, 3H)、6.97 (s, 1H)、3.72 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{FCl}$ に関するMS (EI): 466 (MH^+)。

【0497】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヨードフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 8.06 (s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.52-7.63 (m, 5H)、7.46 (d, 1H)、7.27 (d, 2H)、7.03 (m, 2H)、3.73 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{I}$ に関するMS (EI): 541 (MH^+)。

30

【0498】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.81 (d, 1H)、7.67-7.56 (m, 4H)、7.35 (d, 2H)、7.27 (d, 2H)、7.17-7.10 (m, 2H)、6.99 (d, 1H)、3.79 (s, 3H)、2.74 (m, 1H)、1.10 (d, 0.72H) 開環体、1.05 (d, 5.28H) 閉環体; $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 457 (MH^+)。

40

メチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.88 (t, 2H)、7.67-7.61 (m, 2H)、7.56 (s, 1H)、7.48 (m, 1H)、7.36 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、7.09 (d, 1H)、3.80 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{ClF}$ に関するMS (EI): 467 (MH^+)。

【0499】

50

メチル {5-[2-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.87 (d, 1H)、7.60-7.75 (m, 4H)、7.47 (s, 1H)、7.28 (dd, 3H)、6.94 (t, 2H)、3.74 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}$ Iに関するMS (EI): 558 (MH^+)。

【0500】

メチル {6-[2-(5-エチニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.91 (d, 1H)、7.83 (m, 1H)、7.74 (m, 1H)、7.64 (m, 1H)、7.37 (d, 2H)、7.03 (dd, 3H)、6.69 (d, 2H)、4.21 (s, 1H)、3.73 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}$ に関するMS (EI): 457 (MH^+)。

【0501】

メチル {5-[2-(3-シアノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.10 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.92 (dd, 2H)、7.61 (m, 4H)、7.50 (m, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.17 (d, 1H)、3.79 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 440 (MH^+)。

【0502】

メチル [5-(2-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.86 (d, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.68-7.54 (m, 5H)、7.38 (t, 1H)、7.31-7.21 (m, 3H)、6.97 (d, 1H)、4.18 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、2.50 (t, 6H); $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 472 (MH^+)。

【0503】

メチル {5-[2-(3-エチニル-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.96 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.48-7.63 (m, 4H)、7.23-7.29 (m, 2H)、6.96 (dd, 1H)、3.77 (s, 0.6H) 開環体、3.72 (s, 2.4H) 閉環体、2.28 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 453 (MH^+)。

【0504】

メチル {5-[2-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.86 (s, 1H); 7.82-7.80 (m, 1H)、7.56-7.52 (m, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.27-7.25 (m, 1H)、3.93 (s, 1H)、3.13-2.98 (m, 2H)、0.96-0.91 (m, 1H)、0.35-0.21 (m, 3H)、0.034-0.01 (m, 1H); $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 393 (MH^+)。

【0505】

メチル {5-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.82-7.80

(m, 2H)、7.57–7.50 (m, 3H)、7.27–7.25 (m, 1H)、7.1 (br. s, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.46 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H)、2.54 (d, $J=14.4$, 1H)、0.92 (s, 7H)、0.78 (s, 2H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 409 (MH^+)。

【0506】

メチル {5-[2-(シクロヘキシルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.85 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H)、7.59–7.55 (m, 3H)、7.27 (dd, $J_1=17.6\text{ Hz}$, $J_2=6\text{ Hz}$, 2H)、3.99 (s, 3H)、2.87 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 5H)、1.71–1.57 (m, 6H)、1.17–1.07 (m, 3H)、0.96–0.91 (m, 2H) ; $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 435 (MH^+)。

10

【0507】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.86–7.83 (m, 2H)、7.59–7.54 (m, 3H)、7.25 (dd, $J_1=18.8\text{ Hz}$, $J_2=6.8\text{ Hz}$, 2H)、3.99 (s, 3H)、2.84 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 5H)、1.90 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H)、0.88–0.82 (m, 6H) ; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 395 (MH^+)。

20

【0508】

メチル {5-[2-(シクロペンチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.82–7.79 (m, 2H)、7.55–7.49 (m, 3H)、7.26–7.24 (m, 1H)、7.20 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.46 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H)、2.96 (q, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H)、2.14 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H)、1.61 (br. s, 4H)、1.45 (br. s, 2H)、1.26–1.19 (m, 2H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 421 (MH^+)。

【0509】

メチル (2S)-シクロヘキシル [1-ヒドロキシ-1-(2-{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]エタノエート。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.85 (s, 1H)、7.78–7.76 (m, 1H)、7.69–7.65 (m, 3H)、7.54–7.50 (m, 2H)、4.17 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.65 (s, 3H)、1.69–1.45 (m, 6H)、1.23–0.94 (m, 3H)、0.81–0.76 (m, 2H) ; $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ に関するMS (EI) : 493 (MH^+)。

30

【0510】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.65–7.61 (m, 2H)、7.45 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H)、7.33 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、7.34–7.26 (m, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.19–7.14 (m, 2H)、7.03 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H)、3.92 (s, 3H)、2.77 (sep. $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、1.1 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H) ; $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI) : 457 (MH^+)。

40

【0511】

メチル {5-[2-(シクロブチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-

50

ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.79-7.77 (m, 2H)、7.53-7.48 (m, 3H)、7.22-7.20 (m, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.55-3.50 (m, 1H)、3.12-3.05 (m, 1H)、2.53-2.44 (m, 1H)、1.93-1.79 (m, 2H)、1.73 (s, 2H)、1.56 (s, 2H) ; C₂₂H₂₂N₄O₄に関するMS (EI) : 407 (MH⁺)。

【0512】

メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.84-7.81 (m, 2H)、7.57-7.52 (m, 3H)、7.26 (d, J=6.8 Hz, 2H)、4.08 (t, J=6.8 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.92-3.61 (m, 3H)、3.05-2.99 (m, 1H)、1.92-1.83 (m, 3H)、1.63 (s, 1H) ; C₂₂H₂₂N₄O₅に関するMS (EI) : 405 (MH⁺)。

10

【0513】

メチル {5-[2-(5-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.89 (d, J=7.2 Hz, 1H)、7.79-7.69 (m, 4H)、7.40 (d, J=8.8 Hz, 3H)、7.05 (s, 1H)、6.98 (d, J=6.4 Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、1.49 (s, 3H) ; C₂₄H₁₉BrN₄O₄に関するMS (EI) : 509 (MH⁺)。

20

【0514】

メチル (5-{2-[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.84 (d, J=7.2 Hz, 1H)、7.66-7.60 (m, 3H)、7.41-7.39 (m, 2H)、7.16 (d, J=8 Hz, 1H)、6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.40 (s, 3H) ; C₂₄H₁₉ClN₄O₅に関するMS (EI) : 479 (MH⁺)。

30

【0515】

メチル (5-{2-[3-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.91 (dd, J₁=7.6 Hz, J₂=2.0 Hz, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.34-7.33 (m, 2H)、7.29 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H)、7.20-7.16 (m, 3H)、3.92 (s, 3H) ; C₂₇H₂₆N₄O₄に関するMS (EI) : 471 (MH⁺)。

40

【0516】

メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[5-メチル-2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.59 (s, 1H)、7.88 (m, 1H) 開環体、7.74 (d, 1H) 閉環体、7.66 (m, 1H)、7.57 (m, 2H)、7.48 (m, 1H)、7.43 (s, 1H) 閉環体、7.42 (s, 1H) 開環体、7.26 (s, 1H) 閉環体、7.24 (s, 1H) 開環体、7.16 (m, 1H)、6.99 (m, 1H)、6.88 (s, 1H)、6.77 (d, 1H)、3.76 (s, 3H) 開環体、3.71 (s, 3H) 閉環体

50

、3.40 (s, 3H) 開環体、3.35 (s, 3H) 閉環体、2.16 (s, 3H) 閉環体、2.09 (s, 3H) 開環体； $C_{25}H_{22}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 459 (MH^+)。

【0517】

塩酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 7.85 (d, 1H)、7.79 (br s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.64-7.56 (m, 2H)、7.44 (d, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.26-7.21 (m, 3H)、7.15-7.11 (m, 1H)、6.95 (d, 2H)、3.83 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)； $C_{24}H_{20}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 429 (MH^+)。

10

【0518】

トリフルオロ酢酸メチル [5-(1-ヒドロキシ-2-{[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) : 7.76 (1H)、7.68 (br s, 1H)、7.49-7.40 (m, 3H)、7.35-7.28 (m, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.08-7.05 (m, 1H)、6.76-6.72 (m, 1H)、6.61 (d, 1H)、4.64 (d, 1H)、4.29 (d, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.66 (s, 3H)； $C_{25}H_{22}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 459 (MH^+)。

20

【0519】

トリフルオロ酢酸メチル [5-(1-ヒドロキシ-2-{[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) : 7.74 (1H)、7.67 (br s, 1H)、7.50-7.43 (m, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.24-7.20 (m, 2H)、6.93-6.90 (m, 1H)、6.65-6.60 (m, 2H)、6.53 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.17 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.61 (s, 3H)； $C_{25}H_{22}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 459 (MH^+)。

30

【0520】

トリフルオロ酢酸メチル [5-(1-ヒドロキシ-2-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) : 7.75-7.70 (m, 2H)、7.51-7.44 (m, 2H)、7.39 (d, 1H)、7.24-7.20 (m, 2H)、7.00 (d, 2H)、6.51 (d, 2H)、4.47 (d, 1H)、4.17 (d, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.62 (s, 3H)； $C_{25}H_{22}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 459 (MH^+)。

。

【0521】

メチル {5-[2-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 7.91 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.63-7.52 (m, 4H)、7.63-7.52 (m, 4H)、6.99 (s, 1H)、3.72 (s, 3H)； $C_{23}H_{17}N_4O_4$ に関するMS (EI) : 494 (MH^+)。

40

【0522】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 7.92 (br s, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.64-7

50

. 55 (m, 4H)、7.38 (d, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.18 (d, 1H)、3.80 (s, 3H); $C_{23}H_{17}ClN_4O_4$ に関するMS (EI) : 449 (MH^+)。

【0523】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.92 (br s, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.65-7.57 (m, 3H)、7.53-7.47 (m, 2H)、7.38 (d, 1H)、7.33-7.27 (m, 2H)、7.18 (d, 1H)、6.98 (t, 1H)、3.80 (s, 3H); $C_{23}H_{17}FN_4O_4$ に関するMS (EI) : 433 (MH^+)。

10

【0524】

トリフルオロ酢酸メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.82 (d, 1H)、7.73 (br s, 1H)、7.60-7.53 (m, 3H)、7.34 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.16-7.11 (m, 4H)、6.70-6.66 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.62 (s, 3H); $C_{24}H_{20}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 445 (MH^+)。

20

【0525】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.84 (d, 1H)、7.72 (br s, 1H)、7.63-7.58 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.15-7.10 (m, 4H)、7.15-7.10 (m, 2H)、7.03 (d, 1H)、3.77 (s, 3H); $C_{23}H_{17}FN_4O_4$ に関するMS (EI) : 433 (MH^+)。

【0526】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.85 (d, 1H)、7.75-7.62 (m, 3H)、7.56-7.51 (m, 1H)、7.43-7.20 (m, 5H)、6.99 (d, 1H)、3.77 (s, 3H); $C_{23}H_{17}ClN_4O_4$ に関するMS (EI) : 449 (MH^+)。

30

【0527】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.85 (d, 1H)、7.75-7.62 (m, 3H)、7.56-7.51 (m, 1H)、7.43-7.20 (m, 5H)、6.99 (d, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.49 (s, 3H); $C_{23}H_{17}ClN_4O_4$ に関するMS (EI) : 449 (MH^+)。

40

【0528】

トリフルオロ酢酸メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.80 (d, 1H)、7.63-7.55 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.46-7.42 (m, 1H)、7.31-7.17 (m, 4H)、7.10 (d, 2H)、6.88-6.83 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.40 (s, 3H); $C_{24}H_{20}N_4O_5$ に関するMS (EI) : 445 (MH^+)。

50

【0529】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.80 (d, 1H)、7.61 (br s, 1H)、7.58-7.53 (m, 3H)、7.33-7.22 (m, 3H)、7.05-7.00 (m, 3H)、3.76 (s, 3H)、1.23 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 449 (MH^+)。

【0530】

トリフルオロ酢酸メチル (5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.08 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.87-7.82 (m, 2H)、7.64-7.55 (m, 3H)、7.50-7.42 (m, 2H)、7.34 (d, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.14 (d, 1H)、3.78 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 483 (MH^+)。

【0531】

メチル {5-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.93 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.70-7.43 (m, 7H)、7.31-7.26 (m, 2H)、7.04-6.89 (m, 2H)、3.73 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 451 (MH^+)。

【0532】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ}フェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.81 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.61-7.53 (m, 3H)、7.30-7.28 (m, 2H)、7.25 (d, 1H)、7.18-7.14 (m, 2H)、7.05 (d, 1H)、6.77-6.74 (m, 1H)、4.18 (t, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.45 (t, 2H)、2.81 (s, 6H); $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ に関するMS (EI): 502 (MH^+)。

【0533】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.79 (d, 1H)、7.60-7.53 (m, 4H)、7.49 (s, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、6.97 (d, 1H)、4.78 (d, 1H)、4.50 (d, 1H)、3.80 (s, 3H); $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ に関するMS (EI): 418 (MH^+)。

【0534】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.79 (br s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.54-7.49 (m, 1H)、7.42-7.36 (m, 3H)、7.24-7.18 (m, 3H)、6.88-6.81 (m, 1H)、3.88 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 451 (MH^+)。

【0535】

メチル (5-{2-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ー3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.92 (d, 0.33H)、7.81-7.79 (m, 0.33H)、7.70-7.49 (m, 4H)、7.41-7.13 (m, 4H)、7.05-6.80 (m, 3H)、6.61-6.55 (1H)、4.82 (q, 0.33H)、4.56 (q, 0.33H)、4.40 (q, 0.33H)、3.77-3.69 (m, 3H)、1.73 (d, 1H)、1.43 (d, 1H)、1.30 (d, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 479 (MH^+)。

【0536】

メチル (5- {2- [1- (3-フルオロフェニル) エチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.89 (d, 0.33H)、7.79-7.77 (m, 0.33H)、7.68-7.57 (m, 3H)、7.54-7.48 (m, 1H)、7.32-7.18 (m, 3H)、7.14-6.92 (m, 3H)、6.85-6.71 (m, 1H)、4.82 (q, 0.33H)、4.55 (q, 0.33H)、4.41 (q, 0.33H)、3.75-3.71 (m, 3H)、1.74 (d, 1H)、1.44 (d, 1H)、1.29 (d, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 461 (MH^+)。

【0537】

メチル (5- {2- [1- (5-クロロ-2-メチルフェニル) エチル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.92 (d, 0.5H)、8.01-7.97 (m, 0.5H)、7.78-7.75 (m, 1H)、7.64-7.50 (m, 2H)、7.43-7.27 (m, 4H)、7.15-7.06 (m, 2H)、6.98-6.91 (m, 1H)、4.98 (q, 0.5H)、4.82 (q, 0.25H)、4.51 (q, 0.25H)、3.76-3.72 (m, 3H)、2.19 (s, 1H)、2.14 (s, 2H)、1.66 (d, 0.5H)、1.55 (d, 0.5H)、1.24 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 461 (MH^+)。

【0538】

メチル {5- [1-ヒドロキシ-2- (3- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} フェニル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.82 (d, 1H)、7.62-7.49 (m, 4H)、7.27-7.23 (m, 2H)、7.18-7.11 (m, 3H)、6.99 (d, 1H)、6.69-6.67 (m, 1H)、3.93 (t, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.56 (t, 2H)、3.25 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ に関するMS (EI): 489 (MH^+)。

【0539】

メチル {5- [2- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.94 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.64-7.51 (m, 4H)、7.32-7.25 (m, 3H)、6.98 (d, 1H)、3.73 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 512 (MH^+)。

【0540】

メチル (5- {2- [3- (アミノカルボニル) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.17 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.67 (s, 1H)

10

20

30

40

50

、7.62-7.50 (m, 5H)、7.33-7.21 (m, 4H)、6.96 (d, 1H)、3.72 (s, 3H)、2.54 (s, 2H) ; $C_{24}H_{19}N_5O_5$ に関する MS (EI) : 458 (MH^+)。

【0541】

メチル (5- {1-ヒドロキシ-2- [3- (メチルスルホニル) フェニル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8.37 (s, 1H)、7.90-7.85 (m, 3H)、7.69-7.50 (m, 5H)、7.30 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.00 (d, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.08 (s, 3H) ; $C_{24}H_{20}N_4O_6S$ に関する MS (EI) : 493 (MH^+)。 10

【0542】

メチル (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [3- (フェニルオキシ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.79 (d, 1H)、7.61-7.50 (m, 3H)、7.45 (br s, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.28-7.20 (m, 6H)、7.08-7.03 (m, 1H)、6.90 (d, 1H)、6.77 (d, 1H)、6.71 (d, 1H)、3.72 (s, 3H) ; $C_{29}H_{22}N_4O_5$ に関する MS (EI) : 507 (MH^+)。 20

【0543】

トリフルオロ酢酸メチル [5- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- {3- [(フェニルメチル) オキシ] フェニル} -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.84 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.63-7.55 (m, 3H)、7.38-7.35 (m, 6H)、7.27-7.25 (m, 2H)、7.16-7.12 (m, 3H)、6.79-6.76 (m, 1H)、4.95 (s, 2H)、3.79 (s, 3H) ; $C_{30}H_{24}N_4O_5$ に関する MS (EI) : 521 (MH^+)。 20

【0544】

メチル [5- (2-ビフェニル-3-イル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.83 (d, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.66-7.47 (m, 5H)、7.44-7.24 (m, 8H)、7.01 (d, 1H)、6.54 (s, 1H)、3.71 (s, 3H) ; $C_{29}H_{22}N_4O_4$ に関する MS (EI) : 491 (MH^+)。 30

【0545】

メチル {5- [2- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.80 (d, 1H)、7.60-7.52 (m, 3H)、7.46 (br s, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.02-6.97 (m, 1H)、6.92 (d, 1H)、3.71 (s, 3H)、2.11 (s, 3H) ; $C_{24}H_{19}FN_4O_4$ に関する MS (EI) : 447 (MH^+)。 40

【0546】

塩酸メチル {5- [2- (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 7.92-7.87 (m, 2H)、7.72-7.58 (m, 4H)、7.55-7.50 (m, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.22-7.18 (m, 1H)、7.12 (d, 1H)、3.82 (s, 3H) ; $C_{23}H_{16}BrFN_4O_4$ 50

に関するMS (EI) : 512 (MH⁺)。

【0547】

メチル (5- {2- [3- (アセチルアミノ) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 9.88 (s, 1H)、7.88-7.78 (m, 2H)、7.63-7.40 (m, 5H)、7.25-7.05 (m, 4H)、6.92 (d, 1H)、3.73 (s, 3H)、1.98 (s, 3H) ; C₂₅H₂₁N₅O₅ に関するMS (EI) : 472 (MH⁺)。

【0548】

塩酸メチル (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [3- (フェニルメチル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 7.81 (d, 1H)、7.68 (br s, 1H)、7.60-7.53 (m, 3H)、7.33-7.29 (m, 3H)、7.23 (d, 1H)、7.17-7.06 (m, 5H)、6.97-6.94 (m, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.77 (s, 2H) ; C₃₀H₂₄N₄O₄ : に関するMS (EI) 505 (MH⁺)。

【0549】

メチル (5- {2- [3- (アミノスルホニル) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 8.34 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.70-7.39 (m, 9H)、7.29-7.23 (m, 2H)、6.99 (d, 1H)、3.72 (s, 3H) ; C₂₃H₁₉N₅O₆S に関するMS (EI) : 494 (MH⁺)。

【0550】

メチル {5- [2- (3-アセチルフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 8.22 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.73-7.69 (m, 2H)、7.64-7.48 (m, 3H)、7.42-7.38 (m, 1H)、7.29 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、3.73 (s, 3H)、2.46 (s, 3H) ; C₂₅H₂₀N₄O₅ に関するMS (EI) : 457 (MH⁺)。

【0551】

メチル (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [3- (フェニルアミノ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 8.14 (s, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.62-7.52 (m, 4H)、7.30-7.22 (m, 3H)、7.15-6.95 (m, 5H)、6.80-6.72 (m, 4H)、3.73 (s, 3H) ; C₂₉H₂₃N₅O₄ に関するMS (EI) : 506 (MH⁺)。

【0552】

トリフルオロ酢酸メチル (5- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : 7.89 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.68-7.59 (m, 2H)、7.48 (d, 1H)、7.28-7.25 (m, 2H)、7.18-7.14 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.74 (d, 1H)、3.84 (s, 3H)、2.84 (s, 6H) ; C₂₅H₂₃N₅O₄ に関するMS (EI) : 458 (MH⁺)。

【0553】

トリフルオロ酢酸メチル [5- ({2- [(2-フェニルヒドラジノ) カルボニル] フ

10

20

30

40

50

フェニル}カルボニル) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.56 (d, 1H)、8.35-8.31 (m, 1H)、8.15-8.11 (m, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.65-7.60 (m, 3H)、7.46 (d, 1H)、7.41-7.35 (m, 3H)、7.26 (d, 1H)、3.78 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 430 (MH^+)。

【0554】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[(2-{ [(フェニルオキシ)アミノ]カルボニル}フェニル)カルボニル) - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.83 (br s, 1H)、7.74-7.70 (m, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.45-7.40 (m, 2H)、7.30-7.25 (m, 2H)、7.14-7.10 (m, 3H)、7.04-7.00 (m, 1H)、3.80 (s, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI): 431 (MH^+)。

【0555】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.88 (br s, 1H)、8.34 (br s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.62-7.53 (m, 3H)、7.44-7.36 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.12-6.99 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.73-3.70 (m, 1H)、3.62-3.50 (m, 1H)、3.24-3.11 (m, 2H)、1.99-1.85 (m, 2H)、1.80-1.75 (m, 1H)、1.70-1.60 (m, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 422 (MH^+)。

【0556】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.68 (br s, 2H)、7.76 (d, 1H)、7.59-7.51 (m, 3H)、7.41 (d, 1H)、7.27-7.23 (m, 2H)、6.99 (d, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.58-3.48 (m, 1H)、3.22-3.17 (m, 2H)、3.08-3.00 (m, 1H)、2.96-2.82 (m, 2H)、1.97-1.85 (m, 1H)、1.68-1.51 (m, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 422 (MH^+)。

【0557】

塩酸メチル {5-[2-(5-クロロ-3-エチル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.91 (d, 1H)、7.85-7.65 (m, 4H)、7.52-7.48 (m, 1H)、7.45-7.34 (m, 3H)、6.97 (d, 1H)、4.50 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)、1.57 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 486 (MH^+)。

【0558】

メチル {5-[2-(5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.91-7.87 (m, 2H)、7.80-7.63 (m, 4H)、7.46-7.41 (m, 1H)、7.34-7.28 (m, 2H)、6.87 (d, 1H)、3.78 (s, 3H)、1.55 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClIN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 589 (MH^+)。

【0559】

塩酸メチル {5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル]-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.87 (d, 1H)、7.78 (br s, 1H)、7.68-7.58 (m, 3H)、7.41 (d, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.21-7.04 (m, 3H)、7.07-7.02 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、2.50 (q, 2H)、1.02 (t, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 461 (MH^+)。

【0560】

塩酸メチル {5-[2-(3-エテニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル]-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.90-7.87 (m, 2H)、7.71-7.60 (m, 3H)、7.58-7.54 (m, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.30-7.25 (m, 2H)、7.20-7.10 (m, 2H)、6.71 (dd, 1H)、5.86 (d, 1H)、5.39 (d, 1H)、3.83 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 459 (MH^+)。

【0561】

塩酸メチル {5-[2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル]-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.87 (d, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.68-7.60 (m, 3H)、7.44 (d, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.16 (d, 1H)、7.12-7.08 (m, 1H)、7.04-6.99 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、2.22 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 447 (MH^+)。

【0562】

塩酸メチル (5-{2-[2-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.88-7.67 (m, 2H)、7.69-7.61 (m, 3H)、7.44 (d, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.16 (d, 1H)、7.11-7.06 (m, 1H)、6.95-6.93 (m, 1H)、6.88-6.84 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.64 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_5$ に関する MS (EI): 463 (MH^+)。

【0563】

トリフルオロ酢酸メチル (6-{2-[2-(3-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.84-7.70 (m, 2H)、7.55-7.46 (m, 2H)、7.39-7.30 (m, 1H)、7.26-7.11 (m, 2H)、7.07-7.00 (m, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.83-6.73 (m, 2H)、4.55 (d, 1H)、4.22 (d, 1H)、3.95 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ に関する MS (EI): 447 (MH^+)。

【0564】

トリフルオロ酢酸メチル (6-{2-[2-(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-1-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.86-7.70 (m, 2H)、7.55-7.47 (m, 2H)、7.41-7.34 (m, 1H)、7.25-7.11 (m, 4H)、6.78 (t, 2H)、4.5

10

20

30

40

50

7 (d, 1H)、4.20 (d, 1H)、3.96 (s, 3H); $C_{24}H_{19}FN_4O_4$ に関するMS (EI): 447 (MH^+)。

【0565】

トリフルオロ酢酸メチル {5- {1-ヒドロキシ-2- [(3-ヨードフェニル) メチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$): 7.86-7.60 (m, 2H)、7.56-7.49 (m, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.32-7.20 (m, 3H)、7.12-7.05 (m, 2H)、6.83 (t, 1H)、4.38 (d, 1H)、4.29 (d, 1H)、3.97 (s, 3H); $C_{24}H_{19}IN_4O_4$ に関するMS (EI): 555 (MH^+)。

10

【0566】

トリフルオロ酢酸メチル {6- [2- (3-アミノ-5-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.83 (d, 1H)、7.77 (br s, 1H)、7.64-7.53 (m, 3H)、7.39 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.14 (d, 1H)、6.84 (t, 1H)、6.79 (t, 1H)、6.35 (t, 1H)、6.29-6.27 (m, 1H)、6.22-6.19 (m, 1H)、3.81 (s, 3H); $C_{23}H_{18}ClN_5O_4$ に関するMS (EI): 464 (MH^+)。

20

【0567】

塩酸メチル {5- [2- (3-エチニル-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.96 (br s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.74-7.68 (m, 2H)、7.67-7.53 (m, 3H)、7.45 (d, 1H)、7.31-7.14 (m, 3H)、4.54 (s, 1H)、3.84 (s, 3H); $C_{25}H_{17}FN_4O_4$ に関するMS (EI): 457 (MH^+)。

【0568】

メチル [5- (1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-ピロリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 8.73 (d, 1H)、8.30 (dd, 1H)、7.95-7.85 (m, 2H)、7.77 (s, 1H)、7.72-7.48 (m, 3H)、7.35-7.28 (m, 2H)、7.26 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、3.72 (s, 3H); $C_{22}H_{17}N_5O_4$ に関するMS (EI): 416 (MH^+)、438 (MNa^+)。

30

【0569】

塩酸メチル {5- [2- (3-ブロモ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.93 (br s, 1H)、7.91-7.87 (m, 1H)、7.71-7.57 (m, 4H)、7.45-7.35 (m, 2H)、7.30 (d, 1H)、7.16-7.09 (m, 2H)、3.82 (s, 3H); $C_{23}H_{16}BrFN_4O_4$ に関するMS (EI): 511 (MH^+)、533 (MNa^+)。

40

【0570】

塩酸メチル {5- [2- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.98 (br s, 1H)、7.93-7.89 (m, 1H)、7.73-7.62 (m, 2H)、7.60 (br s, 1H)、7.47-7.30 (m, 4H)、7.14 (d, 1H)、3.83 (s, 3H); $C_{23}H_{15}ClF_2N_4O_4$ に関するMS

50

(E I) : 485 (MH⁺)、507 (MNa⁺)。

【0571】

塩酸メチル {5-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.97 (br s, 1H)、7.91-7.88 (m, 1H)、7.72-7.62 (m, 3H)、7.51 (dd, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.44-7.38 (m, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.26 (t, 1H)、7.15 (d, 1H)、3.83 (s, 3H) ; C₂₃H₁₆ClFN₄O₄に関するMS (E I) : 467 (MH⁺)。

10

【0572】

トリフルオロ酢酸メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.92-7.17 (m, 13H)、3.82 (s, 3H) ; C₂₃H₁₈N₄O₆Sに関するMS (E I) : 479 (MH⁺)。

塩酸メチル {5-[2-(3-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8.04 (br s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.77-7.58 (m, 4H)、7.45 (d, 1H)、7.35-7.24 (m, 2H)、7.16 (d, 1H)、3.83 (s, 3H) ; C₂₃H₁₅BrF₂N₄O₄に関するMS (E I) : 529 (MH⁺)。

20

【0573】

塩酸メチル (5-{1-ヒドロキシ-2-[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート : ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7.88 (d, 1H)、7.80-6.70 (m, 10H)、3.85 (s, 3H)、3.72 (s, 2H)、3.24 (s, 1H)、2.16 (s, 1H)、1.43 (s, 2H) ; C₂₅H₂₂N₄O₅に関するMS (E I) : 459 (MH⁺)。

30

【0574】

実施例15 : 3-[2-アミノ-1-(1, 1-ジメチルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : 2-({4-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} カルボニル) 安息香酸 (1.5g、4.38mmol)、HOAt (DMF中0.5M、13.14mL、6.57mmol)、N-メチルモルホリン (1.93mL、17.5mmol) およびHATU (2.16g、5.69mmol) の溶液に、ベンジルアミン (718μL、6.57mmol) を加え、反応混合物を、60°Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。淡黄色沈殿物をろ過し、アセトニトリル-酢酸エチル (1:5、200mL) の混液で濯いだ。ろ液を、水とブラインとで洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた粗製3-{4-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -3-ニトロフェニル}-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (1.8g、95%) を、さらに精製することなく用いた。C₂₅H₂₅N₃O₄に関するMS (E I) : 454 (MNa⁺)。

40

【0575】

テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1、20mL) の混液中、3-{4-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -3-ニトロフェニル}-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (1.8mg、4.17mmol) の溶液を、10% Pd-C (50mg) により40psiで18時間水素

50

化した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 、ヘキサン類/酢酸エチル) により精製すると、3- {3-アミノ-4- [(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] フェニル} -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (950 mg、57%) を得た。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ に関するMS (EI) : 402 (MH^+)。

【0576】

3- {3-アミノ-4- [(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] フェニル} -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (347 mg、0.862 mmol) および臭化シアン (100 mg、0.948 mmol) の無水エタノール (10 mL) 溶液を、6時間加熱還流し、その時点で室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水およびブラインで洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製すると、3- [2-アミノ-1- (1, 1-ジメチルエチル) -1H-ベンズイミダゾール-5-イル] -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (2.7 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.76 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.56-7.53 (m, 2H)、7.32 (br s, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.09-7.07 (m, 5H)、6.92 (d, 1H)、4.41 (d, 1H)、4.22 (d, 1H)、1.73 (s, 9H) ; $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ に関するMS (EI) : 427 (MH^+)。

【0577】

実施例16 : 3- (2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : 3- (3, 4-ジアミノフェニル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (613 mg、1.77 mmol) および臭化シアン (188 mg、1.77 mmol) の無水エタノール (10 mL) 溶液を、60°Cで16時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (200 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水とに分配した。有機層を水とブラインとで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製した。合わせたフラクションに、6N塩酸 (10 mL) を加え、10時間加熱し、その時点で飽和重炭酸ナトリウム水を、pH7に達するまで加えた。この水層に、酢酸エチル (300 mL) を加えてから分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮すると、3- (2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (10.3 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.76 (d, 1H)、7.59-7.52 (m, 2H)、7.26-7.18 (m, 3H)、7.12-7.09 (m, 5H)、7.03-7.01 (m, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.21 (d, 1H)、3.48-3.39 (m, 1H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ に関するMS (EI) : 371 (MH^+)。

【0578】

実施例17 : メチル {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : メチル 2- [(4-アミノ-3-ニトロフェニル) カルボニル] ベンゾエート (0.74 g、2.47 mmol) を、45°Cで酢酸 (9 mL) に溶解し、塩化スズ (II) 二水和物 (2.22 g、9.84 mmol) を加えた。この混合物を、75°Cで7時間攪拌してから、減圧濃縮した。残渣を、少量の酢酸エチルを用いてエルレンマイヤーフラスコに移し、エーテル (20 mL) で希釈した。この混合物を、氷水浴で冷却しながら攪拌し、水酸化ナトリウム (50%水溶液) (6 mL) を滴下により加えた。形成された固体を、ろ過により除き、熱酢酸エチルにより洗浄した。ろ液を合わせて、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機部分を、ブラインで

洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると、メチル 2-[(3, 4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエートを黄色固体 (0.245 g、0.907 mmol、37%収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.87 (dd, 1H)、7.65 (td, 1H)、7.57 (td, 1H)、7.32 (dd, 1H)、6.93 (d, 1H)、6.66 (dd, 1H)、6.44 (d, 1H)、5.49 (s, 2H)、4.69 (s, 2H)、3.57 (s, 3H); C₁₅H₁₄N₂O₃ に関する MS (EI) : 293 (MNa⁺)。

【0579】

メチル 2-[(3, 4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエート (0.215 g、0.796 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.208 g、0.954 mmol) を加えた。この混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと塩化リチウム (5%水溶液) とに分配した。有機部分を、飽和重炭酸ナトリウム液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると橙色油が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン類 1:1) により精製してメチル 2-{[4-アミノ-3-({[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)フェニル]カルボニル}ベンゾエートを黄色フォーム (0.245 g、0.662 mmol、76%収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.33 (br s, 1H)、7.90 (dd, 1H)、7.71-7.56 (m, 3H)、7.34 (dd, 1H)、7.10-7.02 (m, 1H)、6.63 (d, 1H)、5.88 (s, 2H)、3.60 (s, 3H)、1.43 (s, 9H); C₂₀H₂₂N₂O₅ に関する MS (EI) : 393 (MNa⁺)。

【0580】

メチル 2-{[4-アミノ-3-({[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)フェニル]カルボニル}ベンゾエート (0.217 g、0.586 mmol) を、テトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (油中 60 重量%分散; 0.024 g、0.600 mmol) を加え、次いでヨードメタン (0.037 mL、0.594 mmol) を滴下により加えた。この混合物を、1.1 時間攪拌してから、ヨードメタン (0.100 mL、1.61 mmol) を滴下により加えた。混合物をさらに 1 時間攪拌してから、水素化ナトリウム (油中 60 重量%分散; 0.019 g、0.475 mmol) を加え、混合物をさらに 0.25 時間攪拌した。混合物を 1 N 塩酸でクエンチした。水層部分を、酢酸エチル (2 x) で抽出した。有機部分を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム液で洗浄した。酢酸エチル部分を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮するとモノ-N-メチル化物質: ジ-N-メチル化物質の 4:1 混合物 (0.115 g) を得た。水層部分を、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (2 x) で抽出した。有機部分を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると 2-({4-アミノ-3-[({[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)安息香酸を橙色油として得、これをメタノール (0.5 mL) およびトルエン (4.5 mL) に溶解し、氷浴中で冷却し、(トリメチルシリル)ジアゾメタン (ヘキサン類中 2.0 M 溶液; 0.200 mL、0.400 mmol) で処理した。この混合物を 0.1 時間攪拌してから、0.5 N 塩酸でクエンチし、酢酸エチルで分配した。有機部分を、飽和重炭酸ナトリウム液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色フォーム (0.120 g) を得た。この黄色フォームは、上記単離されたモノ-N-メチル化物質およびジ-N-メチル化物質の 4:1 混合物により組合わされ (0.115 g)、カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン類 1:1) により精製してメチル 2-({4-アミノ-3-[({[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル}カルボニル)ベンゾエートを黄色フォーム (0.167 g、0.435 mmol、74%収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.02 (dd, 1H)、7.65-7.30 (m, 5H)、6.69 (d, 1H)、4.24 (s, 2H)、3.65 (s, 3

H)、3.13 (s, 3H)、1.56 (s, 9H); $C_{21}H_{24}N_2O_5$ に関するMS (EI): 407 (MNa^+)。

【0581】

メチル2- ({4-アミノ-3- [{ [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} (メチル) アミノ] フェニル} カルボニル) ベンゾエート (0.167 g、0.435 mmol) を、ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.7 mL) で1.5時間で処理した。この混合物を、飽和重炭酸ナトリウム液の添加によりpH約8に調整した。水層部分を、酢酸エチルに分配した。有機部分を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると橙色フォームが得られ、これをN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、メチルイソチオシアナチドカルバメート (0.120 mL、1.026 mmol) で処理した。1時間後、塩酸1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (0.120 g、0.625 mmol) を加え、この混合物を65℃で0.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと塩化リチウム (5%水溶液) とに分配した。有機部分を、0.5N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色油が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン類4:1) により精製してメチル2- [(1-メチル-2- { [(メチルオキシ) カルボニル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-6-イル) カルボニル] ベンゾエートを無色フィルム (0.049 g、0.134 mmol、31%収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$): 11.4 (s, 1H)、8.06 (dd, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.65 (td, 1H)、7.57 (td, 1H)、7.42 (dd, 1H)、7.39 (dd, 1H)、7.19 (d, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)、3.61 (s, 3H); $C_{19}H_{17}N_3O_5$ に関するMS (EI): 368 (MH^+)。

【0582】

メチル2- [(1-メチル-2- { [(メチルオキシ) カルボニル] アミノ} -1H-ベンズイミダゾール-6-イル) カルボニル] ベンゾエート (0.049 g、0.134 mmol) をテトラヒドロフラン/メタノール (1:1、1 mL) に溶解し、4N水酸化カリウム (0.250 mL、1.00 mmol) を加えた。この混合物を、0.5時間攪拌してから、メタノール (0.5 mL) および4N水酸化カリウム (0.250 mL、1.00 mmol) を加えた。混合物を、1.1時間攪拌してから減圧濃縮した。残渣をエーテルと水とに分配した。水層部分を、1N塩酸を用いてpH約1~2の酸性にしてから、酢酸エチル (2x) で抽出した。有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると無色固体 (0.027 g、0.076 mmol) が得られ、これをN, N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) に溶解した。ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (0.050 g、0.096 mmol) に次いでN-メチルモルホリン (0.015 mL、0.137 mmol) を加え、混合物を0.25時間攪拌した。ベンジルアミン (0.011 mL、0.101 mmol) を加え、混合物を15.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと塩化リチウム (5%水溶液) とに分配した。有機部分を、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色油が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン類7:3) により精製すると無色油が得られ、これを0.1%トリフルオロ酢酸で緩衝化された水性アセトニトリルで溶出する逆相分取HPLCによりさらに精製した。必要な生成物を含有したフラクションを、減圧濃縮すると、トリフルオロ酢酸メチル {6- [1-ヒドロキシー-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメートを無色油 (0.014 g、0.025 mmol、19%収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.76-7.73 (m, 1H)、7.56-7.49 (m, 3H)、7.38-7.31 (m, 2H)、7.28-7.24 (m, 1H)、7.18-7.14 (m, 2H)、7.13-7.00 (m, 4H)、4.46 (d, 1H)、4.29 (d, 1

H)、3.74 (s, 3H)、3.56 (s, 3H); $C_{25}H_{22}N_4O_4$ に関するMS (EI): 443 (MH^+)。

【0583】

実施例18: N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} モルホリン-4-カルボキサミド: 2-メチル-2-チオプソイド尿素ヘミサルフェート (1.0 g, 3.6 mmol)、塩化4-モルホリンカルボニル (0.50 mL, 4.3 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL, 11 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミドの溶液を、室温で12時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル/10%メタノールおよびブライン/飽和重炭酸ナトリウム液とで分配した。層を分離し、水層を抽出 (2 x 100 mL 酢酸エチル/10%メタノール) した。有機層を合わせて、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮すると0.78 g (>100%) の粗製メチルN- (モルホリン-4-イルカルボニル) イミドチオカルバメートを白色固体として得、これを、さらに精製することなく次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 4.89 (s, 3H)、3.65 (m, 4H)、3.27 (m, 4H); $C_7H_{13}N_3O_2S$ に関するMS (EI): 204 (MH^+)。

【0584】

3- (3, 4-ジアミノフェニル) -3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (0.10 g, 0.28 mmol) およびメチルN- (モルホリン-4-イルカルボニル) イミドチオカルバメート (0.11 g, 0.56 mmol) の水酢酸溶液を、85°Cで1.5時間加熱した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、抽出 (2 x 100 mL 酢酸エチル) した。有機層を合わせて、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、1:1ジクロロメタン/アセトン) に次いで、分取HPLC (逆相、0.1%トリフルオロ酢酸を有するアセトニトリル/水) を行った。純粋なフラクションを、重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、0.0094 g (7%) のN- {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} モルホリン-4-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.73 (dd, 1H)、7.55 (m, 2H)、7.33 (ブロード s, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.07-7.20 (m, 7H)、6.88 (t, 1H)、6.56 (s, 1H)、4.49 (d, 1H)、4.15 (d, 1H)、3.55 (m, 8H); $C_{27}H_{25}N_5O_4$ に関するMS (EI): 484 (MH^+)。

【0585】

同一または類似の合成法を用いておよび/または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した:

N-エチル-N'- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} 尿素: ¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.46 (ブロード s, 1H)、9.86 (ブロード s, 1H)、7.73 (dd, 1H)、7.53 (m, 2H)、7.10-7.27 (m, 10H)、6.86 (ブロード s, 1H)、4.52 (d, 1H)、4.09 (d, 1H)、3.19 (m, 2H)、1.10 (t, 3H); $C_{25}H_{23}N_5O_3$ に関するMS (EI): 442 (MH^+)。

【0586】

N-エチル-N'- (5- {1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- [(1R)-1-フェニルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) 尿素: ¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.70 (m, 1H)、10.00 (m, 2H)、8.90 (m, 2H)、7.78 (m, 2H)、7.66 (m, 1H)、7.60 (m, 2H)、7.52 (m, 3H)、7.39

10

20

30

40

50

(m, 2H)、7.19 (m, 14H)、7.02 (m, 4H)、6.56 (s, 2H)、4.35 (m, 2H)、4.55 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、3.19 (m, 8)、1.75 (d, 2H)、1.44 (d, 2H)、1.29 (d, 4H)、1.10 (t, 14H); $C_{26}H_{25}N_5O_3$ に関するMS (EI): 456 (MH^+)。

【0587】

N'-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-N-ジメチル尿素、トリフルオロ酢酸(塩): ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.78 (d, 1H)、7.62 (ブロード s, 1H)、7.57 (m, 2H)、7.38 (d, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.05-7.18 (m, 7H)、4.47 (d, 1H)、4.20 (d, 1H)、3.02 (s, 6H); $C_{25}H_{23}N_5O_3$ に関するMS (EI): 442 (MH^+)。

10

【0588】

N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-N'-(フェニルメチル)尿素、トリフルオロ酢酸(塩): ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 8.02 (ブロード s, 1H)、7.77 (dd, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.56 (dt, 2H)、7.36 (m, 5H)、7.27 (m, 3H)、7.14 (m, 5H)、7.02 (d, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.41 (d, 2H)、4.17 (d, 1H)。 $C_{30}H_{25}N_5O_3S$ に関するMS (EI): 504 (MH^+)。

20

【0589】

N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-N'-メチル尿素、トリフルオロ酢酸(塩): ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.78 (dd, 1H)、7.61 (ブロード s, 1H)、7.57 (m, 2H)、7.45 (d, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.34 (ブロード s, 1H)、7.26 (dd, 1H)、7.06-7.19 (m, 6H)、4.48 (d, 1H)、4.15 (d, 1H)、2.76 (3H)。 $C_{24}H_{21}N_5O_3$ に関するMS (EI): 428 (MH^+)。

30

【0590】

N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキサミド: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.74 (d, 1H)、7.54 (m, 2H)、7.39 (ブロード s, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.15 (m, 6H)、6.86 (d, 1H)、6.55 (ブロード s, 1H)、4.49 (d, 1H)、4.14 (d, 1H)、3.52 (s, 4H)、1.52 (m, 6H)。 $C_{28}H_{27}N_5O_3$ に関するMS (EI): 483 (MH^+)。

【0591】

N-エチル-N'-{6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}尿素: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.89 (d, 2H)、7.62-7.75 (m, 4H)、7.48 (m, 3H)、7.14-7.34 (m, 4H)、3.25 (q, 2H)、1.13 (t, 3H); $C_{24}H_{20}N_5O_3F$ に関するMS (EI): 446 (MH^+)。

40

【0592】

実施例19: 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル{6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: 硫酸2-メチル-2-チオプソイド尿素(5.56g、20.0mmol)の水(50mL)溶液に、重炭酸

50

ナトリウム (6.73 g、80.0 mmol) を加え、反応混合物を 0 °C に冷却した。3-クロロプロピルクロロホルメート (2.41 mL、20.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液を滴下により加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (250 mL) で希釈し、有機層を分離した。これを、水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで洗浄し、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル 7：3 から 1：1 の溶出液) により精製すると 3-クロロプロピル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (2.70 g、64% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 8.58 (br. s, 1H)、4.06 (t, 2H)、3.67 (t, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.02 (m, 2H) ; C₆H₁₁ClN₂O₂S に関する MS (EI) : 211 (MH⁺)。 10

【0593】

(3, 4-ジアミノフェニル) - 3-ヒドロキシ-2- (フェニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (0.42 g、1.21 mmol) および 3-クロロプロピル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (0.27 g、1.31 mmol) の氷酢酸 (5.0 mL) 溶液を、80 °C で 20 分間加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、2 M 水酸化ナトリウム水の添加により pH を 9 に調整した。沈殿生成物を、酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (クロロホルム-アセトニトリル 95：5 から 9：1 の溶出液) により精製して 3-クロロプロピル {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アセテート (0.64 g、71% 収率) を得た。C₂₆H₂₃ClN₄O₄ に関する MS (EI) : 491 (MH⁺)。 20

【0594】

3-クロロプロピル {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アセテート (0.25 g、0.51 mmol) および 1-メチルピペラジン (0.46 mL、5.10 mmol) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液を、80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、逆相分取 HPLC (CH₃CN / 25 mM 酢酸アンモニウム水) により精製した。フラクションを集め、溶媒を濃縮した。水性残渣を酢酸エチルに分配した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウムとブラインとで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、淡黄色残渣が得られ、これを、アセトニトリル-水の混合物 (1：1、3.0 mL) から凍結乾燥して 3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アセテート (0.12 g、43%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 11.50 (br. s, 1H)、7.70 (d, 1H)、7.49 (m, 3H)、7.23 (t, 1H)、7.15 (m, 6H)、6.84 (d, 1H)、4.49 (d, 1H)、4.16 (t, 4H)、4.10 (d, 1H)、3.34 (s, 6H)、2.36 (m, 3H)、2.18 (s, 3H) 開環体、2.16 (s, 3H) 閉環体、1.78 (m, 1H) ; C₃₁H₃₄N₆O₄ に関する MS (EI) : 555 (MH⁺)。 30 40

【0595】

同一または類似の合成法を用いておよび／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

3-ピペリジン-1-イルプロピル {6- [2- (4-フルオロフェニル) - 1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.84 (m, 1H)、7.61 (m, 3H)、7.48 (m, 2H)、7.2 50

7 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、6.95 (m, 1H)、6.55 (m, 1H)、6.32 (m, 1H)、4.17 (m, 2H)、3.98 (m, 1H)、2.34 (m, 4H)、1.81 (m, 1H)、1.49 (m, 6H); $C_{30}H_{30}N_5O_4F$ に関するMS (EI): 544 (MH^+)。

【0596】

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル {6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.84 (d, 1H)、7.60 (m, 3H)、7.48 (m, 2H)、7.27 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.16 (m, 2H)、6.94 (d, 1H)、6.56 (s, 1H)、6.32 (s, 1H)、4.16 (t, 2H)、2.15-2.46 (m, 12H)、1.77 (m, 2H); $C_{30}H_{31}N_6O_4F$ に関するMS (EI): 559 (MH^+)。

【0597】

3-ピペリジン-1-イルプロピル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.96 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.66 (m, 2H)、7.52 (m, 1H)、7.39 (t, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.28 (m, 2H)、7.21 (t, 1H)、7.07 (d, 1H)、4.07 (t, 2H)、3.42 (t, 2H)、3.26 (t, 4H)、1.90 (m, 2H)、1.48 (m, 2H)、1.37 (m, 4H); $C_{30}H_{29}ClFN_5O_4$ に関するMS (EI): 578 (MH^+)。

【0598】

実施例20: N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-4-ピペリジン-1-イルブタナミド: エチル3-ブロモブタノエート (6.0 ml, 42 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ピペリジン (8.0 ml, 80 mmol) を0°Cで加えた。反応混合物を25°Cに温めて、16時間攪拌し、その時点で酢酸エチル (200 ml) で希釈した。有機層を2.0N水酸化ナトリウム (4:1 v/v) およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮するとエチル4-ピペリン-1-イルブタノエート (6.8 g) を褐色油として得た。 $C_{11}H_{21}NO_2$ に関するMS (EI): 200 (MH^+)。

【0599】

エチル4-ピペリン-1-イルブタノエート (6.8 g, 39 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に、水酸化カリウム (11 g, 0.20 mol) 水溶液 (40 ml) を25°Cで加え、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してから、2日間高度真空下で乾燥した。この酸のナトリウム塩を、スラリーとしてクロロホルム (100 ml) に溶かした。このスラリーに、触媒量のN, N-ジメチルホルムアミド (0.2 ml) を加えてから、塩化オキサリル (15 ml, 170 mmol) を25°Cで滴下により加え、18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮すると粗製の塩酸塩化4-ピペリン-1-イルブタノイルを得た。塩酸塩化4-ピペリン-1-イルブタノイル (約40 mmol) および硫酸2-メチル-2-チオプソイド尿素 (5.6 g, 20 mmol) のアセトニトリル (100 ml) 懸濁液に、氷浴中で冷却しながらトリエチルアミン (20 ml, 0.27 mol) を滴下により加えた。次に反応混合物を、1時間かけて25°Cに温めた。反応混合物はセライトを通してろ過し、固体をアセトニトリル (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮すると、粗製3-ピペリジン-1-イルプロピル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (10.6 g) を褐色油として得た。 $C_{11}H_{21}N_3OS$ に関するMS (EI): 244 (MH^+)。

【0600】

3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(75mg、0.21mmol)および3-ピペリジン-1-イルプロピル[イミノ(メチルチオ)メチル]カルバメート(200mg、0.5mmol)のtert-ブタノール(15ml)溶液を、85°Cに加熱し、1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、生じた粗製物を、逆相HPLCにより精製するとN-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-4-ピペリジン-1-イルブタナミド、トリフルオロ酢酸塩(40mg、36%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.76(d, 1H)、7.59(br s, 1H)、7.54(m, 2H)、7.36(d, 1H)、7.23(d, 1H)、7.12-7.07(m, 6H)、6.99(d, 1H)、4.47(d, 1H)、4.18(d, 1H)、3.40(d, 2H)、3.03(m, 2H)、2.83(t, 2H)、2.56(t, 2H)、1.97(m, 2H)、1.81(d, 2H)、1.68-1.58(m, 3H)、1.37(m, 1H); C₃₁H₃₃N₅O₃に関するMS(EI): 524(MH⁺)。 10

【0601】

同一または類似の合成法を用いておおよそ／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した:

3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-2-(トリフルオロメチル)プロパナミド: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.75(dd, 1H)、7.54-7.50(m, 3H)、7.24-7.22(m, 2H)、7.13-7.10(m, 5H)、6.95(d, 1H)、4.44(d, 1H)、4.20(d, 1H); C₂₆H₁₈F₆N₄O₄に関するMS(EI): 565(MH⁺)。 20

【0602】

4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ブタナミド: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.74(dd, 1H)、7.56-7.49(m, 3H)、7.30(d, 1H)、7.23(d, 1H)、7.16-7.09(m, 5H)、6.95(d, 1H)、4.46(d, 1H)、4.16(d, 1H)、3.06(s, 2H); C₂₇H₂₀F₆N₄O₄に関するMS(EI): 579(MH⁺)。 30

【0603】

N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-3-ピペリジン-1-イルプロパナミド: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.73(dd, 1H)、7.56-7.49(m, 3H)、7.28-7.24(m, 2H)、7.19-7.10(m, 5H)、6.85(d, 1H)、4.50(d, 1H)、4.09(d, 1H)、5.58(dd, 4H)、2.37(br m, 4H)、1.86(s, 2H)、1.49-1.46(m, 4H)、1.36(br m, 2H); C₃₀H₃₁N₅O₃に関するMS(EI): 510(MH⁺)。 40

【0604】

N-{5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-4-[(フェニルメチル)オキシ]ブタナミド: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.76(d, 1H)、7.63(br s, 1H)、7.59-7.51(m, 3H)、7.36(d, 1H)、7.30-7.10(m, 11H)、6.99(d, 1 50

H)、4.49 (d, 1H)、4.45 (s, 2H)、4.15 (d, 1H)、3.50 (t, 2H)、2.58 (t, 2H)、1.92 (m, 2H); $C_{33}H_{30}N_4O_4$ に関するMS (EI): 547 (MH^+)。

【0605】

N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -4-ピペリジン-1-イルブタナミド: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.76 (d, 1H)、7.59 (br s, 1H)、7.54 (m, 2H)、7.36 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.12-7.07 (m, 6H)、6.99 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、3.40 (d, 2H)、3.03 (m, 2H)、2.83 (t, 2H)、2.56 (t, 2H)、1.97 (m, 2H)、1.81 (d, 2H)、1.68-1.58 (m, 3H)、1.37 (m, 1H); $C_{31}H_{33}N_5O_3$ に関するMS (EI): 524 (MH^+)。

【0606】

N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ブタナミド: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.76 (d, 1H)、7.59 (br s, 1H)、7.55 (m, 3H)、7.37 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.14-7.07 (m, 5H)、6.99 (d, 1H)、4.48 (d, 1H)、4.16 (d, 1H)、3.02 (t, 3H)、2.81 (s, 3H)、2.56 (t, 2H)、1.94 (m, 2H); $C_{31}H_{34}N_6O$ に関するMS (EI): 539 (MH^+)。

【0607】

N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -4-ピロリジン-1-イルブタナミド: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 11.83 (br s, 1H)、9.53 (br s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.57 (br s, 1H)、7.54 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.22-7.11 (m, 5H)、6.92 (d, 1H)、4.50 (d, 1H)、4.11 (d, 1H)、3.17 (m, 2H)、3.01 (br s, 2H)、2.55 (t, 2H)、2.05-1.93 (m, 4H)、1.90-1.81 (m, 4H); $C_{30}H_{31}N_5O$ に関するMS (EI): 510 (MH^+)。

【0608】

4- (ジエチルアミノ) -N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} ブタナミド: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 9.21 (br s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.59 (br s, 1H)、7.55 (m, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.22-7.11 (m, 5H)、6.96 (d, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.11 (d, 1H)、3.19-1.91 (m, 2H)、2.60 (t, 2H)、1.98-1.91 (m, 2H)、1.21 (t, 6H); $C_{30}H_{33}N_5O_3$ に関するMS (EI): 512 (MH^+)。

【0609】

N- {5- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -4-ピペリジン-1-イルブタナミド: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.84 (d, 1H)、7.63-7.55 (m, 3H)、7.42-7.30 (m, 3H)、7.24 (d, 2H)、7.11-7.04 (m, 2H)、3.39 (d, 2H)、3.01 (t, 2H)、2.81 (t, 2H)、2.54 (t, 2H)、1.94 (m, 2H)、1.80 (d, 2H)、1.68-1.54 (m, 3H)、1.37 (m, 1H); $C_{30}H_{30}FN_5O_3$ に関するMS (EI): 527 (MH^+)。

【0610】

N- {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -4-ピペリジン-1-イルブタナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 12.02 (br s, 1H)、11.52 (br s, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.67-7.57 (m, 2H)、7.48 (t, 1H)、7.40-7.23 (m, 3H)、7.16 (t, 1H)、6.90 (d, 1H)、3.35 (t, 6H)、2.41 (t, 1H)、2.31-2.24 (m, 4H)、1.74 (m, 2H)、1.45 (m, 3H)、1.32 (m, 1H); $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ に関するMS (EI): 562 (MH^+)。 10

【0611】

N- {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -2-メチルプロパナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 12.01 (s, 1H)、11.46 (d, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.64-7.40 (m, 3H)、7.34-7.10 (m, 8H)、6.83 (m, 1H)、4.50 (d, 2H)、2.72 (m, 1H)、1.13 (d, 6H); $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ に関するMS (EI): 441 (MH^+)。 20

【0612】

N- {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} ペンタ-4-イナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.79 (m, 2H)、7.53-7.46 (m, 2H)、7.34 (d, 1H)、7.26-7.17 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、7.05 (m, 3H)、4.52 (d, 1H)、4.24 (d, 1H)、2.91 (t, 2H)、2.64 (tt, 2H)、2.01 (t, 1H); $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ に関するMS (EI): 451 (MH^+)。 30

【0613】

2, 2-ジフルオロ-N- {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド: $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ に関するMS (EI): 475 (MH^+)。 40

【0614】

N- {6- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -2, 2-ジメチル-3-ピペリジン-1-イルプロパナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -CDCl₃): 7.81 (m, 1H)、7.46 (m, 3H)、7.16-7.26 (m, 4H)、7.15-7.25 (m, 2H)、7.03 (d, 2H)、4.76 (d, 1H)、4.54 (dd, 2H)、3.53 (d, 4H)、2.05 (s, 3H)、1.64 (d, 3H)、1.39 (d, 3H)、1.28 (s, 1H)、1.23 (d, 2H)、1.21 (s, 1H); $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ に関するMS (EI): 538 (MH^+)。 50

【0615】

トリフルオロ酢酸N- {5- [1-ヒドロキシ-3-オキソ-2- (フェニルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} プロパナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 12.0-11.9 (s, 1H)、11.5-11.4 (s, 1H)、7.74-7.69 (d, 1H)、7.57-7.45 (m, 2H)、7.31-7.05 (m, 7H)、6.83-6.78 (d, 1H)、4.55-4.45 (s, 1H)、4.14-4.04 (d, 1H)、2.84-2.76 (m, 1H)、2.46-2.38 (m, 1H)、1.32-1.26 (m, 1.5H)、1.12-1.06 (m, 1.5H); $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ 50

₃に関するMS (EI) : 427 (MH⁺)。

【0616】

実施例21: メチル(6-{1-メチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)カルバメート: テトラヒドロフラン(100 mL)中、臭化メチルトリフェニルホスホニウム(15.6 g、44 mmol)の混合物に、0 °Cでナトリウムヘキサメチルジシラジド(22 mL、THF中2.0 M溶液、44 mmol)の溶液を加え、生じた混合物を0 °Cで1時間攪拌した。次にテトラヒドロフラン(50 mL)中、メチル2-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(7.0 g、22 mmol)を、黄色反応混合物に滴下により加え、0 °Cで30分間、室温で4時間攪拌した。この褐色反応混合物をヘキサン類で希釈し、シリカゲルを通してろ過し、ろ液を水(100 mL)、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、5~10%酢酸エチル-ヘキサンで溶出)により精製するとメチル2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]ベンゾエート(0.95 g、3 mmol、14%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 7.95-7.93 (dd, 1H)、7.73-7.72 (d, 1H)、7.61-7.57 (dt, 1H)、7.50-7.46 (dt, 1H)、7.46-7.43 (d, 1H)、7.39-7.34 (m, 2H)、5.77 (s, 1H)、5.37 (s, 1H)、3.63 (s, 3H); C₁₆H₁₂ClN₂O₄に関するMS (EI) : 318 (MH⁺)。

10

20

【0617】

メチル2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]ベンゾエート(0.95 g、3.0 mmol)を、メタノール(45 mL)および2 N水酸化ナトリウム(100 mL)に懸濁し、65 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、pH4の酸性にしてから、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。抽出液を合わせて水(100 mL)、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮すると2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]安息香酸(0.81 g、2.7 mmol、90%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 7.92-7.91 (d, 1H)、7.85-7.83 (dd, 1H)、7.70-7.67 (d, 1H)、7.66-7.62 (dt, 1H)、7.54-7.50 (dt, 1H)、7.38-7.35 (m, 2H)、5.93 (s, 1H)、5.37 (s, 1H); C₁₅H₁₀ClNO₄に関するMS (EI) : 302 (M⁻)。

30

【0618】

ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.21 g、2.6 mmol)を、DMF(2 mL)中、2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]安息香酸(0.78 g、2.6 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.12 mL、6.4 mmol)の混合物に加え、10分間攪拌し、3-アミノベンゾトリフルオリド(0.38 mL、3.1 mmol)を加えた。生じた混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、各々30 mLの20%クエン酸水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いでブライン液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、5~15%酢酸エチル-ヘキサンで溶出)により精製すると2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(0.82 g、1.8 mmol、69%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 7.69-7.35 (m, 11H)、5.82 (s, 1H)、5.62 (s, 1H); C₂₂H₁₄ClF₃N₂O₃に関するMS (EI) : 447 (MH⁺)。

40

【0619】

2-[1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エテニル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(0.72 g、1.6 mmol)、アジ化ナトリウム

50

(3. 1 g、4. 8 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物を、60 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (3 x 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮すると油性残渣を得た。この残渣をテトラヒドロフランに溶解し、0 °C に冷却してから、水素化ホウ素ナトリウム (0. 11 g、2. 7 mmol) を加え、室温で攪拌を 30 分間続けた。反応混合物を、メタノール (2 mL) でクエンチし、濃縮してから、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機溶液を水 (30 mL)、次いでブライン液 (30 mL) で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、15 ~ 50 % 酢酸エチルーヘキサンで溶出) により精製すると 2- [1- (4-アミノ-3-ニトロフェニル) エテニル] -N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (0. 35 g、0. 8 mmol、50 % 収率) を得た。C₂₂H₁₆F₃N₃O₃ に関する MS (EI) : 428 (MH⁺)。

【0620】

酢酸 (5 mL) 中、2- [1- (4-アミノ-3-ニトロフェニル) エテニル] -N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (0. 35 g、0. 80 mmol) および鉄粉 (0. 91 g、164 mmol) の混合物を 50 °C で 2 時間強く攪拌した。反応混合物を濃縮した。水 (約 30 g) および 50 % 水酸化ナトリウム液を、pH が塩基性を維持するまで加えた。この混合物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、抽出液を合わせて、水 (30 mL)、次いでブライン液 (30 mL) で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮すると油性残渣を得た。残渣を、1, 3-ビス (メトキシカルボニル) -2-メチル-2-チオプソイド尿素 (0. 17 g、0. 80 mmol) を含有する酢酸 (5 mL) 中に溶解し、70 °C で 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。水 (約 20 g) および固体重炭酸ナトリウムを、pH が塩基性を維持するまで加えた。この混合物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、抽出液を合わせて、水 (30 mL)、次いでブライン液 (30 mL) で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮すると油性残渣を得た。粗製物を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、10 % パラジウム-炭素 (200 mg) を加え、生じた混合物を、引き続く精製工程を妨害するオレフィン様不純物を消費するまで Parr 装置中、45 psi で 18 時間水素化した。混合物をろ過し、濃縮し、粗製物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル-水中 0. 1 % トリフルオロ酢酸溶出液) により精製した。純粋生成物を含有するフラクションを濃縮してから、重炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。抽出液を濃縮すると 82 mg の白色固体が得られ、これをアセトニトリル (2 mL) に溶解した。この溶液にジオキサン中塩化水素 (43 μL、4 M、1. 6 mmol) および水 (15 mL) を加えた。この溶液を、凍結乾燥して塩酸メチル {6- [1-メチル-3-オキソ-2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート (88 mg、0. 17 mmol、21 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7. 91-7. 89 (d, 1H)、7. 67-7. 49 (m, 7H)、7. 39-7. 37 (d, 1H)、7. 25-7. 21 (m, 2H)、3. 83 (s, 3H)、2. 02 (s, 3H) ; C₂₅H₁₉F₃N₄O₃ に関する MS (EI) : 481 (MH⁺)。

【0621】

同一または類似の合成法を用いておおよそ／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

塩酸メチル {6- [2- (3-ブromoフェニル) -1-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7. 89, 7. 87 (d, 1H)、7. 65-7. 61 (dd, 1H)、7. 57-7. 54 (dd, 1H)、7. 50-7. 43 (m, 4H)、7. 35-7. 33 (d, 1H)、7. 26-7. 22 (dd, 1H)、7. 14-7. 10 (m, 1H)、6. 93-6. 91 (d, 1H)、3. 81 (s, 3H)、1. 99 (s, 3H) ; C₂₄H₁₉BrN₄O₃ に関する M

10

20

30

40

50

S (E I) : 491 (MH⁺)。

【0622】

実施例 22 : N- {6- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -2, 2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド : 2- (4-クロロ-3-ニトロベンズイル) 安息香酸 (6.76 g, 22.00 mmol) の無水ジクロロメタン (35 ml) 溶液に、0 °C でピリジン (1.80 ml, 22.00 mmol) を加え、次いでジクロロメタン (4.0 ml) 中のフッ化シアヌル酸 (2.0 ml, 24.20 mmol) を滴下により加えた。反応混合物を 0 °C で 100 分間攪拌した。水 (35 mL) を反応混合物に加え、0 °C で 10 分間攪拌した。生じたスラリーを、セライトパッドを通してろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を水とジクロロメタンとに分配し、ジクロロメタン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -3-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (6.10 g, 90% 収率) を結晶性固体として得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.34 (d, J = 2 Hz, 1H)、8.20 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H)、8.01-7.94 (m, 3H)、7.86 (td, J₁ = 8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H) ; C₁₄H₇ClFNO₄ に関する MS (E I) : 306 (M⁻)。

10

【0623】

3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -3-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (6.10 g, 20.00 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (40 mL) 溶液に、2-フルオロ-3-クロロアニリン (3.50 g, 24.00 mmol) を加え、次いで N, N-ジメチルアニリン (3.90 mL, 32.00 mmol) を添加した。反応混合物を、70 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解した。これを 20% クエン酸 (2 × 30 mL)、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、半固体生成物が得られ、これをヘキサン (60 mL) により粉碎した。この結晶性生成物を、ろ過により採取し；これを減圧乾燥して 2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (7.23 g, 84% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.76-7.66 (m, 2H)、7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.49-7.46 (m, 2H)、7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.32 (td, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H)、7.16 (td, J₁ = 8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H) ; C₂₀H₁₁Cl₂FN₂O₄ に関する MS (E I) : 433 (M⁻)。

20

30

【0624】

2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (7.22 g, 17.00 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (1.80 g, 28.00 mmol) を加え、反応混合物を 40 °C で 20 時間で攪拌した。これを室温に冷却し、氷水に注いだ。淡黄色生成物が沈殿し、ろ過により採取した。これを水洗し、減圧乾燥すると 3- (4-アジド-3-ニトロフェニル) -2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (7.0 g, 95% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.97-7.93 (m, 2H)、7.74-7.65 (m, 2H)、7.51 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H)、7.45-7.39 (m, 2H)、7.34 (td, J₁ = 8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H)、7.15 (td, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz) ; C₂₀H₁₁ClFN₅O₄ に関する MS (E I) : 438 (M⁻)。

40

50

【0625】

テトラヒドロフラン-水の混液（1：1、15.0 mL）中、3-（4-アジド-3-ニトロフェニル）-2-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン（7.0 g、16.00 mmol）の溶液に、ギ酸アンモニウム（5.0 g、79.30 mmol）を加え、次いで鉄（4.0 g、71.60 mmol）を加えた。反応混合物を加熱還流し、320分間攪拌した。これを室温に冷却し、酢酸エチル（70 mL）で希釈した。生じたスラリーを、セライトパッドを通してろ過し、酢酸エチル（3×30 mL）で洗浄した。これを水に分配し、有機層を水（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により黄色油性生成物を生じた。これを、ヘキサンの添加によりジエチルエーテルから結晶化した。生成物をろ過により採取し、減圧乾燥すると2-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-3-（3,4-ジアミノフェニル）-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン（3.42 g、56%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：7.85（d, J=7.6 Hz, 1H）、7.65-7.58（m, 2H）、7.41-7.34（m, 2H）、7.17（t, J=6.4 Hz, 1H）、7.05（t, J=8 Hz, 1H）、6.69（s, 1H）、6.57（s, 2H）；C₂₀H₁₅ClFN₃O₂に関するMS（EI）：382（M⁺）。

10

【0626】

2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸（0.5 g、4.10 mmol）のジクロロメタン（25 mL）溶液に、ピリジン（0.36 mL、4.51 mmol）を加え、反応混合物を0°Cに冷却した。フッ化シアヌル酸（0.34 mL、4.10 mmol）のジクロロメタン（5.0 mL）溶液を、滴下により加え、この混合物を2時間攪拌した。水（5.0 mL）を加え、攪拌をさらに10分間続けた。これをジクロロメタン（100 mL）で希釈し、スラリーを、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させるとフッ化2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボニル（0.50 g、定量的）を生じ、これをさらに精製することなく用いた。ジクロロメタン（5.0 mL）およびピリジン（0.21 mL、2.65 mmol）中、硫酸2-メチル-2-チオプソイド尿素（0.28 g、2.65 mmol）の懸濁液に、0°Cでフッ化2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボニルのジクロロメタン（3.0 mL）溶液を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。酢酸エチル（100 mL）をこの混合物に加え、これを1 M塩酸およびブラインで洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで洗浄し、蒸発させた。粗製物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル7：3から1：1溶出液）により精製するとメチルN,N'-ビス〔（2,2-ジフルオロシクロプロピル）カルボニル〕イミドチオカルバメート（0.72 g、59%収率）を得た。C₁₀H₁₀F₄N₂O₂Sに関するMS（EI）：299（MH⁺）。

20

30

【0627】

2-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-3-（3,4-ジアミノフェニル）-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン（0.25 g、0.65 mmol）およびメチルN,N'-ビス〔（2,2-ジフルオロシクロプロピル）カルボニル〕イミドチオカルバメート（0.21 g、0.72 mmol）のn-ブタノール（2.0 mL）溶液を、80°Cに5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、逆相分取HPLC（アセトニトリル／25 mM 酢酸アンモニウム水溶出液）により精製した。フラクションを集め、溶媒を濃縮した。残渣を酢酸エチルに分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過と濃縮により淡黄色油性残渣が得られ、これをアセトニトリル-水（5.0 mL）の混液から凍結乾燥するとN-〔6-〔2-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド（48 mg、38%収率）を得た。¹H NMR（400 M

40

50

H z、DMSO- d_6) : 12.18 (s, 1H)、7.88 (m, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.48 (m, 1H)、7.30 (m, 3H)、7.16 (m, 1H)、6.93 (m, 1H)、2.92 (m, 1H)、2.09 (m, 2H) ; $C_{25}H_{16}ClF_3N_4O_3$ に関するMS (EI) : 513 (MH^+)。

【0628】

同一または類似の合成法を用いておよび／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

塩酸N-(5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジン-1-イルブタナミド： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 10.03 (s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.78 (br s, 1H)、7.64-7.55 (m, 3H)、7.41 (d, 1H)、7.32-7.25 (m, 4H)、7.20 (s, 1H)、7.11-7.07 (m, 2H)、6.81-6.75 (m, 3H)、3.44-3.35 (m, 4H)、3.08-3.01 (m, 2H)、2.92-2.79 (m, 2H)、2.66-2.60 (m, 2H)、2.11-2.19 (m, 2H)、1.83-1.65 (m, 4H) ; $C_{36}H_{35}N_5O_5$ に関するMS (EI) : 602 (MH^+)。

【0629】

塩酸シクロブチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 7.96-7.94 (b, 1H)、7.91-7.89 (d, 1H)、7.71-7.60 (m, 3H)、7.54-7.50 (t, 1H)、7.44-7.42 (d, 1H)、7.39-7.35 (t, 1H)、7.32-7.30 (d, 1H)、7.22-7.13 (m, 2H)、5.08-5.01 (m, 1H)、2.40-2.30 (m, 2H)、2.18-2.08 (m, 2H)、1.85-1.76 (m, 1H)、1.70-1.61 (m, 1H) ; $C_{26}H_{20}ClFN_4O_4$ に関するMS (EI) : 517 (MH^+)。

【0630】

塩酸2,2-ジフルオロエチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 7.94-7.92 (b, 1H)、7.88-7.87 (d, 1H)、7.67-7.60 (m, 2H)、7.58-7.56 (b, 1H)、7.50-7.44 (dd, 1H)、7.41-7.39 (d, 1H)、7.37-7.33 (d, 1H)、7.30-7.28 (d, 1H)、7.19-7.15 (dd, 1H)、7.12-7.10 (d, 1H)、6.48-6.19 (tt, 1H)、4.55-4.47 (dt, 2H) ; $C_{24}H_{16}ClF_3N_4O_4$ に関するMS (EI) : 517 (MH^+)。

【0631】

ブタ-2-イン-1-イル {5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO) : 11.70 (broad s, 1H)、7.84 (dd, 1H)、7.58 (m, 3H)、7.47 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.13 (m, 2H)、6.95 (dd, 1H)、4.77 (m, 2H)、1.85 (3H) ; $C_{26}H_{19}N_4O_4F$ に関するMS (EI) : 471 (MH^+)。

【0632】

(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート： ^1H NMR (40

10

20

30

40

50

0 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.66 (7.64 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.43 (broad s, 1H)、7.33 (m, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.19 (m, 2H)、2.76 (d, 1H)、2.23 (s, 3H)、2.06 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)、1.20-1.51 (m, 4H) ; $C_{29}H_{27}N_5O_4ClF$ に関するMS (EI) : 564 (MH⁺)。

【0633】

[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.45 (broad s, 1H)、7.31 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.09 (d, 2H)、2.93 (m, 1H)、2.45 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.16 (q, 1H)、1.56-1.67 (m, 4H) ; $C_{28}H_{25}N_5O_4ClF$ に関するMS (EI) : 550 (MH⁺)。

10

【0634】

オクタヒドロ-2H-キノリジン-1-イルメチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.73 (broad s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.43 (broad s, 1H)、7.32 (m, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.32 (m, 2H)、2.73 (d, 2H)、1.19-1.91 (m, 13H) ; $C_{32}H_{31}N_5O_4ClF$ に関するMS (EI) : 604 (MH⁺)。

20

【0635】

1-メチルエチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.49 (m, 2H)、7.31 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.18 (dt, 1H)、6.91 (dd, 1H)、6.57 (s, open)、4.95 (m, 1H)、1.27 (d, 6H) ; $C_{25}H_{20}N_4O_4ClF$ に関するMS (EI) : 495 (MH⁺)。

30

【0636】

シクロプロピルメチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.86 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.39 (m, 2H)、7.31 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.56 (s, open)、3.99 (d, 2H)、1.15 (m, 1H)、0.54 (m, 2H)、0.32 (m, 2H) ; $C_{26}H_{20}N_4O_4ClF$ に関するMS (EI) : 507 (MH⁺)。

40

【0637】

テトラヒドロフラン-2-イルメチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 7.87 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.48 (m, 2H)、7.33 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (dt, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.56 (s, open)、4.10 (m, 2H)、3.76 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、1.79-1.99 (m, 3H

50

)、1.61 (m, 1H); $C_{27}H_{22}N_4O_5ClF$ に関するMS (EI): 537 (MH⁺)。

【0638】

(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.88 (d, 1H)、7.68 (dd, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.48 (dd, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.35 (dd, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.17 (dd, 1H)、7.09 (d, 1H)、4.09 (d, 2H)、3.41 (d, 2H)、2.91 (t, 2H)、2.74 (s, 3H)、1.40 (q, 2H); $C_{29}H_{27}ClFN_5O_4$ に関するMS (EI): 564 (MH⁺)。

10

【0639】

2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.88 (d, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.67 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.37-7.30 (m, 3H)、7.17 (dd, 1H)、7.03 (d, 1H)、4.35 (t, 2H)、3.41 (d, 2H)、2.87 (t, 1H)、1.89 (d, 2H)、1.64 (m, 4H)、1.37 (m, 2H); $C_{30}H_{29}ClFN_5O_4$ に関するMS (EI): 577 (MH⁺)。

20

【0640】

2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.85 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.55-7.49 (m, 2H)、7.37 (d, 1H)、7.24-7.18 (m, 3H)、7.08 (dd, 1H)、6.89 (dd, 1H)、5.20 (m, 1H)、2.98 (m, 1H)、2.79 (m, 1H); $C_{26}H_{16}ClF_5N_4O_4$ に関するMS (EI): 579 (MH⁺)。

30

【0641】

1-アセチル-N-{5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.89 (d, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.67 (dd, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.33 (dd, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.17 (dd, 1H)、7.05 (d, 1H)、3.08 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)、1.87 (t, 2H)、1.59 (q, 2H)、1.44 (q, 2H); $C_{29}H_{25}ClFN_5O_4$ に関するMS (EI): 562 (MH⁺)。

40

【0642】

N-{5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}シクロブタンカルボキサミド: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.23 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.63-7.52 (m, 4H)、7.34 (d, 1H)、7.13 (d, 1H)、7.08 (dd, 1H)、6.95 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、3.35 (m, 1H)、2.37 (m, 2H)、1.97 (m, 2H)、0.86 (m, 2H); $C_{26}H_{20}ClFN_4O_3$ に関するMS (EI): 491 (MH⁺)。

50

【0643】

N- {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} シクロプロパンカルボキサミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 12.34 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.67 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.38-7.30 (m, 3H)、7.18 (dd, 1H)、7.03 (d, 1H)、1.96 (m, 1H)、0.95 (m, 4H); $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_4$ に関するMS (EI): 477 (MH^+)。

【0644】

2- (メチルオキシ) エチル {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.67 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.46 (dd, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.31 (dd, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.15 (dd, 1H)、7.09 (d, 1H)、4.31 (m, 2H)、3.57 (m, 2H)、3.24 (s, 3H); $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ に関するMS (EI): 511 (MH^+)。

【0645】

N- {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -2- (2-チエニル) アセトアミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.86 (d, 1H)、7.66 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.46 (dd, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.32-7.26 (m, 2H)、7.14 (dd, 1H)、7.046.96 (m, 3H)、4.02 (s, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$ に関するMS (EI): 533 (MH^+)。

【0646】

N- {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} -N, N-ジエチルペンタンジアミド: ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3): 7.97 (d, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.67 (m, 4H)、7.46 (d, 1H)、7.30 (m, 1H)、6.79 (dd, 1H)、6.91 (dd, 1H)、3.34 (m, 4H)、2.71 (t, 2H)、2.08 (m, 2H)、1.21 (t, 3H)、1.09 (t, 3H); $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 578 (MH^+)。

【0647】

N- {6- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} ブタナミド: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$ に関するMS (EI): 445 (MH^+)。

【0648】

N- {6- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} プロパナミド: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 11.53 (broad s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.63-7.55 (m, 3H)、7.48 (m, 2H)、7.28 (d, 2H)、7.10 (t, 2H)、6.96 (d, 1H)、2.43 (q, 2H)、1.09 (t, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$ に関するMS (EI): 431 (MH^+)。

【0649】

N- {6- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-

10

20

30

40

50

ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} ペニ-4-イナミド: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 12.04 (broad s, 1H)、11.60 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.45-7.63 (m, 5H)、7.28 (d, 2H) 7.11 (t, 2H)、6.95 (d, 1H)、2.82 (s, 1H)、2.63 (t, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$ に関するMS (EI): 455 (MH^+)。

【0650】

(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.4 (m, 2H)、7.32 (q, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.06 (q, 1H)、3.99 (q, 1H)、2.73 (d, 1H)、2.62 (d, 1H)、2.50 (m, 3H)、2.15 (s, 4H)、1.91 (s, 1H)、1.76 (m, 2H)、1.46 (m, 1H)、0.99 (m, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}$ に関するMS (EI): 565 (MH^+)。

10

【0651】

8-アザビシクロ [3.2.1] オクタ-3-イルメチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.46 (m, 2H)、7.32 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.16 (t, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.16 (d, 2H)、3.47 (s, 2H)、2.05 (m, 1H)、1.92 (m, 2H)、1.83 (s, 3H)、1.77 (m, 1H)、1.67 (d, 1H)、1.42 (d, 1H); $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}$ に関するMS (EI): 577 (MH^+)。

20

【0652】

4-(ジエチルアミノ)ブター-2-イン-1-イル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.62 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.31 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.93 (d, 1H)、4.83 (s, 2H)、3.40 (s, 4H)、2.43 (q, 3H)、1.90 (s, 1H)、0.94 (t, 5H); $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{FCl}$ に関するMS (EI): 576 (MH^+)。

30

【0653】

2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.90 (t, 1H)、7.64-7.77 (m, 3H)、7.51 (m, 2H)、7.19-7.35 (m, 3H)、6.96 (t, 1H)、4.27 (q, 2H)、3.46 (m, 5H)、2.22 (q, 1H)、1.92 (m, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{FCl}$ に関するMS (EI): 565 (MH^+)。

40

2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 7.86 (d, 1H)、7.56-7.68 (m, 2H)、7.47 (m, 2H)、7.31 (d, 2H)、7.24 (d, 1H)、7

50

. 17 (t, 1H)、6.93 (d, 1H)、4.25 (t, 2H)、3.68 (t, 2H)、2.61 (s, 3H)、1.88 (s, 1H); $C_{28}H_{21}N_5O_6FCI$ に関するMS (EI): 577 (MH^+)。

【0654】

シクロブチルメチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): 7.85 (d, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.59-7.66 (m, 2H)、7.46 (m, 2H)、7.29 (m, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.15 (t, 1H)、6.89 (d, 1H)、4.11 (d, 2H)、3.40 (d, 1H)、3.30 (d, 1H)、2.60 (m, 1H)、1.73-1.89 (m, 4H); $C_{27}H_{22}N_4O_4FCI$ に関するMS (EI): 521 (MH^+)。

10

【0655】

2, 2, 2-トリフルオロエチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: $C_{24}H_{15}N_4O_4F_4CI$ に関するMS (EI): 534 (MH^+)。

【0656】

エチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.62 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.44 (m, 2H)、7.33 (t, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、7.16 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.20 (dd, 2H)、1.25 (t, 1H); $C_{24}H_{18}ClFN_4O_4$ に関するMS (EI): 481 (MH^+)。

20

【0657】

2-フルオロエチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.72 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.49 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.33 (t, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.73 (dd, 1H)、4.61 (dd, 1H)、4.43 (dd, 1H)、4.36 (dd, 1H); $C_{24}H_{17}ClF_2N_4O_4$ に関するMS (EI): 481 (MH^+)。

30

【0658】

実施例23: メチル (5-{[2-({[(フェニルメチル) オキシ] カルボニル} アミノ) フェニル] カルボニル} -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート: [5-(2-ベンジルカルバノイル-ベンゾイル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル (21.4g、49.8mmol) のテトラヒドロフラン (150mL) 溶液を、氷浴中で冷却した。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (33g、150mmol) を加えた。次にこれに、N, N-ジメチルアミノピリジン (6.1g、50mmol) およびHunig塩基 (8.7mL、50mmol) のテトラヒドロフラン (80mL) 溶液を滴下により加えた。溶液を0°Cで40分間攪拌してから、破碎氷および1N塩酸 (2:1) に注ぐことによりクエンチした。この混合物を、分配してジエチルエーテル (200mL) を用いて抽出した。有機部分を、水、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン類) により精製した。単離された生成物を減圧濃縮すると、25g、40mmol (80%) の無色油

40

50

が得られ、これを酢酸エチル（150 mL）で希釈した。この溶液に触媒量のパラジウム炭素（湿性5%）を加え、溶液を1気圧の水素ガス下、室温で18時間攪拌した。溶液をセライトを通してろ過し、減圧濃縮すると24 g、39 mmol（95%）の淡黄色油が得られ、これをジクロロメタン（150 mL）に希釈し、0°Cに冷却した。この溶液に、ピリジン（3.6 mL、39 mmol）を加え、次いでフッ化シアヌル酸（6.6 g、49 mmol）を滴下により加えた。溶液を周囲温度で3時間攪拌してから、水（25 mL）を加えてクエンチした。この混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ジクロロメタン（2×50 mL）で洗浄した。ろ液を分配し、有機部分を、氷冷0.5 N塩酸、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルプラグカラムを通してろ過した。生成物を単離し、減圧濃縮すると16.9 g、31 mmol（3ステップで62%）の白色固体が得られ、これ（500 mg、0.92 mmol）を、ジクロロメタン（10 mL）に溶解した。アジ化ナトリウム（600 mg、9.23 mmol）をこの溶液に加えてから、周囲温度で15時間攪拌した。この混合物を水と酢酸エチルとに分配した。水性部分を、酢酸エチルで2回抽出した。有機部分を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると520 mg、0.92 mmol（100%）の白色固体が得られ、これ（120 mg、0.212 mmol）をトルエン（3 mL）に溶解した。ベンジルアルコール（190 μl、1.85 mmol）をこの溶液に加え、溶液を105°Cで4時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。有機部分を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色油が得られ、これをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン類中20~40%酢酸エチル）により精製した。生成物を単離し、減圧濃縮すると300 mg、0.46 mmol（50%）の無色固体が得られ、次にこれ（40 mg、0.06 mmol）をジクロロメタン（1 mL）に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸（100 μl）を加え、溶液を室温で30分間攪拌してから、飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンとに分配した。有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ブラインで洗浄し、ろ過し、減圧濃縮すると白色固体が得られ、これを酢酸エチル／ヘキサン類から再結晶した。固体を減圧ろ過により採取して6 mg、0.01 mmol（22%）のメチル（5-〔〔2-（〔（フェニルメチル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）フェニル〕カルボニル〕-1H-ベンズイミダゾール-2-イル）カルバメートを白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）：9.67（s, 1H）、7.79（br s, 1H）、7.65-7.62（m, 1H）、7.58-7.54（m, 1H）、7.50-7.43（m, 3H）、7.30-7.26（m, 4H）、7.20-7.17（m, 2H）、4.97（s, 2H）、3.77（s, 3H）；C₂₄H₂₀N₄O₅に関するMS（EI）：445（MH⁺）。

【0659】

実施例24：メチル〔5-〔〔2-〔〔（フェニルアミノ）カルボニル〕アミノ〕フェニル〕カルボニル〕-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕カルバメート：〔5-（2-ベンジルカルバノイル-ベンゾイル）-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕-カルバミン酸メチルエステル（21.4 g、49.8 mmol）のテトラヒドロフラン（150 mL）溶液を、氷浴中で冷却した。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（33 g、150 mmol）を加えた。次にこれに、N,N-ジメチルアミノピリジン（6.1 g、50 mmol）およびHunig塩基（8.7 mL、50 mmol）のテトラヒドロフラン（80 mL）溶液を滴下により加えた。溶液を0°Cで40分間攪拌してから、破碎氷および1 N塩酸（2：1）に注ぐことによりクエンチした。この混合物を、分配してジエチルエーテル（200 mL）を用いて抽出した。有機部分を、水、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン類）により精製した。単離された生成物を減圧濃縮すると、25 g、40 mmol（80%）の無色油が得られ、これを酢酸エチル（150 mL）で希釈した。この溶液に触媒量のパラジウム炭素（湿性5%）を加え、溶液を1気圧の水素ガス下、室温で18時間攪拌した。溶液をセライト

10

20

30

40

50

を通してろ過し、減圧濃縮すると24 g、39 mmol (95%)の淡黄色油が得られ、これをジクロロメタン(150 mL)に希釈し、0 °Cに冷却した。この溶液に、ピリジン(3.6 mL、39 mmol)を加え、次いでフッ化シアヌル酸(6.6 g、49 mmol)を滴下により加えた。溶液を周囲温度で3時間攪拌してから、水(25 mL)を加えてクエンチした。この混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ジクロロメタン(2×50 mL)で洗浄した。ろ液を分配し、有機部分を、氷冷0.5 N塩酸、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルプラグカラムを通してろ過した。生成物を単離し、減圧濃縮すると16.9 g、31 mmol (3ステップで62%)の白色固体が得られ、これ(500 mg、0.92 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(600 mg、9.23 mmol)をこの溶液に加えてから、周囲温度で15時間攪拌した。この混合物を水と酢酸エチルとに分配した。水性部分を、酢酸エチルで2回抽出した。有機部分を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると520 mg、0.92 mmol (100%)の白色固体が得られ、これ(120 mg、0.212 mmol)をトルエン(3 mL)に溶解した。アニリン(30 μl、0.32 mmol)をこの溶液に加え、溶液を105 °Cで4時間攪拌した。次いで溶液を室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。有機部分を、20%クエン酸水、ブライン、重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘキサン類中35%酢酸エチル)により精製した。生成物を単離し、減圧濃縮すると50 mg、0.07 mmolの黄色固体が得られ、これを直ちにジクロロメタン(2 mL)に溶解した。この溶液に、トリフルオロ酢酸(100 μl)を加え、溶液を室温で20分間攪拌してから、減圧濃縮すると黄色固体が得られ、逆相HPLC(アセトニトリル/水、0.1% TFA溶出液)により精製してトリフルオロ酢酸メチル {5-[2-{[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニル)カルボニル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 10.11 (s, 1H)、7.57-7.37 (m, 4H)、7.25-7.20 (m, 2H)、7.15-7.02 (m, 3H)、7.02 (d, 3H)、6.83-6.80 (m, 1H)、6.76-6.75 (m, 1H)、3.83 (s, 3H); C₂₃H₁₉N₅O₄に関するMS (EI): 430 (MH⁺)。

【0660】

実施例25:メチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート:2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸(10 g、35 mmol)のDMF(50 mL)溶液を、炭酸セシウム(23 g、70 mmol)に次いでヨードメタン(2.2 mL、35 mmol)で処理した。この混合物を室温で1時間攪拌後、50 mLの水を加えた。黄色沈殿物が形成された。該固体をろ過によって採取し、水で濯ぎ、減圧乾燥した。所望のメチル2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエートを、黄色固体(8.36 g、27.8 mmol、80%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 8.12 (br s, 2H)、8.10 (d, 1H)、7.78-7.75 (m, 2H)、7.70 (m, 1H)、7.48 (dd, 1H)、7.10 (d, 1H)、3.64 (s, 3H); C₁₅H₁₂N₂O₅に関するMS (EI): 323 (MNa⁺)。

【0661】

2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(8.36 g、27.8 mmol)のTHF(100 mL)およびメタノール(30 mL)溶液に、0 °Cで水素化ホウ素ナトリウム(3.0 g、79 mmol)を加えた。この混合物を、40分間攪拌してから、未反応の水素化物を、10%クエン酸水でクエンチした。有機溶媒を減圧留去した。橙色固体を、生じた水性混合物から沈殿した。この固体を、ろ過によって採取し、水で濯ぎ、エーテルで粉碎し、減圧乾燥した。所望の3-(4-アミノ-3-ニ

トロフェニル) - 2 - ベンゾフラン - 1 (3H) - オンを、明橙色固体 (5.23 g、19.4 mmol、69% 収率) として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.03 (d, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.76 (t, 1H)、7.65 - 7.60 (m, 3H)、7.45 (d, 1H)、7.11 (dd, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.66 (s, 1H) ; C₁₄H₁₀N₂O₄ に関するMS (EI) : 303 (MNa⁺)。

【0662】

3 - (4 - アミノ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - ベンゾフラン - 1 (3H) - オン (1.0 g、3.7 mmol) のNMP (6 mL) 溶液に、塩酸 3 - エチル - 2 - フルオロアニリン (1.9 g、11.1 mmol) を加えた。混合物を150 °Cに2.25時間加熱してから、さらに45分間温度を170 °Cに上げた。室温まで冷却後、水とブライントを加え、生じた水性混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、シリカゲル上に予め吸収させた。残渣を、60%ヘキサン類および40%酢酸エチルでカラムを通して溶出させた。生成物含有フラクションを合わせて濃縮した。生じた褐色粘着性フィルムは純粋ではなかった。この物質を酢酸に溶解し、この溶液に塩化スズ (II) 二水和物 (4.2 g、18.5 mmol) を加えた。次にこの混合物を80 °Cに1.5時間加熱した。室温に冷却後、酢酸を減圧留去した。残渣を、最少量の酢酸エチルで500 - mLエルレンマイヤーフラスコに移した。次に生じた懸濁液を、およそ200 mLのエーテルで希釈してから、フラスコを氷浴に入れた。激しく攪拌された混合物に、50%水酸化ナトリウム水 (20 mL) を加え、淡黄色固体が形成された。セライトおよび硫酸ナトリウムを加えて沈殿物を吸着させて混合物を乾燥した。固体をろ過によって除き、熱酢酸エチルで2回濯いだ。有機ろ液を合わせて濃縮した。粗製残渣を酢酸 (10 mL) に溶解し、1, 3 - ビス (メトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオプソイド尿素 (565 mg、2.7 mmol) により80 °Cで25分間処理した。室温に冷却後、酢酸を減圧留去した。残渣をHPLCにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、十分に飽和重炭酸ナトリウムを加えてpH > 7にした。有機溶媒を減圧留去し、生じた水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を最少量の酢酸エチルに溶かし、1当量の塩酸 (ジオキサン中4N) を加えた。白色沈殿物が形成され、ろ過により採取した。この物質を減圧乾燥すると塩酸メチル {5 - [2 - (3 - エチル - 2 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} カルバメート (202 mg、0.46 mmol) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 7.90 (d, 1H)、7.66 - 7.57 (m, 3H)、7.67 - 7.54 (m, 3H)、7.41 (m, 1H)、7.31 - 7.26 (m, 3H)、7.21 (t, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.50 (s, 1H)、4.56 (s, 1H)、3.73 (s, 3H) ; C₂₅H₁₇FN₄O₃ に関するMS (EI) : 441 (MH⁺)。

【0663】

同一または類似の合成法を用いておおよそ／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

メチル {5 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.07 (m, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.67 - 7.54 (m, 3H)、7.33 - 7.26 (m, 5H)、7.01 (br d, 1H)、6.71 (s, 1H)、3.73 (s, 3H) ; C₂₃H₁₇BrN₄O₃ に関するMS (EI) : 477、479 (MH⁺)。

【0664】

実施例 26 : 2 - (ジエチルアミノ) エチル {5 - [2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} カルバメート : 4 - ニトロフェニル

クロロホルメート (1.90 g、9.42 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液に、0 °C で N, N-ジエチルエタノールアミン (1.20 mL、8.97 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 希釈溶液を加えた。反応混合物を直ちに室温に温めて 12 時間攪拌した。白色沈殿物をろ過により採取し、ジエチルエーテルで洗浄してから減圧乾燥すると塩酸 2- (ジエチルアミノ) エチル-4-ニトロフェニルカーボネート (2.3 g、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.28 (d, 2H)、7.43 (d, 2H)、4.86-4.83 (d, 2H)、3.49-3.43 (m, 2H)、3.31-3.15 (br m, 4H)、1.45 (t, 6H) ; C₁₃H₁₈N₂O₅ に関する MS (EI) : 283 (MH⁺)。

【0665】

塩酸 2- (ジエチルアミノ) エチル-4-ニトロフェニルカーボネート (275 mg、0.862 mmol) および硫酸 2-メチル-2-チオプロシド尿素 (120 mg、0.862 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (365 μL、2.58 mmol) を室温に加えた。反応混合物を、50 °C に加熱し、16 時間攪拌し、その時点で減圧濃縮した。残渣を、塩酸 (0.5 M、5 mL) で溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を、pH 7 に達するまで重炭酸ナトリウム粉末で塩基性にし、クロロホルムを加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると 2- (ジエチルアミノ) エチル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (102 mg、50%) を黄色油として得た。C₉H₁₉N₃O₂S に関する MS (EI) : 234 (MH⁺)。

【0666】

2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -3- (3, 4-ジアミノフェニル) -3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (100 mg、0.26 mmol) および 2- (ジエチルアミノ) エチル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート (102 mg、0.437 mmol) の酢酸 (2.0 mL) 溶液を、80 °C に加熱し、25 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分配した。有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製すると 2- (ジエチルアミノ) エチル {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩 (29 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.85 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.67-7.58 (m, 2H)、7.49-7.45 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.15 (t, 1H)、6.90 (d, 1H)、4.16 (t, 2H)、2.66-2.62 (m, 4H)、2.46 (t, 2H)、1.85 (s, 1H)、0.93 (t, 6H) ; C₂₈H₂₇ClFN₅O₄ に関する MS (EI) : 574 (MNa⁺)。

【0667】

同一または類似の合成法を用いておよび／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

2-ピペリジン-1-イルエチル {5- [2- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.82 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.60-7.55 (m, 2H)、7.46-7.42 (m, 4H)、7.24 (t, 2H)、7.08 (t, 2H)、6.93 (d, 1H)、4.21 (t, 2H)、2.45-2.37 (m, 6H)、1.87 (s, 3H)、1.46-1.44 (m, 6H)、1.34 (br m, 2H) ; C₂₉H₂₈FN₅O₄ に関する MS (EI) : 530 (MH⁺)。

【0668】

2- (ジエチルアミノ) エチル {5- [2- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -

10

20

30

40

50

1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.85 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.67-7.58 (m, 2H)、7.49-7.45 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.23 (d, 1H)、7.15 (t, 1H)、6.90 (d, 1H)、4.16 (t, 2H)、2.66-2.62 (m, 4H)、2.46 (t, 2H)、1.85 (s, 1H)、0.93 (t, 6H); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 574 (MNa^+)。

【0669】

2-ピペリジン-1-イルエチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.81 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.61-7.54 (m, 2H)、7.44-7.38 (m, 2H)、7.27-7.22 (m, 2H)、7.19 (d, 1H)、7.11 (t, 1H)、6.85 (d, 1H)、4.17 (t, 2H)、2.49 (t, 2H)、2.33 (br m, 4H)、1.83 (s, 1H)、1.42-1.39 (m, 4H)、1.29 (br m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 586 (MNa^+)。

【0670】

2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.69-7.60 (m, 2H)、7.55-7.52 (m, 2H)、7.47-7.46 (m, 5H)、7.35 (t, 1H)、7.29-7.18 (m, 2H)、7.20 (t, 1H)、6.99 (d, 1H)、4.52 (br s, 2H)、4.39 (br s, 2H)、3.45 (br s, 2H)、2.75 (s, 3H); $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ に関するMS (EI): 600 (MH^+)。

【0671】

2-(ジメチルアミノ)エチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.87 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.44 (broad s, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.23 (t, 2H)、2.55 (t, 2H)、2.21 (s, 6H); $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{ClF}$ に関するMS (EI): 524 (MH^+)。

【0672】

2-モルホリン-4-イルエチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 7.88 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.64 (m, 2H)、7.50 (m, 2H)、7.26-7.36 (m, 3H)、7.17 (m, 1H)、7.01 (m, 1H)、4.49 (t, 1H)、4.44 (t, 1H)、4.33 (t, 1H)、3.71-3.97 (m, 3H)、3.20-3.48 (m, 6H); $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{FCl}$ に関するMS (EI): 566 (MH^+)。

【0673】

2-ピペリジン-1-イルエチル {6-[2-(3-ブロモフェニル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): 11.56 (

10

20

30

40

50

s, 1H)、8.07 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.55 (t, 1H)、7.27 (m, 4H)、6.95 (d, 1H)、6.69 (s, 1H)、4.23 (t, 2H)、3.35 (s, 2H)、2.54 (t, 1H)、2.38 (br. s, 1H)、1.46 (m, 4H)、1.35 (m, 1H); $C_{29}H_{28}BrN_5O_3$ に関するMS (EI): 575 (MH^+)。

【0674】

実施例27: メチル [6-({2-[(フェニルカルボニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] カルバメート: [5-(2-ベンジルカルバノイル-ベンゾイル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] -カルバミン酸メチルエステル (21.4 g, 49.8 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を、氷浴中で冷却した。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (33 g, 150 mmol) を加えた。次にこれに、N, N-ジメチルアミノピリジン (6.1 g, 50 mmol) および Hunig 塩基 (8.7 mL, 50 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液を滴下により加えた。溶液を 0 °C で 40 分間攪拌してから、破砕氷および 1 N 塩酸 (2:1) に注ぐことによりクエンチした。この混合物を、分配してジエチルエーテル (200 mL) を用いて抽出した。有機部分を、水、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン類) により精製した。単離された生成物を減圧濃縮すると、25 g, 40 mmol (80%) の無色油が得られ、これを酢酸エチル (150 mL) で希釈した。この溶液に触媒量のパラジウム-炭素 (湿性 5%) を加え、溶液を 1 気圧の水素ガス下、室温で 18 時間攪拌した。溶液をセライトを通してろ過し、減圧濃縮すると 24 g, 39 mmol (95%) の淡黄色油が得られ、これをジクロロメタン (150 mL) に希釈し、0 °C に冷却した。この溶液に、ピリジン (3.6 mL, 39 mmol) を加え、次いでフッ化シアヌル酸 (6.6 g, 49 mmol) を滴下により加えた。溶液を周囲温度で 3 時間攪拌してから、水 (25 mL) を加えてクエンチした。この混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。混合物をセライトを通してろ過し、ジクロロメタン (2 × 50 mL) で洗浄した。ろ液を分配し、有機部分を、氷冷 0.5 N 塩酸、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルプラグカラムを通してろ過した。生成物を単離し、減圧濃縮すると 16.9 g, 31 mmol (3ステップで 62%) の白色固体が得られ、白色固体のうちの 500 mg, 0.92 mmol を、ジクロロメタン (15 mL) に溶解した。アジ化ナトリウム (600 mg, 9.23 mmol) をこの溶液に加えた。この混合物を室温で 15 時間攪拌してから、水と酢酸エチルとに分配した。水性部分を、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機部分を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると 520 mg, 0.92 mmol (100%) の白色固体が得られ、これをトルエン (10 mL) に溶解した。ベンジルアルコール (190 μl, 1.84 mmol) をこの溶液に加えた。この溶液を 105 °C で 4 時間攪拌してから、溶液を室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。有機部分を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮すると黄色油が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン類中 20~40% 酢酸エチル) により精製した。生成物を採取して 300 mg, 0.47 mmol (50%) の無色油が得られ、酢酸エチル (5 mL) で希釈した。この溶液に、パラジウム (湿性活性炭に対して 5 重量% (乾燥基剤)) を加え、溶液を、水素ガス充填バルーン (1 気圧) 下、室温で 3 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して 194 mg, 0.38 mmol (95%) の明黄色固体を得た。この固体を 1, 2-ジクロロエタン (2 mL) に溶解した。この溶液に、塩化ベンゾイル (7 μl, 0.06 mmol) を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。この溶液にトリフルオロ酢酸 (300 μl) を加え、溶液を室温でさらに 30 分間攪拌した。次に溶液を減圧濃縮すると橙色残渣が得られ、これを逆相 HPLC (アセトニトリル/水, 0.1% TFA 溶出液) により精製した。生成物を採取して 20.2 mg, 0.04 mmol (5ステップで 4%) のトリフルオロ酢酸メチル [6-({2-[(フェニルカルボニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -1H-ベンズイミダ

10

20

30

40

50

ゾール-2-イル]カルバメートを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 10.68 (s, 1H)、7.88-7.86 (m, 2H)、7.70 (d, 2H)、7.66-7.58 (m, 2H)、7.55-7.48 (m, 3H)、7.46-7.42 (m, 2H)、7.35-7.31 (m, 1H)、3.80 (s, 3H) ; C₂₃H₁₈N₄O₄に関するMS (EI) : 414 (MH⁺)。

【0675】

実施例28: メチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}カルバメート: 3,6-ジフルオロフタル酸無水物 (3.0 g、16.00 mmol) の1,1,2,2-テトラクロロエタン (30 mL) 溶液に、クロロベンゼン (2.0 mL、18.00 mmol) を加え、次いで塩化アルミニウム (4.40 g、33.00 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で120分間攪拌し、次いで60°Cでさらに90分間攪拌した。これを室温に冷却し、氷水 (300 mL) に注ぎ、1M塩酸で希釈した。水性スラリーを、酢酸エチル (300 mL) で抽出し、有機層を水 (70 mL)、ブライン (70 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、粗製物が得られ、これをヘキサンの添加による酢酸エチルから結晶化した。生成物をろ過により採取し、減圧乾燥すると2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3,6-ジフルオロ安息香酸 (3.52 g、73%収率) を得た。¹HMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.77 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.53-7.34 (m, 2H)。C₁₄H₇ClF₂O₃に関するMS (EI) : 281 (M-H₂O)。

【0676】

2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3,6-ジフルオロ安息香酸 (3.20 g、11.00 mmol) を、濃硫酸 (15 mL) 中加熱しながら溶解し、0°Cに冷却した。濃硫酸 (3.0 mL) 中、発煙硝酸 (0.5 mL、11.00 mmol) 溶液を、滴下により加え、反応混合物を0°Cで60分間攪拌した。これを破碎氷に注いだ。生成物が沈殿した。これをろ過により採取してから、酢酸エチル (100 mL) に溶解し; 水 (2×40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、粗製物が得られ、これをヘキサンで粉砕した。結晶性生成物をろ過により採取して2-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3,6-ジフルオロ安息香酸 (2.73 g、74%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.28 (s, 1H)、7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.53-7.42 (m, 2H) ; C₁₄H₇ClF₂NO₅に関するMS (EI) : 341 (M⁻)。

【0677】

2-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル)カルボニル]-3,6-ジフルオロ安息香酸 (7.0 g、22.00 mmol) の無水ジクロロエタン (40 mL) 溶液に、0°Cでピリジン (1.70 mL、22.00 mmol) を加え、次いでフッ化シアヌル酸 (1.90 mL、24.20 mmol) を加えた。反応混合物を0°Cで120分間攪拌した。水 (35 mL) を反応混合物に加え、0°Cで10分間攪拌した。生じたスラリーを、セライトパッドを通してろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を、水と分配し、有機層を水洗した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により結晶性生成物を得た。これをろ過により採取し、減圧乾燥すると3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,4,7-トリフルオロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (5.77 g、82%収率) を得た。C₁₄H₅ClF₃NO₄に関するMS (EI) : 342 (M⁻)。

【0678】

3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,4,7-トリフルオロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (2.70 g、7.85 mmol) の1,2-ジクロロエタン (30.0 mL) 溶液に、2-フルオロ-3-アルキンアニリン (1.11 g、8.25 m

10

20

30

40

50

mol)を加え、次いでN,N-ジメチルアニリン(1.20 mL、9.42 mmol)を添加した。反応混合物を、75 °Cで15時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(350 mL)に溶解した。1 M塩酸(2×100 mL)、水(3×100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、半固体残渣が得られ、これをヘキサンの添加によるジエチルエーテルから結晶化した。生成物をろ過により採取し、減圧乾燥すると3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(2.47 g、68%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 8.01 (s, 1H)、7.60 (s, 2H)、7.51–7.42 (m, 3H)、7.32 (t, J=6.4 Hz, 1H)、7.15 (t, J=8 Hz, 1H)、3.80 (s, 1H); C₂₂H₁₀ClF₃N₂O₄に関するMS(EI): 459 (MH⁺)

10

【0679】

3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(2.45 g、5.34 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0 mL)溶液に、アジ化ナトリウム(1.05 g、16.0 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで20時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注いだ。沈殿物が形成し、これをろ過により採取した。これを水洗し、減圧乾燥して3-(4-アジド-3-ニトロフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(1.87 g、75%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 8.00 (d, J=2 Hz, 1H)、7.64 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H)、7.47–7.41 (m, 4H)、7.35 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.14 (t, J=8 Hz, 1H)、3.80 (s, 1H); C₂₂H₁₀F₃N₅O₄に関するMS(EI): 464 (M⁻)

20

【0680】

テトラヒドロフラン-水(1:1、30.0 mL)の混液中、3-(4-アジド-3-ニトロフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(1.50 mg、3.20 mmol)の溶液に、ギ酸アンモニウム(2.0 g、32.0 mmol)を加え、次いで鉄(1.45 g、26.0 mmol)を添加した。混合物を加熱還流し、180分間攪拌した。これを室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。生じたスラリーを、セライトパッドを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。これを、水と分配し、有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により油性生成物を得た。これをヘキサンの添加によるジエチルエーテルから結晶化した。生成物をろ過により採取し、減圧乾燥すると3-(3,4-ジアミノフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(1.16 g、88%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 7.57 (s, 1H)、7.42–7.23 (m, 3H)、7.16 (m, 2H)、6.75 (s, 1H)、6.61–6.57 (m, 1H)、3.78 (d, J=8.4 Hz, 1H); C₂₂H₁₄F₃N₃O₂に関するMS(EI): 408 (M⁻)

30

40

【0681】

3-(3,4-ジアミノフェニル)-2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(1.15 g、2.80 mmol)および1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイド尿素(0.58 g、2.80 mmol)の氷酢酸(15.0 mL)溶液を、80 °Cに30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注いだ

50

。2 M水酸化ナトリウム水の添加により pH 8 に調整した。沈殿生成物を、酢酸エチル (350 mL) により抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により粗製物を得た。これを、逆相分取 HPLC (CH₃CN / 25 mM 酢酸アンモニウム水) により精製した。フラクションを集め、溶媒を濃縮した。残渣を酢酸エチルで分配した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、非晶質残渣が得られ、これをアセトニトリル-水 (35.0 mL) の混液から凍結乾燥するとメチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4, 7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート (1.15 g、83% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.79 (s, 1H)、7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.43-7.36 (m, 4H)、7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.78 (s, 1H) ; C₂₅H₁₅F₃N₄O₄ に関する MS (EI) : 493 (MH⁺)。

【0682】

同一または類似の合成法を用いておよび／または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した：

塩酸メチル {6-[4, 7-ジクロロ-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.03-8.02 (b, 1H)、7.71 (s, 2H)、7.53-7.49 (m, 1H)、7.38-7.36 (d, 1H)、7.22-7.15 (m, 3H)、3.78 (s, 3H) ; C₂₃H₁₄Cl₃FN₄O₄ に関する MS (EI) : 535 (MH⁺)。

【0683】

塩酸メチル {6-[2-(3-ブロモフェニル)-4, 7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.29 (s, 0.8H) c l o s e、7.88 (s, 0.2H) o p e n、7.78-7.76 (m, 1H)、7.70-7.60 (m, 1H)、7.53-7.20 (m, 7H)、3.82 (s, 2.4H) c l o s e、3.78 (s, 0.6H) o p e n ; C₂₃H₁₅BrF₂N₄O₄ に関する MS (EI) : 529 (MH⁺)。

【0684】

メチル {6-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4, 7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 10.28 (s, 0.3H) o p e n、7.88-7.83 (m, 1H)、7.65-7.57 (m, 3H)、7.37-7.19 (m, 2.4H)、7.15-7.07 (m, 1H)、6.90-6.82 (m, 1H)、5.99-5.97 (b, 0.3H) o p e n、3.78 (s, 0.9H) o p e n、3.73 (s, 2.1H) c l o s e、2.10 (s, 0.9H) o p e n、1.45 (s, 2.1H) c l o s e ; C₂₄H₁₇ClF₂N₄O₄ に関する MS (EI) : 499 (MH⁺)。

【0685】

塩酸メチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.22-8.20 (b, 1H)、7.77-7.75 (d, 1H)、7.72-7.68 (m, 1H)、7.64-7.62 (b, 1H)、7.53-7.44 (m, 3H)、7.32-7.29 (dd, 1H)、7.20-7.16 (dd, 2H)、3.81 (s, 3H) ; C₂₃H₁₅ClF₂N₄O₄ に関する MS (EI) : 485 (

10

20

30

40

50

MH⁺)。

【0686】

メチル {6-[2-(3-ブロモフェニル)-5,6-ジクロロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート、トリフルオロ酢酸塩: C₂₃H₁₅N₄O₄Cl₂Br に関するMS(EI): 563(MH⁺)。

【0687】

メチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 7.94(s, 1H)、7.75(d, 1H)、7.67-7.72(m, 1H)、7.43-7.50(m, 4H)、7.32(t, 1H)、7.25(d, 1H)、7.14(t, 1H)、6.94(d, 1H)、4.51(s, 1H)、3.73(s, 3H); C₂₅H₁₆N₄O₄F₂ に関するMS(EI): 475(MH⁺)。

【0688】

メチル {5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート: ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 11.64(broad s, 1H)、7.54(s, 2H)、7.46-7.62(m, 2H)、7.16-7.26(m, 2H)、7.07(d, 1H)、6.77(d, 1H)、3.77(s, 0.6H) open、3.72(s, 2.4H) close、3.35(s, 3H); C₂₄H₁₈N₄O₄FCI に関するMS(EI): 481(MH⁺)。

【0689】

メチル {6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート。 ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 11.60(br. s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.63(m, 1H) open、7.53(m, 4H)、7.38(t, 1H) open、7.25(m, 2H)、7.17(m, 1H)、7.14(t, 1H) open、6.97(d, 1H)、3.77(s, 3H) open、3.73(s, 3H) close; C₂₃H₁₄ClF₃N₄O₄ に関するMS(EI): 503(MH⁺)。

【0690】

実施例29: 5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン: 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(100mg、0.26mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(63mg、0.39mmol)を室温で加えた。反応混合物を、2時間攪拌し、その時点で溶媒を蒸発させた。残渣を逆相HPLCにより精製すると、5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン(34mg)を得た。 ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 10.63(s, 1H)、10.52(s, 1H)、7.84(d, 1H)、7.72(d, 1H)、7.68-7.58(m, 2H)、7.50(dt, 1H)、7.31-7.29(m, 2H)、7.19(t, 1H)、6.84-6.77(m, 3H); C₂₁H₁₃ClFN₃O₃ に関するMS(EI): 408(MH⁺)。

【0691】

実施例30: メチル {6-[1-(3-ブロモフェニル)-5-オキソピロリジン-2

10

20

30

40

50

ーイル]ー1Hーベンズイミダゾールー2ーイル}カルバメート：3，4ージニトロベンズアルデヒド（634.5mg、3.24mmol）をジクロロメタン（20mL）に溶かし、生じた溶液を、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。[(1ーエトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン（0.85mL、4.21mmol）をシリンジにより加え、次いで四塩化チタン（0.4mL、3.56mmol）を添加し、生じた混合物を、12時間かけてゆっくりと室温まで温めてからさらに3日間攪拌した。溶液を水に分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮に続いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（1：1から3：1酢酸エチル：ヘキサン溶出液）を用いる残渣の精製により、極性の低いフラクション、エチル4ークロロー4ー（3，4ージニトロフェニル）ブタノエート（379mg、37%収率）を非晶質残渣として、また5ー（3，4ージニトロフェニル）ジヒドロフランー2（3H）ーオンをより極性のあるフラクション（338mg、41%収率）として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：7.98（d，1H）、7.96（d，1H）、7.80（dd，1H）、5.11（dd，1H）、4.15（q，2H）、2.66ー2.50（m，2H）、2.42ー2.28（m，2H）、1.27（tr，3H）。

【0692】

エチル4ークロロー4ー（3，4ージニトロフェニル）ブタノン（366.3mg、1.2mmol）、3ーブロモアニリン（220mg、1.3mmol）およびN，Nージメチルアセトアミド（0.3mL）を合わせて、窒素雰囲気下で120℃に17時間かけて加熱した。次に混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、水、ブラインでさらに2回洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮に続いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（100%酢酸エチル溶出液）による残渣の精製により、1ー（3ーブロモフェニル）ー5ー（3，4ージニトロフェニル）ピロリジンー2ーオン（132mg、28%収率）を非晶質残渣として得た。このように得られた物質は、副産物として種々の量の5ー（3，4ージニトロフェニル）ジヒドロフランー2（3H）ーオンが混入しており、さらに精製することなく次に進めた。C₁₆H₁₂N₃O₅Brに関するMS（EI）：407（MH⁺）。

【0693】

1ー（3ーブロモフェニル）ー5ー（3，4ージニトロフェニル）ピロリジンー2ーオン（132mg、0.33mmol）を酢酸（5.0mL）に溶かし、生じた溶液を50℃に温め、次いで塩化スズ（II）二水和物（368mg、1.65mmol）を添加した。50℃で1時間後、塩化スズ（II）二水和物の第二のアリコートを加え、加熱をさらに3時間続けた。生じた溶液を濃縮し、残渣を、酢酸エチルと1M水酸化ナトリウム水溶液とに分配した。有機層を、生じた乳濁液から分離させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液溶液に次いでブラインでさらに洗浄した。次に溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（100%酢酸エチル溶出液）により精製して1ー（3ーブロモフェニル）ー5ー（3，4ーアミノフェニル）ピロリジンー2ーオン（16.4mg、15%収率）を非晶質残渣として獲た。C₁₆H₁₆N₃O₃Brに関するMS（EI）：347（MH⁺）。

【0694】

1ー（3ーブロモフェニル）ー5ー（3，4ーアミノフェニル）ピロリジンー2ーオン（16.4mg、0.05mmol）を酢酸（1.0mL）に溶かし、次いで1，3ービス（メトキシカルボニル）ー2ーメチルー2ーチオプソイド尿素（14.5mg、0.07mmol）を添加し、混合物を80℃に1時間加熱した。次に溶液を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液溶液と酢酸エチルとに分配した。有機層を、ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（100%酢酸エチル溶出液）により精製してメチル{6ー[1ー（3ーブロモフェニル）ー5ーオキソピロリジンー2ーイル]ー1Hーベンズイミダゾールー2ーイル}カルバメート（12.9mg、64%収率）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz、d₆ーDMSO）：7.82（s，1H）、7.36ー7.

10

20

30

40

50

3.0 (m, 2H)、7.27 (s, 1H)、7.22–7.16 (m, 2H)、7.00 (d, 1H)、5.53 (tr, 1H)、3.73 (s, 3H)、2.70–2.50 (m, 4H)。C₁₉H₁₇N₄O₃Brに関するMS (EI) : 430 (MH⁺)。

【0695】

実施例31：メチル（{6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アミノ）（オキソ）アセテート：ジクロロメタン（50 mL）およびピリジン（1.76 mL、21.60 mmol）中、硫酸2-メチル-2-チオプソイド尿素（1.50 g、10.80 mmol）の懸濁液に、0 °Cでメチルクロロオキソアセテート（1.0 mL、10.80 mmol）のジクロロメタン（10.0 mL）溶液を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。酢酸エチル（150 mL）を混合物に加え、1 M塩酸およびブラインで洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮に続いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル4：3から3：2溶出液）による粗製物の精製により、メチル{[(1Z)-{(メチルオキシ）（オキソ）アセチル} アミノ}（メチルチオ）メチリデン} アミノ}（オキソ）アセテート（0.87 g、31%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：12.48 (br. s, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)；C₈H₁₀N₂O₆Sに関するMS (EI) : 263 (MH⁺)。

【0696】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3, 4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン（0.10 g、0.26 mmol）およびメチル{[(1Z)-{(メチルオキシ）（オキソ）アセチル} アミノ}（メチルチオ）メチリデン} アミノ}（オキソ）アセテート（67 mg、0.26 mmol）のn-ブタノール（2.0 mL）溶液を、80 °Cに5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。生じた粗製物を、逆相分取HPLC（CH₃CN／25 mM酢酸アンモニウム水）により精製した。フラクションを集め、溶媒を濃縮した。水性残渣を酢酸エチルで分配した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮により、油性残渣が得られ、これをアセトニトリル-水（5.0 mL）の混液から凍結乾燥するとメチル（{6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} アミノ）（オキソ）アセテート（48 mg、38%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：11.86 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.53 (t, 1H)、7.33 (t, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.20 (t, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、3.57 (s, 3H)；¹³C NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：67.0、92.5、110.0、113.8、114.1、115.7、120.8、121.4、123.9、125.3、125.6、126.0、126.2、129.5、129.8、130.5、130.7、134.3、134.8、150.3、155.7、155.8、163.5、166.2；C₂₄H₁₆ClFN₄O₄に関するMS (EI) : 436 (M-CO₂CH₃)。

【0697】

実施例32：2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン：2-アミノチアゾール（630 mg、6.29 mmol）のアセトン（30 mL）溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート（845 μL、6.29 mmol）を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を加熱して緩やかに6.5時間還流し、その時点で室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル（50 mL）を加え、黄色沈殿物をろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を10%水酸化ナトリウム（50 mL）に溶かした。不均一性反応混合物を加熱して緩やかに1時間還流

10

20

30

40

50

し、室温に冷却して16時間攪拌した。反応混合物に、pH7に達するまで6N塩酸を加えた。水層に水酸化アンモニウム水溶液(50mL)、次いで酢酸エチルを加えてから分離した。有機層を、ブラインで洗浄してから無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮するとN-1, 3-チアゾール-2-イルチオ尿素(717mg、71%)を淡黄色粉末として得た。次に該粉末をクロロホルム(50mL)に溶かし、この懸濁液にヨードメタン(281μL、4.50mmol)を加えた。反応混合物を、2時間加熱還流し、その時点で室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ(SiO₂、ヘキサン類/酢酸エチル)により精製するとメチルN-1, 3-チアゾール-2-イルイミドチオカルバメート(200mg、26%)を得た。C₅H₇N₃S₂に関するMS(EI): 174(MH⁺)。 10

【0698】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(30mg、0.078mmol)およびメチルN-1,3-チアゾール-2-イルイミドチオカルバメート(200mg、1.15mmol)の酢酸(1.5mL)溶液を、80°Cに加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分配した。有機層をブラインで洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製すると、2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩(6.6mg)を得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 8.02(d, 0.5H)、7.86(d, 1H)、7.73(s, 1H)、7.66-7.61(m, 3H)、7.52-7.47(m, 2H)、7.35-7.27(m, 4H)、7.21-7.15(m, 2H)、6.92(br s, 1H); C₂₄H₁₅ClFN₅O₂Sに関するMS(EI): 492(MH⁺)。 20

同一または類似の合成法を用いておよび/または別の試薬に代えて、本発明の以下の化合物を調製した:

3-(2-{[4,6-ビス(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン:¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 10.52(s, 1H)、7.89(d, 1H)、7.79(s, 1H)、7.65(m, 2H)、7.51(m, 2H)、7.34(m, 3H)、7.18(t, 1H) closed、7.12(t, 1H) open、6.99(d, 1H)、5.89(s, 1H) open、5.88(s, 1H) closed、3.95(s, 6H) open、3.94(s, 6H) closed; C₂₇H₂₀ClFN₆O₄に関するMS(EI): 547(MH⁺)。 30

【0699】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-{[4-メチル-6-(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン:¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 10.54(s, 1H)、7.88(d, 1H)、7.76(s, 1H)、7.66(m, 2H)、7.50(m, 2H)、7.33(m, 3H)、7.17(t, 1H)、6.96(d, 1H)、6.41(s, 1H) open、6.37(s, 1H) closed、3.94(s, 3H)、2.44(s, 3H) open、2.41(s, 3H) closed; C₂₇H₂₀ClFN₆O₃に関するMS(EI): 531(MH⁺)。 40

【0700】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン:¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 8.2 50

9 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.73–7.47 (m, 4H)、7.49 (t, 2H)、7.33–7.31 (m, 3H)、7.19–7.15 (m, 2H)、6.98 (s, 1H) ; $C_{26}H_{17}ClFN_5O_2$ に関するMS (EI) : 486 (MH^+)。

【0701】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8.59–8.58 (m, 2H)、7.87 (dd, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.66–7.61 (m, 2H)、7.48 (br m, 2H)、7.33–7.31 (m, 4H)、7.18–7.16 (m, 1H)、7.04–7.02 (m, 1H)、6.94 (br s, 1H) ; $C_{25}H_{16}ClFN_6O_2$ に関するMS (EI) : 487 (MH^+)。

10

【0702】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8.02 (d, 0.5H)、7.86 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.66–7.61 (m, 3H)、7.52–7.47 (m, 2H)、7.35–7.27 (m, 4H)、7.21–7.15 (m, 2H)、6.92 (br s, 1H) ; $C_{24}H_{15}ClFN_5O_2S$ に関するMS (EI) : 492 (MH^+)。

20

【0703】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8.57 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.69–7.60 (m, 3H)、7.49 (t, 1H)、7.32 (d, 2H)、7.17 (t, 1H)、6.95 (s, 1H) ; $C_{25}H_{16}ClFN_6O_2$ に関するMS (EI) : 487 (MH^+)。

【0704】

2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 12.17 (s, 1H)、11.18 (s, 1H)、8.62–8.57 (m, 2H)、7.87 (d, 1H)、7.69–7.59 (m, 3H)、7.43 (t, 2H)、7.41–7.34 (m, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.14 (t, 1H)、7.04 (t, 1H)、6.94 (br s, 1H)、4.49 (s, 1H) ; $C_{27}H_{17}FN_6O_2$ に関するMS (EI) : 477 (MH^+)。

30

【0705】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-{2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : $C_{25}H_{15}Cl_2FN_6O_2$ に関するMS (EI) : 521 (M^+)。

40

【0706】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-{2-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : 8.79–8.74 (m, 2H)、7.92–7.85 (m, 2H)、7.71–7.61 (m, 3H)、7.59–7.56 (m, 1H)、7.53–7.46 (m, 1H)、7.44–7.40 (m, 1H)、7.38–7.30 (m, 3H)、7.2

50

3-7. 17 (m, 1H)、7. 14-7. 09 (m, 1H) ; C₂₅H₁₅Cl₂FN₆O₂に関するMS (EI) : 521 (M⁺)。

【0707】

3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8. 60 (d, 2H)、7. 82 (d, 1H)、7. 57 (m, 5H)、7. 43 (s, 1H)、7. 28 (m, 3H)、7. 11 (t, 1H)、7. 04 (t, 1H)、6. 91 (d, 1H)、2. 20 (s, 3H) ; C₂₆H₂₀N₆O₂に関するMS (EI) : 449 (MH⁺)。

【0708】

2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8. 59 (m, 2H)、7. 87 (d, 1H)、7. 68 (m, 5H)、7. 50 (s, 1H)、7. 26 (m, 3H)、7. 10 (m, 1H)、7. 04 (m, 1H)、6. 75 (m, 1H) ; C₂₆H₁₉N₆O₂Clに関するMS (EI) : 483 (MH⁺)。

【0709】

3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8. 57 (broad s, 1H)、8. 24 (s, 1H)、8. 11 (s, 1H)、7. 83 (d, 1H)、7. 56 (m, 3H)、7. 43 (s, 1H)、7. 27 (m, 3H)、7. 11 (t, 1H)、7. 09 (broad s, 1H)、6. 92 (d, 1H)、6. 56 (s, open)、2. 15 (s, 3H) ; C₂₆H₂₀N₆O₂に関するMS (EI) : 449 (MH⁺)。

【0710】

2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8. 56 (broad s, 1H)、8. 24 (s, 1H)、8. 12 (d, 1H)、7. 87 (d, 1H)、7. 69 (m, 3H)、7. 50 (s, 1H)、7. 45 (m, 1H)、7. 03-7. 25 (m, 4H)、6. 75 (broad s, 1H)、6. 56 (s, open) ; C₂₆H₁₉N₆O₂Clに関するMS (EI) : 483 (MH⁺)。

【0711】

3-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 8. 62 (dd, 1H)、7. 83 (d, 1H)、7. 53-7. 62 (m, 5H)、7. 28 (d, 2H)、7. 20 (m, 2H)、7. 14 (m, 2H)、7. 04 (t, 1H)、6. 56-6. 69 (m, 1H)、3. 61 (s, 3H) ; C₂₆H₂₀N₆O₃に関するMS (EI) : 465 (MH⁺)。

【0712】

3-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン: ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) : 7. 80 (m, 5H)、7. 48-7. 67 (m, 3H)、7. 11-7. 28 (m, 5H)、6. 78 (s, 1H)、6. 58 (s, 1H)、3. 74 (s, 3H) ; C₂₆H₂₀N₆O₃に関するMS (EI) : 465 (MH⁺)。

【0713】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4, 7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.61 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.40-7.36 (m, 3H)、7.34 (s, 1H)、7.10-7.05 (m, 2H)、7.02 (t, J=4.8 Hz, 2H) ; C₂₅H₁₄ClF₃N₆O₂に関するMS (EI) : 523 (MH⁺)。

【0714】

酢酸2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-{2-[(4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 8.45-8.41 (d, 1H)、7.89-7.85 (d, 1H)、7.69-7.58 (m, 2H)、7.51-7.46 (m, 2H)、7.35-7.28 (d, 2H)、7.20-7.14 (m, 2H)、6.95-6.90 (m, 2H)、5.48-5.46 (s, 1H)、1.89-1.87 (s, 3H) ; C₂₆H₁₈ClF₃N₆O₂に関するMS (EI) : 501 (MH⁺)。

【0715】

実施例33 : 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(フェニルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン : 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジアミノフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (575 mg、1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (400 mg、2.25 mmol) を室温で加え、4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、ヘキサン類/酢酸エチル) により精製して2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (530 mg、84%) を灰白色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.58 (s, 1H)、12.50 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.70-7.60 (m, 2H)、7.51 (t, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.30 (t, 1H)、7.19 (t, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.05 (d, 1H)、6.94 (d, 1H) ; C₂₁H₁₃ClFN₃O₂Sに関するMS (EI) : 426 (MH⁺)。

【0716】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (500 mg、1.17 mmol) およびヨードメタン (200 μL、3.20 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、50°Cに加熱した。反応混合物を1時間攪拌し、その時点で室温に冷却した。白色沈殿物を、ろ過により採取し、さらに酢酸エチル (30 mL) で濯いで2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (510 mg、98%)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 7.96 (br s, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.69-7.62 (m, 2H)、7.55 (s, 1H)、7.51 (t, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.37 (t, 1H)、7.30 (d, 1H)、7.21 (t, 1H)、7.09 (d, 1H)、2.76 (s, 3H) ; C₂₂H₁₅ClFN₃O₂Sに関するMS (EI) : 440 (MH⁺)。

【0717】

2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (50 mg、0.114 mmol) およびアニリン (103 μL、1.13

10

20

30

40

50

mmol) のニート溶液を、140 °C で1時間加熱し、その時点で室温に冷却した。残渣を逆相HPLCにより精製すると2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(フェニルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、トリフルオロ酢酸塩(8.2mg)を得た。 $C_{27}H_{18}ClFN_4O_2$ に関するMS(EI): 485 (MH⁺)。

【0718】

実施例34: エチル{5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル}カルバメート

2-[(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸(9.7g、30mmol)のDMF(100mL)溶液に、炭酸セシウム(9.8g、30mmol)および臭化ベンジル(3.6mL、30mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。水、10%クエン酸および酢酸エチルを加えてから、相を分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィ(50%ヘキサン類:50%酢酸エチル)により精製した。生成物含有フラクションを合わせて濃縮した。エーテルと共に粉碎することにより不純物を固体残渣から除去した。所望のフェニルメチル2-[(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエートを粉末状黄色固体(6.17g、16.3mmol、54%収率)として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 10.89(s, 1H)、8.25(d, 1H)、8.16(dd, 1H)、7.91(dd, 1H)、7.69(m, 1H)、7.62(m, 1H)、7.35(m, 1H)、7.27-7.23(m, 3H)、7.20-7.17(m, 2H)、7.10(d, 1H)、5.13(s, 2H); $C_{21}H_{15}NO_6$ に関するMS(EI): 400 (MNa⁺)。

【0719】

フェニルメチル2-[(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(5.78g、15.3mmol)の酢酸(50mL)溶液を、50 °C で30分間鉄粉(8.5g、153mmol)により処理した。室温に冷却後、混合物を、酢酸エチルで希釈し、固体をセライトを通してろ過により除去した。有機ろ液を、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、これはさらに固体不純物の沈殿をもたらず。これらの固体は、ろ過により除去された。生じた有機ろ液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、褐色フォームに濃縮した。この物質をDMF(30mL)に溶かした。この溶液にエトキシカルボニルイソチオシアネート(2.6mL、23mmol)を加えた。35分間攪拌後、EDC(4.4g、23mmol)を反応混合物に加えた。混合物を室温で35分間攪拌してから、さらに65 °C で1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。この混合物に、10%クエン酸水を加え、生じた水性混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機抽出液を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、褐色固体に濃縮した。メタノールと粉碎することにより不純物を除去した。所望のフェニルメチル2-[(2-{[(エチルオキシ)カルボニル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエートを、白色固体(637mg、1.4mmol、9.4%収率)として単離した。サンプルは、逆相HPLCによりさらに精製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 10.91(br s, 1H)、8.12(m, 1H)、7.95(br s, 1H)、7.67(m, 1H)、7.63-7.52(m, 3H)、7.47-7.38(m, 2H)、2.6-7.13(m, 5H)、5.08(s, 2H)、4.29(q, 2H)、1.38(t, 3H); $C_{25}H_{20}N_2O_6$ に関するMS(EI): 445 (MH⁺)。

【0720】

フェニルメチル2-[(2-{[(エチルオキシ)カルボニル]アミノ}-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート(637mg、1.4mmol)の酢酸エチル(10mL)、THF(2mL)およびメタノール(4mL)溶液に、10

%パラジウム-炭素（湿性）（200 mg）を加えた。この混合物を、30 psiの水素雰囲気にて2.5時間供した。次に触媒をセライトパッドを通してろ過することにより除去した。ろ液を減圧濃縮して、未確認の副産物が混入した198 mgの生成物を得た。この物質の一部を、さらに精製することなく次の反応に用いた。不純物の酸（85 mg、 <0.24 mmol）に、DCM（1.8 mL）、ピリジン（20 μ L、 0.24 mmol）、およびフッ化シアヌル酸（25 μ L、 0.29 mmol）を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。次に水およびDCMを加えて層を分配した。有機抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、白色固体（73 mg、 <0.12 mmol）に濃縮した。この固体をジクロロメタン（2 mL）に溶解してから、N,N-ジメチルアニリン（51 mL、 0.4 mmol）および3-クロロ-2-フルオロアニリン（35 mg、 0.24 mmol）を加えた。混合物を75 °Cに4時間加熱してから、室温に冷却した。溶媒を減圧留去し、残渣をHPLCにより精製した。純粋な生成物含有フラクションを、飽和重炭酸ナトリウムで中和した。有機溶媒を減圧留去し、生じた水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮してエチル {5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル}カルバメートを白色固体（8.5 mg、 0.018 mmol）として得た。 ^1H NMR（400 MHz、 d_6 -DMSO）：11.58（s, 1H）、7.91（s, 1H）、7.90-7.88（m, 1H）、7.71-7.62（m, 2H）、7.54-7.47（m, 3H）、7.40-7.33（m, 2H）、7.20（m, 1H）、7.09（dd, 1H）、4.17（q, 2H）、1.25（t, 3H）； $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ に関するMS（EI）：482、484（ MH^+ ）。

【0721】

実施例35：5-クロロ-3-エチニル-2-メチルアニリン：4-クロロ-2-ニトロトルエン（10 g、 58.3 mmol）を濃硫酸（60 mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。N-ヨードスクシンイミド（23.6 g、 105 mmol）を0.1時間かけて加え、冷却混合物を2時間攪拌した。混合物を氷水（約200 mL）に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機部分を合わせて1 Mチオ硫酸ナトリウム溶液で3回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して黄褐色油（17.6 g）が得られ、これを酢酸（80 mL）に溶解した。塩化スズ（II）二水和物（52.3 g、 232 mmol）を加え、混合物を2時間攪拌してから、減圧濃縮した。残渣を、少量の酢酸エチルを用いてエルレンマイヤーフラスコに移し、エーテル（120 mL）で希釈した。この混合物を氷水浴中で冷却しながら攪拌し、水酸化ナトリウム（50%水溶液）（60 mL）を滴下により加えた。形成された固体を、ろ過により除き、熱酢酸エチルで洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機部分を、1 N水酸化ナトリウム、ブラインで2回、洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して橙色油が得られ、これを75プレパッククロマトグラフィカラム（勾配：ヘキサン類から酢酸エチル-ヘキサン類9：1）を用いてBio tag e順相カラムクロマトグラフィにより精製すると5-クロロ-3-ヨード-2-メチルアニリンを黄色結晶（7.48 g、 28.0 mmol、47%収率）として得た。 ^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）：7.27-7.25（m, 1H）、6.64（d, 1H）、3.78（br s, 2H）、2.28（s, 3H）； $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClIN}$ に関するMS（EI）：268（ MH^+ ）。

【0722】

5-クロロ-3-ヨード-2-メチルアニリン（7.44 g、 27.8 mmol）をテトラヒドロフラン（80 mL）に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート（6.37 g、 29.2 mmol）を加えた。混合物を室温で15時間攪拌してから、2,3個の結晶4-ジメチルアミノピリジンを加え、混合物をさらに1時間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート（6.37 g、 29.2 mmol）を加え、混合物をさらに56.5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルとクエン酸（20%水溶液）

とに分配した。有機部分をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して橙褐色油（約 13.5 g）が得られ、アセトン（100 mL）により希釈した。この溶液に、水（5 mL）および炭酸カリウム（5 g）を加えた。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌してから、減圧濃縮した。生じた残渣を水と酢酸エチルとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて 2 回抽出し、有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 7.6 g、0.02 mol（34%）の 1, 1-ジメチルエチル（5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル）カルバメートを白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：7.79（d, 1H）、7.11（d, 1H）、2.28（s, 3H）、1.41（s, 9H）；C₁₂H₁₅ClINO₂に関するMS（EI）：368（MH⁺）。

10

【0723】

1, 1-ジメチルエチル（5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル）カルバメート（5 g、13.6 mmol）のジクロロメタン（50 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（10 mL）を加えた。この溶液を周囲温度で 2 時間攪拌してから、減圧濃縮した。生じた残渣を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して橙色残渣が得られ、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中 5% 酢酸エチル）により精製した。生成物を単離して 3.05 g、11.4 mmol（84%）の 5-クロロ-3-ヨード-2-メチルアニリンを黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：7.26（d, 1H）、6.64（d, 1H）、3.78（br s, 2H）、2.28（s, 3H）；C₇H₇ClINに関するMS（EI）：268（MH⁺）。

20

【0724】

1, 1-ジメチルエチル（5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル）カルバメート（610 mg、1.7 mmol）、2-メチル-3-ブチン-2-オール（245 μl、2.5 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（30 mg、12 mmol）のアセトニトリル（2 mL）溶液を、20 分間脱酸素化した。この溶液を 0℃に冷却し、次いでヨウ化銅（I）（12 mg、0.07 mmol）および二塩化パラジウム（II）（13 mg、0.06 mmol）を添加した。この混合物を、1.5 時間還流攪拌してから、室温に冷却し、減圧濃縮した。生じた残渣を水と酢酸エチルとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して褐色残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン類中 20% 酢酸エチル）により精製した。生成物を採取して 504 mg、1.56 mmol（94%）の 1, 1-ジメチルエチル〔5-クロロ-3-（3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-1-イル）-2-メチルフェニル〕カルバメートを黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：7.36（d, 1H）、7.06（d, 1H）、2.26（s, 3H）、1.63（s, 6H）、1.41（s, 9H）；C₁₇H₂₂ClNO₃に関するMS（EI）：324（MH⁺）。

30

【0725】

1, 1-ジメチルエチル〔5-クロロ-3-（3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-1-イル）-2-メチルフェニル〕カルバメート（504 mg、1.56 mmol）のトルエン（3 mL）溶液に、炭酸カリウム（215 mg、1.56 mmol）および 18-クラウン-6（82 mg、0.31 mmol）を加えた。混合物を 5 時間還流攪拌してから、室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して褐色残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中 5% 酢酸エチル）により精製した。生成物を採取して 242 mg、0.91 mmol（58%）の 1, 1-ジメチルエチル（5-クロロ-3-エチニル-2-メチルフェニル）カルバメートを黄褐色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：7.40（d, 1H）、7.07（d, 1H）、3.32（s, 1H）、2.25（s,

40

50

3 H), 1.39 (s, 9 H); $C_{14}H_{16}ClNO_2$ に関する MS (EI): 266 (MH^+).

1, 1-ジメチルエチル (5-クロロ-3-エチニル-2-メチルフェニル) カルバメート (242 mg, 0.91 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (500 μ l) を加えた。この溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンとに分配した。水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して橙色油を得、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中 50% ジクロロメタン) により精製した。生成物を採取して 60 mg、0.36 mmol (40%) の 5-クロロ-3-エチニル-2-メチルアニリンを白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.90 (d, 1H)、6.63 (d, 1H)、3.71 (br s, 2H)、3.24 (s, 1H)、2.23 (s, 3H); C_9H_8ClN に関する MS (EI): 166 (MH^+).

【0726】

実施例 36: 3-エテニル-2-フルオロアニリン: 1, 1-ジメチルエチル (3-ブロモ-2-フルオロフェニル) カルバメート (500 mg, 1.72 mmol) および 2, 6-ジtert-4-メチルフェノール (3 mg, 0.02 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液を、10 分間脱酸素化した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (100 mg, 0.09 mmol) およびトリブチル (ビニル) スズ (708 μ l, 2.43 mmol) を、溶液に加えてから、4 時間還流攪拌した。混合物を室温に冷却してからセライトパッドを通してろ過した。ろ液を減圧濃縮すると橙色残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中 5% エーテル) により精製した。生成物を無色油として単離してから、ジクロロメタン (2 mL) で希釈した。この溶液にトリフルオロ酢酸 (500 μ l) を加え、溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンとに分配した。水層部分はジクロロメタンを用いて 2 回抽出し、有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 138 mg、1.0 mmol、(2 ステップで 58%) の 3-エテニル-2-フルオロアニリンを無色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.92-6.82 (m, 3H)、6.71-6.66 (m, 1H)、5.80 (d, 1H)、5.35 (d, 1H); 3.72 (br s, 2H); C_8H_8FN に関する MS (EI): 138 (MH^+).

【0727】

実施例 37: 3-エチニル-2-フルオロアニリン: 3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (18.9 g, 86.3 mmol) の塩化チオニル (125 mL) 溶液を 1 時間還流攪拌した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。生じた残渣をベンゼンと 2 回共沸させてから、ジクロロメタンで希釈した。有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 20.3 g、85.4 mmol (99%) の淡黄色油を得、これをアセトニトリル (100 mL) に希釈した。この溶液を氷浴中で冷却し、アジ化ナトリウム (8.5 g、130 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌してから、減圧濃縮した。生じた残渣を水とエーテルとに分配した。有機部分を、水、ブラインで 2 回、洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 19.9 g、81.6 mmol (96%) の灰白色固体を得た。この固体をトルエン (50 mL) に溶解し、90°C で攪拌しながら tert-ブタノール (100 mL) に 1 時間かけて滴下により加えた。添加した際に、溶液を 90°C でさらに 30 分間攪拌した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。生じた残渣をベンゼンと 2 回共沸させて 23.3 g、80.31 mmol (93%) の 1, 1-ジメチルエチル (3-ブロモ-2-フルオロフェニル) カルバメートを淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 9.21 (s, 1H)、7.63-7.58 (m, 1H)、7.42-7.37 (m, 1H)、7.11-7.07 (m, 1H)、1.46 (s, 9H); $C_{11}H_{13}BrFNO_2$ に関する MS (EI): 291 (MH^+).

【0728】

1, 1-ジメチルエチル (3-ブromo-2-フルオロフェニル) カルバメート (15.7 g、54.1 mmol) のトリエチルアミン (60 mL) 溶液に、3-メチル-ブチン-2-オール (7.9 mL、81.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (568 mg、2.2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (419 mg、2.2 mmol) および二塩化パラジウム (II) (767 mg、4.33 mmol) を加えた。この混合物を、2時間還流撹拌してから、室温に冷却した。混合物を、シリカプラグを通してろ過し、エーテル/ヘキサン (1:1) を用いて溶出した。生成物を単離して19.4 g、66.1 mmol (122%) の褐色油が得られ、これをトルエン (60 mL) で希釈した。この溶液に、tert-ブトキシド (25 g、270.5 mmol) を加え、混合物を1時間還流撹拌した。混合物を室温に冷却して20%クエン酸とトルエンとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて2回抽出した。有機部分を合わせて水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して褐色残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中10%エーテル) により精製した。生成物を単離すると10.5 g、44.6 mmol (2ステップで83%) の1, 1-ジメチルエチル (3-エチニル-2-フルオロフェニル) カルバメートを黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 9.10 (s, 1H)、7.64-7.60 (m, 1H)、7.24-7.20 (m, 1H)、7.12-7.08 (m, 1H)、4.48 (s, 1H)、1.44 (s, 9H); C₁₃H₁₄FN O₂に関するMS (EI): 236 (MH⁺)。 10

【0729】

1, 1-ジメチルエチル (3-エチニル-2-フルオロフェニル) カルバメート (10.5 g、44.6 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加えた。この溶液を室温で1時間撹拌してから減圧濃縮した。生じた残渣を飽和重炭酸ナトリウムとエーテルとに分配した。有機部分を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して褐色残渣を得た。この残渣をイソプロパノール (10 mL) で希釈し、ジオキサン中の4N HCl (8 mL) を加えた。再結晶生成物を減圧ろ過により採取して3.7 g、21 mmol (68%) の塩酸3-エチニル-2-フルオロアニリンを淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 7.08-6.91 (m, 3H)、4.45 (s, 1H); C₈H₆FNに関するMS (EI): 136 (MH⁺)。 20

【0730】

実施例38: 3-エチル-4-フルオロアニリン: 3-エチニル-4-フルオロアニリン (220 mg、1.62 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (湿性) を加えた。生じた混合物を、およそ1時間水素雰囲気下に供した。パラジウム-炭素を、セライトを通すろ過により除去した。ろ液を減圧濃縮して3-エチル-4-フルオロアニリン (154 mg、1.11 mmol、69%収率) を褐色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 6.77 (dd, 1H)、6.50 (dd, 1H)、6.45-6.41 (m, 1H)、3.47 (br s, 2H)、2.57 (q, 2H)、1.19 (t, 3H); C₈H₁₀FNに関するMS (EI): 140 (MH⁺)。 30

【0731】

実施例39: 1-(3-クロロ-2-メチルフェニル) エタナミン: (1Z)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル) エタノンオキシム: 1-(3-クロロ-2-メチルフェニル) エタノン (390 mg、2.3 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (433 μL、10.4 mmol) を加えた。この混合物を80℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を、減圧濃縮して水と酢酸エチルとに分配した。水層部分は酢酸エチルを用いて抽出した。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して(1Z)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル) エタノンオキシムを黄色油 (383 mg、2.08 mmol、90%収率) として得た。¹H 40

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.95–7.37 (m, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.26 (s, 1H)、2.21 (s, 3H) ; C₉H₁₀ClNOに関するMS (EI) : 184 (MH⁺)。

【0732】

1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エタナミン：酢酸(10 ml)中、(1Z)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エタノンオキシム(383 mg、2.08 mmol)に亜鉛末(2.72 g、41.6 mmol)を加え、生じた混合物を、40℃で3時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を1N塩酸と酢酸エチルとに分配した。水層部分を、重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エタナミンを透明油(290 mg、1.7 mmol、82%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.98 (s, 1H)、7.11–7.44 (m, 3H)、2.37 (s, 3H)、1.81 (s, 3H) ; C₉H₁₂ClNに関するMS (EI) : 170 (MH⁺)。

【0733】

実施例40：N-エチル-N-フェニルベンゼン-1, 3-ジアミン：1-ブロモ3-ニトロベンゼン(500 mg、2.5 mmol)およびN-エチルアニリン(375 μL、3.0 mmol)をトルエン(15 ml)に溶解し、ナトリウムブトキシド(193 mg、2.0 mmol)、キサントホス(143 mg、0.25 mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(57 mg、0.06 mmol)を加えた。反応混合物を、110℃で16時間攪拌した。この混合物をセライトを通してろ過し、ろ液を濃縮すると粗製物が得られ、これをカラムクロマトグラフィ(9:1ヘキサン類-酢酸エチル)により精製してN-エチル-3-ニトロ-N-フェニルアニリンを無色油(400 mg、1.65 mmol、67%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.99–7.59 (m, 8H)、6.58–6.69 (m, 1H)、3.79 (q, 2H)、1.25 (t, 3H) ; C₁₄H₁₄N₂O₂に関するMS (EI) : 242 (MH⁺)。

【0734】

N-エチル-3-ニトロ-N-フェニルアニリン(400 mg、1.65 mmol)を40℃で酢酸(5 ml)に溶解し、次いで塩化スズ(II)二水和物(1.50 g、6.60 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を40℃で2時間攪拌してから、さらに75℃で2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をエーテル(10 ml)で希釈した。水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を、この冷却(0℃)溶液に滴下により加えた。形成された固体をろ過により分離し、熱酢酸エチル(25 ml)で2回濯いだ。ろ液を、およそ30 mlまで濃縮し、1N水酸化ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮するとN-エチル-N-フェニルベンゼン-1, 3-ジアミンを黄色油(117 mg、1.04 mmol、63%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.87–7.28 (m, 7H)、6.28–6.83 (m, 2H)、3.74 (q, 2H)、3.59 (s, 2H)、1.20 (t, 3H) ; C₁₄H₁₆N₂に関するMS (EI) : 212 (MH⁺)。

【0735】

類似して以下の試薬を合成した：

N-メチル-N-フェニルベンゼン-1, 3-ジアミン：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.94–7.29 (m, 8H)、6.29–6.43 (m, 3H)、3.28 (s, 3H) ; C₁₃H₁₄N₂に関するMS (EI) : 198 (MH⁺)。

【0736】

N-シクロヘキシル-N-メチルベンゼン-1, 3-ジアミン：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.98–7.02 (m, 1H)、6.05–6.25 (m, 3H)、3.49–3.57 (m, 2H)、2.73 (s, 3H)、1.10–2.05 (m, 11H) ; C₁₃H₂₀N₂に関するMS (EI) : 204 (MH⁺)。

【0737】

実施例41：5-エチニル-2-メチルアニリン：4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン（1.0 g、4.6 mmol）のトリエチルアミン（5 mL）の溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール（680 μ L、6.9 mmol）、トリフェニルホスフィン（97 mg、0.37 mmol）、ヨウ化銅（I）（34 mg、0.18 mmol）および塩化パラジウム（II）（32 mg、0.18 mmol）を加えた。この混合物を、加熱還流し、45分間攪拌した。冷却後、混合物はセライトを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィ（65%ヘキサン類：35%酢酸エチル）により精製して、定量的に2-メチル-4-（4-メチル-3-ニトロフェニル）ブター-3-イン-2-オールを橙色油として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：8.02（d, 1H）、7.52（dd, 1H）、7.29（d, 1H）、2.60（s, 3H）、1.63（s, 6H）；C₁₂H₁₃NO₃に関するGCMS：219（M⁺）。

10

【0738】

2-メチル-4-（4-メチル-3-ニトロフェニル）ブター-3-イン-2-オール（1.0 g、4.6 mmol）の酢酸（15 mL）溶液に、50°Cで鉄粉（2.6 g、46 mmol）を加えた。混合物を50°Cで45分間攪拌し、その後、混合物をさらに70°Cに16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過し、酢酸エチルで複数回濯いだ。ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムに溶かし、その時点で沈殿物が形成した。固体をろ過により除去し、ろ液を分配した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（50%ヘキサン：50%酢酸エチル）により精製し、4-（3-アミノ-4-メチルフェニル）-2-メチルブター-3-イン-2-オールを橙色油（509 mg、2.7 mmol、2ステップで58%収率）として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：6.97（d, 1H）、6.77（d, 1H）、6.74（s, 1H）、2.15（s, 3H）、1.60（s, 6H）；C₁₂H₁₅NOに関するGCMS：189（M⁺）。

20

【0739】

4-（3-アミノ-4-メチルフェニル）-2-メチルブター-3-イン-2-オール（509 mg、2.7 mmol）のトルエン（2 mL）溶液を水酸化カリウム（1.0 g、18 mmol）で処理し、20分間還流した。室温に冷却後、水とエーテルとを加え、層を分配した。有機相をジオキサン中4N塩酸（700 μ L）で酸性にした。揮発性物質を減圧留去して黄色／褐色固体を得た。この固体をエーテルに溶かし、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、注意深く減圧濃縮して、中等度の揮発性生成物の損失を避けた。所望の5-エチニル-2-メチルアニリンを、油として定量的収率で単離したが、10質量%のエーテルが混入していた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：6.99（d, 1H）、6.85（dd, 1H）、6.81（d, 1H）、3.61（br s, 2H）、2.98（s, 1H）、2.16（s, 3H）；C₉H₉Nに関するGCMS：131（M⁺）。

30

【0740】

実施例42：1-（5-クロロ-2-チエニル）エタナミン：1-（5-メチル-2-チエニル）エタノール（983 mg、6.05 mmol）のトルエン（12 mL）溶液に、DBU（1.09 mL、7.26 mmol）に次いでジフェニルホスホリルアジド（1.56 mL、3.96 mmol）を加えた。生じた混合物を室温で18時間攪拌した。次に水と酢酸エチルとを加え、生じた二相混合物を分配した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してから減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（95%ヘキサン：5%酢酸エチル）により精製し、所望の1-（5-クロロ-2-チエニル）エチルアジド（991 mg、5.3 mmol、87%）を無色油として生成した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：6.79（m, 2H）、4.71（q, 1H）、1.58（d, 3H）。

40

50

【0741】

THF (10 mL) および水 (0.4 mL) 中、1-(5-クロロ-2-チエニル) エチルアジド (991 mg、5.3 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.4 g、5.3 mmol) の混合物を 60 °C に 1 時間加熱した。室温に冷却後、溶液を減圧濃縮した。生じた残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (90 % DCM : 10 % メタノール) により精製し、所望の 1-(5-クロロ-2-チエニル) エタナミン (646 mg、4.0 mmol、75 % 収率) をピンク液体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 6.71 (d, 1H)、6.64 (d, 1H)、4.26 (q, 1H)、1.64 (br s, 2H)、1.44 (d, 3H)。

【0742】

実施例 43 : 5-クロロ-2, 3-ジフルオロアニリン : 無水酢酸 (20 mL) に、2-クロロ-4, 5-ジフルオロアニリン (4.7 g、29 mmol) を加え、生じた溶液を 100 °C で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を冷蔵庫に一晩保存した。白色結晶性沈殿物が形成し、ろ過により採取した。残渣の無水酢酸を減圧留去した。所望の N-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) アセトアミド (4.69 g、22.8 mmol、79 % 収率) を、白色結晶性固体として単離した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.38 (dd, 1H)、7.53 (br s, 1H)、7.23 (dd, 1H)、2.25 (s, 3H) ; C₈H₆ClF₂NO に関する MS (EI) : 206 (MH⁺)。

【0743】

酢酸 (4.5 mL) および濃硫酸 (15 mL) 中、N-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) アセトアミド (4.69 g、22.8 mmol) の溶液を、0 °C に冷却した。この溶液に、発煙硝酸 (2 mL) および酢酸 (0.5 mL) の混合液を加えた。0 °C で 1.5 時間攪拌後、混合液を氷中に注いだ。形成した沈殿をろ過により採取した。ろ液をエーテルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粘着性の黄色シロップにした。固体とシロップを合わせ、生じた残渣に、濃塩酸 (30 mL) を加えた。この混合物を 120 °C に 1.25 時間加熱した。それを室温まで冷却し、続いて、氷上に注いだ。該水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (80 % ヘキサン類 : 20 % 酢酸エチル) により精製し、所望の 6-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-ニトロアニリン (3.30 g、15.8 mmol、収率 69 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.43 (dd, 1H)、5.86 (br s, 2H) ; C₆H₃ClF₂N₂O₂ に関する GCMS : 208 (M⁺)。

【0744】

濃硫酸 (8.3 mL) 中、6-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-ニトロアニリン (3.30 g、15.8 mmol) の溶液を、室温で 3 時間攪拌してから、0 °C に冷却した。亜硝酸ナトリウム (1.3 g、18.8 mmol) 濃硫酸 (6.7 mL) を徐々に加え、続いてリン酸 (85 %、15 mL) を滴下して加えた。黒褐色の沈殿が形成され、生じたスラリーを、0 °C で 1 時間攪拌した。次いで、水 (6.7 mL) 中、酸化銅 (I) (2.4 g、30 mmol) および次亜リン酸ナトリウム水和物 (5.6 g、64 mmol) の懸濁液を、温度を 0 °C に保ったまま徐々に加えた。加えている間、かなりの気体発生が見られた。反応が完了したら、該混合物を、水およびエーテルで希釈した。不溶性の固体吸着を助けるために、セライトを加えた。該混合物をろ過し、ろ液を分割した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (90 % ヘキサン類 : 10 % 酢酸エチル) により精製し、所望の 5-クロロ-1, 2-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (1.62 g、8.4 mmol、収率 53 %) を、黄色結晶性固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.88 (m, 1H)、7.53 (m, 1H) ; C₆H₂ClF₂NO₂ に関する GCMS : 193 (M⁺)。

【0745】

酢酸（30 mL）中、5-クロロ-1, 2-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン（1.62 g、8.4 mmol）の溶液に、二塩化スズ（II）二水和物（11.4 g、50.4 mmol）を加えた。該混合物を室温で1.25時間攪拌してから、減圧下、酢酸を除去した。残渣を、最少量の酢酸エチル中、500 mLのエrlenマイヤーフラスコに移した。次いで、生じた懸濁液を、およそ200 mLのエーテルで希釈してから、該フラスコを氷浴に置いた。激しく攪拌している混合物に、50%水酸化ナトリウム水溶液（10 mL）を加えると、淡黄色固体が形成した。セライトおよび硫酸ナトリウムを加えて、沈殿を吸着させ、乾燥した。固体を全て、ろ過により除去し、酢酸エチルですすぎ、廃棄した。ろ液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（80%ヘキサン類：20%酢酸エチル）により精製した。所望の5-クロロ-2, 3-ジフルオロアニリンを、橙色油として単離した（913 mg、5.6 mmol、収率66%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：6.57–6.52（m, 2H）、3.91（br s, 2H）；C₆H₄ClF₂Nに関するGCMS：163（M⁺）。

【0746】

実施例44：3-クロロ-2, 6-ジフルオロアニリン：DMF（7.5 mL）中、3-クロロ-2, 6-ジフルオロ安息香酸（500 mg、2.6 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（362 μL、2.6 mmol）およびジフェニルホスホリルアジド（560 μL、2.6 mmol）を加えた。混合液を室温で1.25時間攪拌後、2-メチル-2-プロパノール（2.5 mL）を加え、混合液を90℃に、2時間加熱した。室温まで冷却したら、溶媒を減圧除去した。残渣を、水と酢酸エチルとの間に分割した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（80%ヘキサン類：20%酢酸エチル）により精製し、1, 1-ジメチルエチル（3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル）カルバメートを、白色ろう状固体として得た（およそ20%のアニリンが混入）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：7.24（m, 1H）、6.91（m, 1H）、5.99（br s, 1H）、1.51（s, 9H）；C₁₁H₁₂ClF₂NO₂に関するGCMS：263（M⁺）。

メタノール（2 mL）中、1, 1-ジメチルエチル（3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル）カルバメート（437 mg、1.66 mmol）溶液を、ジオキサン（2 mL）中、4 N塩酸で処理し、ヒートガンで1分間加熱した。冷却後、揮発性物質を減圧除去した。生じた残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム（飽和）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、3-クロロ-2, 6-ジフルオロアニリンを、白色固体として得た（250 mg、1.53 mmol、92%）。C₆H₄ClF₂Nに関するMS（EI）：164（MH⁺）。

実施例45：メチル {5-[(2-{[(フェニルメチル)アミノ]カルボニルフェニル)カルボニル}-1H-ベンズイミド-アゾール-2-イル]カルバメート：2-(4-クロロ-3-ニトロベンゾイル)安息香酸（5.0 g、16.36 mmol）溶液を、28~30%の水酸化アンモニウム水溶液（100 mL）中、18時間加熱還流した。該溶液を室温まで冷却後、pHが7になるまで、6 N塩酸を加えた。沈殿した黄色固体をろ過により採取し、水で洗浄してから減圧乾燥して、2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸（4.60 g、98%）を得た。C₁₄H₁₀N₂O₅に関するMS（EI）：288（MH⁺）。

触媒量の濃硫酸の存在下、メタノール（300 mL）中、2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]安息香酸（4.60 g、16.00 mmol）の溶液を18時間加熱還流した。該溶液を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。形成した黄色沈殿をろ過により採取し、水で洗浄し、減圧乾燥して、メチル2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート（4.8 g、定量的）を得た。C₁₅H₁₂N₂O₅に関するMS（EI）：301（MH⁺）。

【0747】

テラヒドロフラン（terahydrofuran）-酢酸エチルの混合液（1：1、

10

20

30

40

50

20 mL) 中、メチル 2-[(4-アミノ-3-ニトロフェニル)カルボニル]ベンゾエート(420 mg、1.39 mmol)の溶液を、10% Pd-C(10 mg)上で18時間、水素化した。触媒をろ過によって除去し、ろ液を濃縮して、メチル 2-[(3,4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエート(370 mg、98%)を、褐色粉末として得た。 $C_{15}H_{14}N_2O_3$ に関するMS(EI): 293(M+Na)。

アセトニトリル-ベンゼン(1:1、5 mL)の混合液中、メチル 2-[(3,4-ジアミノフェニル)カルボニル]ベンゾエート(134 mg、0.50 mmol)の溶液に、メチルイソチオシアナチドカルボネート(70 mg、0.60 mmol)を加え、続いて、DCC(153 mg、0.75 mmol)を加え、反応混合物を18時間加熱還流した。室温に冷却後、該反応混合物を濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル(2×、10 mL)と共に粉碎し、淡橙色固体をろ過により採取し、メチル 2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート(125 mg、71%)。 $C_{18}H_{15}N_3O_5$ に関するMS(EI): 354(M+H)。

【0748】

メチル 2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート(125 mg、0.35 mmol)を、テトラヒドロフラン-メタノール(3:1、12 mL)の混合液中に溶解させ、3.0 Mの水酸化リチウム水溶液(0.12 mL)を加えた。該溶液を10分間加熱還流してから室温まで冷却し、溶媒を濃縮した。過剰の塩化水素(ジオキサン中4 M)を加え、該酸性混合物を濃縮乾固した。生じた粗製 2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]安息香酸(120 mg)は、さらに精製することなく用いた。 $C_{17}H_{13}N_3O_5$ に関するMS(EI): 340(M+H)。

【0749】

2-[(2-{[(メトキシ)カルボニル]アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]安息香酸(120 mg、0.35 mmol)、HOAt(DMF中0.5 M、1.06 mL、0.53 mmol)、N-メチルモルホリン(98 μ L、0.71 mmol)およびHATU(175 mg、0.46 mmol)の溶液に、ベンジルアミン(64 μ L、0.60 mmol)を加え、該反応混合物を60℃で18時間攪拌した。該混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を、アセトニトリル-クロロホルムの混合物(1:1、50 mL)中に溶解させ、有機相を水およびブラインで洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製し、標題化合物(5.7 mg)を得た。 $C_{17}H_{13}N_3O_5$ に関するMS(EI): 429(M+H)。

【0750】

実施例 46: 2-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]-N-(フェニルメチル)ベンズアミド: N, N-ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中、2-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]安息香酸(100 mg、0.33 mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(0.14 mL、1.32 mmol)を加え、続いて、HOAt(55 mg、0.40 mmol)およびHATU(130 mg、0.33 mmol)を加えた。該混合物を室温で30分間攪拌した後、ベンジルアミン(36 μ L、0.33 mmol)を加えた。次いで、該反応混合物を、60℃に18時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解させ、有機層を、ブライン、1.0 Mの塩酸、ブライン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン類/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.27 g、80%)を得た。 $C_{23}H_{18}N_2O_4$ に関するMS(EI): 387(M+H)。

【0751】

同一の、または類似の合成法および／または代替試薬による置換を用いて、本発明の以下の化合物を調製した：

N- { [4- (メトキシ) フェニル] メチル} - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₄H₂₀N₂O₅に関するMS (EI)：399 (M-16フラグメント)

N- { [3- (メトキシ) フェニル] メチル} - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₄H₂₀N₂O₅に関するMS (EI)：399 (M-16フラグメント)、417 (M+H)。

【0752】

N- [(4-ブロモフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₃H₁₇BrN₂O₄に関するMS (EI)：467 (M+H)。

【0753】

N- [(3-ブロモフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₃H₁₇BrN₂O₄に関するMS (EI)：467 (M+H)。

【0754】

N- [(4-クロロフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₂H₁₅ClN₂O₄に関するMS (EI)：443 (M+Na)。

【0755】

N- [(3, 4-ジクロロフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₃H₁₆Cl₂N₂O₄に関するMS (EI)：455 (M+H)。

【0756】

N- [(4-フルオロフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₃H₁₇FN₂O₄に関するMS (EI)：405 (M+H)。

【0757】

N- { [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₄H₁₆ClF₃N₂O₄に関するMS (EI)：489 (M+H)。

【0758】

N- [(4-メチルフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₄H₂₀N₂O₄に関するMS (EI)：423 (M+Na)。

【0759】

N- [(3, 4-ジメチルフェニル) メチル] - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₅H₂₂N₂O₄に関するMS (EI)：416 (M+H)。

【0760】

N- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] メチル} - 2 - [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] ベンズアミド：C₂₅H₂₃N₃O₄に関するMS (EI)：444 (M+Na)。

【0761】

2- [(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル) カルボニル] -N- (3-フェニルプロピル) ベンズアミド：C₂₅H₂₂N₂O₄に関するMS (EI)：437 (M+Na)。

【0762】

10

20

30

40

50

2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド: $C_{24}H_{20}N_2O_4$ に関するMS(EI): 401 (M+H)、384 (M-16フラグメント); ^1H NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): 10.60 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.58 (dd, 2H)、7.12-7.36 (m, 6H)、6.85 (m, 3H)、4.54 (s, 2H)、3.52 (m, 1H)、3.16 (m, 1H)、2.82 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)。

2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]-N-フェニルベンズアミド: $C_{22}H_{16}N_2O_4$ に関するMS(EI): 373 (M+H)。

10

【0763】

N-(3-クロロフェニル)-2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]ベンズアミド: $C_{22}H_{15}ClN_2O_4$ に関するMS(EI): 429 (M+Na)。

【0764】

N-(4-クロロフェニル)-2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]ベンズアミド: $C_{22}H_{15}ClN_2O_4$ に関するMS(EI): 407 (M+H)。

【0765】

N-ブチル-2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]ベンズアミド: $C_{20}H_{20}N_2O_4$ に関するMS(EI): 353 (M+H)。

20

【0766】

N-(1-メチルエチル)-2-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]ベンズアミド: $C_{19}H_{18}N_2O_4$ に関するMS(EI): 361 (M+Na)。

【0767】

一般に、上記に挙げた化合物は、LC-MSにより同定し、および／または単離し、 ^1H -NMR (最も代表的には、400MHz)により特性化した。以下の少なくとも1つを用いて、液体クロマトグラフィー質量分光(LC-MS)分析を実施した: Hewlett-Packard Series 1100 MSD、Agilent 1100 Series LC/MSD (ドイツ国、バルドブロン)のAgilent Technologies Deutschland GmbHから入手)またはWaters 8-Channel MUX System (マサチューセッツ州、ミルフォードのWaters Corporationから入手)。化合物は、それらの観察された質量[M+1]イオン(陽性様式)または[M-1]イオン(陰性様式)のいずれかにより同定された。化合物に関する ^1H -NMRデータは、Varian AS400 Spectrometer (400MHz、ドイツ国、ダルムシュタットのVarian GmbHから入手)によって得た。

30

【0768】

上記の方法および操作によって作製された化合物のさらなる例は、表1に記載されている。これらの化合物の各々が本発明のさらなる態様である。

40

【0769】

(アッセイ)

活性のアッセイには、一般に、Raf、または本発明の化合物を、隔離されたサンプル受容部位を有する不溶性支持体(例えば、マイクロタイタープレート、アレイなど)に非拡散的に結合する。該不溶性支持体は、組成物が結合でき、可溶性材料から容易に分離され、他には、スクリーニングの方法全体に適合性である任意の組成物から作製できる。このような支持体の表面は、中実であっても多孔性であってもよく、任意の便利な形状のものである。好適な不溶性支持体の例としては、マイクロタイタープレート、アレイ、膜お

50

よびビーズが挙げられる。これらは、代表的に、ガラス、プラスチック（例えばポリスチレン）、多糖、ナイロンまたはニトロセルロース、Teflon（商標）などから作製される。マイクロタイタープレートおよびアレイは、少量の試薬とサンプルを用いて多数のアッセイを同時に実施できるため、特に便利である。該組成物の結合の特定の様式は、それが本発明の試薬および方法全体に適合性があり、該組成物の活性を維持し、非拡散的である限り重大ではない。結合方法の例としては、抗体（該タンパク質が支持体に結合している時に、リガンド結合部位も活性化配列も立体的に妨害しない）の使用、「粘着性」またはイオン性支持体への直接的結合、化学的架橋、表面上でのタンパク質または試剤の合成などが挙げられる。タンパク質または試剤の結合後、余分な未結合物質を洗浄により除去する。次いで、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼインまたは他の非侵害性タンパク質もしくは他の部分と共にインキュベーションすることによって、サンプル受容部位をブロックできる。

10

【0770】

阻害の1つの目安は K_i である。 $1\mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有する化合物では、 K_i または K_d は、該薬剤とRafとの相互作用に関する解離速度定数として定義される。代表的な組成物は、例えば、約 $100\mu\text{M}$ 未満、約 $10\mu\text{M}$ 未満、約 $1\mu\text{M}$ 未満の K_i を有し、さらに、例えば、約 100nM 未満、さらには、約 10nM 未満の K_i を有する。化合物の K_i は、3つの仮定に基づいた IC_{50} から決定される。第1に、化合物分子の1種だけが該酵素と結合し、協同作用はない。第2に、活性酵素および試験化合物の濃度は既知である（すなわち、該調製物中に、有意な量の不純物は存在しない）。第3に、酵素－阻

20

【0771】

【数1】

$$V = V_{\max} E_0 \left[1 - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

に当てはめるが、式中、 V は観察された速度、 $V_{\max}$ は遊離酵素の速度、 I_0 は阻害剤濃度、 E_0 は酵素濃度、および K_d は酵素－阻害剤複合体の解離定数である。

30

【0772】

阻害の他の目安は、細胞増殖率の50パーセント低下をもたらす化合物濃度として定義される GI_{50} である。代表的化合物は、例えば、約 1mM 未満、約 $10\mu\text{M}$ 未満、約 $1\mu\text{M}$ 未満の GI_{50} を有し、さらに、例えば、約 100nM 未満、さらには、約 10nM 未満の GI_{50} を有する。 GI_{50} の測定は、細胞増殖アッセイを用いて行われる。

【0773】

チロシンキナーゼ活性は、1) ポリグルタミン、チロシン（pEY）などの一般的基質の存在下、ルシフェラーゼ／ルシフェリン媒介化学ルミネセンスによるキナーゼ依存性ATP消費の測定、または；2) ポリスチレンマイクロタイタープレートのウェル表面に吸着した一般的基質への ^{33}P -ATP由来放射性リン酸塩の組み込みによって決定される。リン酸化基質産物は、シンチレーション分光法によって定量化される。

40

【0774】

（ルシフェラーゼ結合化学ルミネセンスアッセイプロトコル）

キナーゼ活性は、ルシフェラーゼ／ルシフェリン結合化学ルミネセンスを用いて、キナーゼ反応後、消費されたATPのパーセントとして測定される。反応は、384ウェルの、白色、媒体結合マイクロタイタープレート（Greiner）において行った。試験化合物、ATPおよびキナーゼを20 μL 容量に合わせて、キナーゼ反応を開始させた。反応混合物を、室温で3時間、インキュベートした。c-Raf、B-Raf、およびB-RafV599Eに関しては、20mM Tris pH7.5、10mM MgCl2

50

、0.03% TX-100、および1mM DTT中、2.5~5nMの酵素を化合物と共に、室温で30分間、ブレインキュベートした。キナーゼ反応後、ルシフェラーゼ-ルシフェリン混合物の20μLアリコートを加え、Victor²プレートリーダー(Perkin Elmer)を用いて、化学ルミネセンスシグナルを測定した。ルシフェラーゼ-ルシフェリン混合物は、50mM HEPES、pH7.8、67mM シュウ酸(pH7.8)、5(または50)mMのDTT、0.4% Triton X-100、0.25mg/mLのコエンザイムA、63μMのAMP、28μg/mLのルシフェリンおよび40,000単位/mLのルシフェラーゼを含有した。総ATP消費は、25~60%に制限され、IC₅₀値は放射測定アッセイにより決定されたものと良く相関している。

10

【0775】

(³³P-ホスホリルトランスファーキナーゼアッセイプロトコルII)

下記の方法において、直接的なc-Rafキナーゼ活性が、組み込まれた³³Pとして測定された。反応を、96ウェルポリプロピレンV底プレートにおいて実施した。サンプルを30分間インキュベートしてから、96ウェルP81 Unifilterプレート(Whatman)に移した。各反応液は、20mMのTris、pH7.5、10mMのMgCl₂、0.03%のTX-100、および1mMのDTT中、5μMのATPおよび³³P-γ-ATP(3.3μCi/nmol)と共に、50nMのc-Rafを含有した。プレートを、0.075%のリン酸で、10回洗浄した。100μlのシンチレーション液を加え、組み込まれた³³Pを、MicroBetaシンチレーションカウンター(Perkin Elmer)を用い、液体シンチレーション分光法によって測定した。

20

【0776】

(構造活性関連性)

表1は、本発明の選択された化合物に関する構造活性関連性データを示している。阻害は、以下の凡例を用いて、IC₅₀として示される：A=100nM未満のIC₅₀、B=100nM超だが、1000nM以下のIC₅₀、C=1000nM超だが、10,000nM以下のIC₅₀、D=10,000nM以上のIC₅₀。空欄は、単にデータの欠如を示している。

【0777】

30

【表 1 - 1】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
1	6-(2-ブチル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
2	6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
3	6-(1-ヒドロキシ-2-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
4	6-(1-ヒドロキシ-2-[[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
5	6-[2-[[4-フルオロフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
6	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
7	6-[2-[[3-ブロモフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
8	6-[2-[[4-ブロモフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
9	6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
10	6-[2-[[3,4-ジクロロフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
11	6-[1-ヒドロキシ-2-[[4-メチルフェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
12	6-[2-[[4-クロロフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
13	6-[1-ヒドロキシ-2-(1-メチルエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
14	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
15	6-[2-[[3,4-ジメチルフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
16	6-(2-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D

【表 1 - 2】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
17	6-(2-[[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
18	6-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	A
19	6-[2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
20	6-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
21	6-[1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
22	3-(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-(メチルオキシ)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
23	3-(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(1-メチルエチル)-3-(メチルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
24	3-(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	C	D
25	3-(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
26	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
27	3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	C	C
28	5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-N-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド	C	C
29	3-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
30	7-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン	C	C
31	7-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン	D	D

【表 1 - 3】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
32	1,1-ジメチルエチル 4-[[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシエート	D	D
33	6-(1-ヒドロキシ-2-[[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
34	6-[2-[(3-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
35	6-[2-[(2-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	D
36	6-[2-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
37	6-[2-[(2-ブromoフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
38	6-[2-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	D
39	6-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	C
40	6-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヨードフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	A	B
41	6-[2-(3-ブromoフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	A	B
42	6-[1-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	C
43	6-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
44	6-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
45	3-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
46	メチル [6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
47	6-[2-(2-アミノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
48	6-[[2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]カルボニル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D

【表 1 - 4】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
49	6-[[2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)フェニル]カルボニル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
50	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
51	6-[2-[(5-プロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
52	6-[1-ヒドロキシ-2-[(3-ニトロフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
53	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
54	6-(2-[[2,3-ビス(メチルオキシ)フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
55	6-[1-ヒドロキシ-2-[(3-ヨードフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
56	6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[[3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
57	6-(1-ヒドロキシ-2-[[2-(メチルチオ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
58	6-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
59	6-[1-ヒドロキシ-2-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
60	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
61	6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	C
62	3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド	C	D
63	6-[2-[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	C

【表 1 - 5】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
64	6-[2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
65	3-ヒドロキシ-3-(1H-インドール-6-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
66	6-[2-(3-フルオロ-5-ヨードフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
67	6-[2-(3-アミノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
68	6-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
69	6-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
70	エチル 3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ベンゾエート	D	D
71	3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ベンゾニトリル	C	C
72	6-[2-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
73	6-[2-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	A	A
74	6-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	A	A
75	6-[2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
76	6-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
77	6-[2-(3-エチニルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	B
78	6-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
79	6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	B	C

【表 1 - 6】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
80	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
81	3-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ベンズアミド	C	C
82	6-[1-ヒドロキシ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
83	6-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	B
84	3-ヒドロキシ-3-[2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	C	C
85	6-(2-ビフェニル-3-イル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
86	6-(2-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
87	6-[2-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
88	6-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
89	6-[2-(3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]フェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	D	D
90	6-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	C	C
91	N-メチル-2-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)カルボニル]-N-フェニルベンズアミド	D	D
92	メチル[5-[1-(エチルオキシ)-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
93	フェニルメチル 2-[(2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]ベンゾエート	B	B
94	3-ヒドロキシ-3-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	B	B
95	3-ヒドロキシ-3-(1H-インダゾール-6-イル)-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D

【表 1 - 7】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
96	エチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
97	2-メチルプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
98	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
99	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
100	3-[2-アミノ-1-(1,1-ジメチルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	D	D
101	3-(2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	C	C
102	メチル [5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
103	3-(メチルオキシ)ブチル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
104	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
105	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1S)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
106	2-(メチルオキシ)エチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
107	メチル[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
108	プロプ-2-イン-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
109	ブト-2-イン-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 8】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
110	1-メチルエチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
111	メチル[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
112	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	D
113	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
114	メチル[6-[2-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
115	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
116	メチル [5-(1-ヒドロキシ-2-[[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
117	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
118	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	D	D
119	メチル[6-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
120	メチル[6-[2-[(3-ブロモフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
121	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[(3-ヨードフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
122	メチル[5-[2-[(3-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 9】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
123	メチル(5-[2-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
124	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	B	B
125	フェニルメチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
126	2-フルオロエチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
127	プロピル (5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
128	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	C	C
129	メチル(5-[2-[(2-クロロフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	B
130	メチル(5-[2-[(2-ブロモフェニル)メチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	B	B
131	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
132	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	B	C
133	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
134	メチル(5-[2-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
135	メチル(5-[2-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A

【表 1 - 1 0】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
136	メチル[5-[2-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
137	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
138	メチル[5-[2-(4-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
139	メチル[5-[2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
140	メチル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
141	メチル[5-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
142	メチル[5-[2-(2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
143	メチル[5-[2-(2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
144	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
145	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
146	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
147	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
148	ブト-2-イン-1-イル (5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【 0 7 8 7】

【表 1 - 1 1】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
149	N-エチル-N'-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア	A	A
150	フェニルメチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
151	メチル[6-[2-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
152	ピペリジン-4-イルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
153	メチル[5-[2-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
154	メチル[5-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
155	メチル[5-[2-(3,5-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
156	メチル[5-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
157	N-エチル-N'-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア	A	A
158	N'-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチルウレア	A	A
159	メチル[5-[2-(3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]フェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	C
160	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル [6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
161	メチル[5-[2-(シクロヘキシルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 1 2】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
162	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(2-メチルプロピル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
163	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
164	メチル[5-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
165	メチル[5-[2-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	C
166	メチル[5-[2-[1-(3-フルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
167	メチル[5-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
168	メチル[5-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
169	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N'-(フェニルメチル)ウレア	A	A
170	ピペリジン-4-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
171	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N'-メチルウレア	A	A
172	メチル[5-[2-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
173	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[1-(2-チエニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
174	メチル[5-[2-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A

【表 1 - 1 3】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
175	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
176	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]プロパンアミド	A	A
177	メチル[5-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
178	メチル[5-[2-(3-エチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
179	メチル[5-[2-(3-エチニルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
180	メチル[5-[2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
181	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
182	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1R)-1-フェニルプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
183	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[2-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
184	メチル[5-[2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
185	シクロヘキシル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
186	テトラヒドロフラン-2-イルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
187	シクロプロピルメチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 1 4】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
188	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]モルホリン-4-カルボキサミド	B	C
189	メチル[5-[2-(シクロペンチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
190	メチル[5-[2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
191	メチル[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
192	メチル(2S)-シクロヘキシル[1-ヒドロキシ-1-(2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]エタノエート	C	C
193	メチル[5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
194	メチル[5-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
195	ブト-3-en-1-イル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
196	2,2,2-トリフルオロエチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
197	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
198	メチル[5-[2-[1-(5-クロロ-2-メチルフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
199	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[(1S)-1-フェニルプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
200	メチル[5-[2-[1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C

【表 1 - 1 5】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
201	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[1-(5-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
202	メチル(5-[2-[1-(5-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
203	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-(3-ヨードフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
204	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
205	メチル(5-[2-(フラン-2-イルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
206	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-チエニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
207	メチル(5-[2-(シクロブチルメチル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
208	3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-(トリフルオロメチル)プロパンアミド	C	C
209	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-[1-(4-メチル-2-チエニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
210	メチル(5-[2-[1-(4-ブromo-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
211	メチル(5-[1-ヒドロキシ-2-(3-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	C	C
212	テトラヒドロフラン-3-イルメチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
213	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド	B	C

【 0 7 9 2】

【表 1 - 1 6】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
214	メチル[5-[2-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
215	2,3-ジヒドロキシプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
216	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
217	メチル[5-[2-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
218	4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)ブタンアミド	C	C
219	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
220	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
221	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B
222	メチル[5-(2-ビフェニル-3-イル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
223	2,2-ジメチル-3-[(フェニルメチル)オキシ]プロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B
224	メチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
225	メチル[5-[2-(3-シアノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
226	メチル[5-[2-(3-エチニル-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 1 7】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
227	メチル[5-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
228	メチル[6-[2-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
229	[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
230	メチル[5-[2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
231	メチル[5-[2-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
232	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
233	メチル[5-[2-[1-(4-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
234	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルカルボニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	C
235	メチル[5-(2-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
236	メチル[5-[2-[3-(アミノスルホニル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
237	メチル[5-[2-(3-アセチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
238	メチル[5-[2-(3-エチル-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
239	メチル[5-[2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 1 8】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
240	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-メチルプロパンアミド	B	B
241	メチル(5-[2-[1-(3-クロロ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	C	C
242	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B
243	メチル(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルアミノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	B	B
244	メチル[5-[2-(5-ブromo-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
245	メチル[5-[2-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
246	メチル[5-[2-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	C
247	2,2-ジメチル-3-(メチルオキシ)プロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
248	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
249	メチル(5-[2-[1-(5-ブromo-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
250	メチル[5-[2-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
251	メチル[5-[2-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
252	メチル[5-[2-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 1 9】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
253	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ペント-4-インアミド	A	A
254	メチル(6-[1-メチル-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
255	メチル[5-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-[(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
256	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-ピペリジン-4-イルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
257	メチル[5-[2-(3-エチニルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
258	メチル(5-[2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート	A	A
259	2,2-ジフルオロ-N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド	A	A
260	N-エチル-N'-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ウレア	A	A
261	メチル[5-[2-(3-アミノフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
262	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[(フェニルメチル)オキシ]ブタンアミド	A	A
263	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド	A	A
264	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタンアミド	A	A
265	N-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ブタンアミド	A	A

【表 1 - 2 0】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
266	メチル[6-[2-(3-ブロモフェニル)-5,6-ジクロロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
267	メチル[5-(1-ヒドロキシ-2-[3-[メチル(フェニル)アミノ]フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
268	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
269	メチル[5-[(2-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
270	メチル[5-[(2-[(フェニルメチル)オキシ]カルボニル]アミノ)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
271	メチル[5-[(2-[(2-フェニルヒドラジノ)カルボニル]フェニル]カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
272	メチル[5-[(2-[(フェニルオキシ)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
273	ブト-2-イン-1-イル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
274	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド	A	A
275	N-[6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]プロパンアミド	A	A
276	N-(4-フルオロフェニル)-2-[[2-(ペント-4-イノイルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]カルボニル]ベンズアミド	A	A
277	4-(ジエチルアミノ)-N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ブタンアミド	A	A
278	N-[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピロリジン-1-イルブタンアミド	A	A
279	3-ピペリジン-1-イルプロピル [6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B

10

20

30

40

【 0 7 9 7 】

【表 1 - 2 1】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
280	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル [6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
281	メチル[5-[2-(3-ブロモフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
282	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
283	2-ピペリジン-1-イルエチル[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B
284	メチル[5-[2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
285	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
286	N-[6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチル-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド	C	C
287	N-[5-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド	A	A
288	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド	A	A
289	メチル[6-([2-(フェニルカルボニル)アミノ]フェニル)カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
290	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
291	2-(ジメチルアミノ)エチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
292	2-(ジエチルアミノ)エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 2 2】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
293	2-ピペリジン-1-イルエチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
294	3-ピペリジン-1-イルプロピル [6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
295	2-ピペリジン-1-イルエチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	B
296	メチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
297	2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
298	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
299	メチル[5-[2-(5-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
300	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
301	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(ピロリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
302	(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
303	[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
304	オクタヒドロ-2H-キノリジン-1-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
305	メチル[5-[2-(5-ブromo-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

10

20

30

40

【 0 7 9 9 】

【表 1 - 2 3】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
306	5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン	C	C
307	メチル[5-[2-(3-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
308	2-モルホリン-4-イルエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
309	(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
310	メチル[5-[2-[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
311	メチル[5-(2-[3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
312	8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
313	メチル[6-[1-(3-ブromoフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
314	(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
315	1,1-ジメチルエチル 4-([(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミノ)カルボニル]オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシエート	B	B
316	(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
317	2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
318	メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]アミノ)(オキソ)アセテート	C	C

【表 1 - 2 4】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
319	N-(5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジン-1-イルブタンアミド	A	A
320	メチル[6-[2-(3-ブromoフェニル)-1-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
321	4-(ジエチルアミノ)ブト-2-イン-1-イル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
322	メチル[5-[2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
323	2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
324	2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
325	2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル [5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
326	1-アセチル-N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	A	A
327	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド	A	A
328	メチル[5-(2-[3-[エチル(フェニル)アミノ]フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
329	N-[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボキサミド	A	A
330	シクロブチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
331	2,2-ジフルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 2 5】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
332	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
333	1-メチルエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
334	シクロプロピルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
335	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド	A	A
336	2-(メチルオキシ)エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
337	テトラヒドロフラン-2-イルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
338	N-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-(2-チエニル)アセトアミド	A	A
339	メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
340	エチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
341	2-フルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
342	メチル[5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[2-(フェニルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
343	N'-[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジエチルペンタンジアミド	A	A
344	シクロブチルメチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【 0 8 0 2 】

【表 1 - 2 6】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
345	2,2,2-トリフルオロエチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
346	メチル[5-[2-[3-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
347	メチル[6-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
348	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	C	C
349	メチル[6-[4,7-ジクロロ-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	C	C
350	フェニルメチル 2-[(2-[(エチルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル]カルボニル]ベンゾエート	C	C
351	メチル[5-[2-(5-クロロ-3-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
352	メチル[5-[2-(5-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
353	メチル[5-[2-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
354	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
355	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
356	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
357	エチル[5-[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル]カルバメート	B	A

【 0 8 0 3】

【表 1 - 2 7】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
358	メチル[5-[2-(5-クロロ-3-ヨード-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B
359	メチル[5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
360	メチル[5-[2-(5-エチル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
361	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
362	メチル[5-[2-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
363	メチル[6-[2-(5-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
364	2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
365	メチル[5-[2-(2,5-ジメチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
366	メチル[5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
367	メチル[6-[2-[2-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	A
368	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
369	メチル[5-[2-(3-エチル-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
370	メチル[5-[2-(2-フルオロ-3-プロポ-1-イン-1-イルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	B	B

【表 1 - 2 8】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
371	メチル[5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
372	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
373	3-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
374	3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
375	2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
376	メチル[6-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4,7-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
377	メチル[5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
378	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-[2-[(6-シクロピリダジン-3-イル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	B	B
379	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
380	メチル[5-[2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
381	メチル[5-[2-[2-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
382	メチル[5-[1-ヒドロキシ-2-[5-メチル-2-(メチルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
383	メチル[5-[2-(3-エチニル-5-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【 0 8 0 5】

【表 1 - 2 9】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
384	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-[2-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
385	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-[(4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
386	3-(2-[(4,6-ビス(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
387	2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-[(4-メチル-6-(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
388	3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
389	2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
390	メチル[6-[2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
391	3-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	A	A
392	メチル[6-[2-[(2-チエニルメチル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
393	メチル[6-[2-[(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
394	メチル[6-[2-[(3-ブromoフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
395	メチル[6-[2-[(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
396	メチル[6-[2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
397	メチル[6-[2-[(3-(メチルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
398	メチル[6-[2-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルボニル]フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

【表 1 - 3 0】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
399	メチル[6-[(2-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
400	メチル[6-[(2-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
401	メチル[6-[(2-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
402	メチル[6-[(2-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
403	メチル[6-[(2-[(3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
404	メチル[6-[(2-[(3-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
405	メチル[6-[(2-[(3-チエニルメチル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
406	メチル[6-[(2-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
407	メチル[6-[(2-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
408	メチル[6-[(2-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
409	メチル[6-[(2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
410	メチル[6-[(2-[(5-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
411	メチル[6-[(2-[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
412	メチル[6-[(2-[(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
413	メチル[6-[(2-[(3-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
414	メチル[6-[(2-[(3-エチル-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
415	メチル[6-[(2-[(5-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
416	メチル[6-[(2-[(5-ブロモ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)フェニル]カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A

【表 1 - 3 1】

表1

エントリー	化合物名	cRaf-1	bRaf
417	メチル[6-[(2-[(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル)カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート		A
418	メチル[6-[(2-[(3-エテニル-2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル)カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A
419	メチル[6-[(2-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]フェニル)カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート	A	A

10

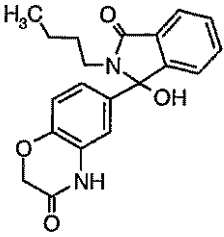
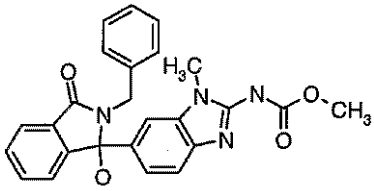
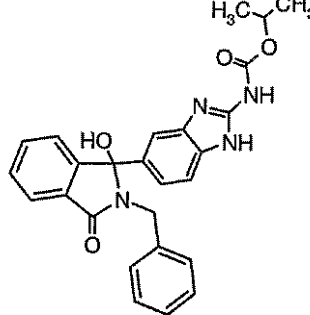
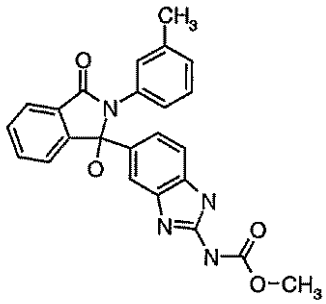
上記で議論したとおり、化合物の名称は、カナダ国、トロントの A C D / L a b s により発行された命名機関を利用して作成した。本発明の化合物をさらに説明するために、表 1 に記載された化合物の代表的なものが、該化合物の構造ならびに該命名機関によって作成された名称を示す下表 2 に示されている。これらの例は、本発明の化合物をさらに明らかにするために提供されている。

【 0 8 0 8 】

20

【表 2 - 1】

表 2

化合物名	構造
6-(2-ブチル-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン	
メチル [6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート	
1-メチルエチル [5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート	
メチル [5-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート	

【表 2-2】

表 2

化合物名	構造
メチル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル (5-{1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-[3-(フェニルアミノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート	
メチル {5-[2-(5-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル {5-[2-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	

10

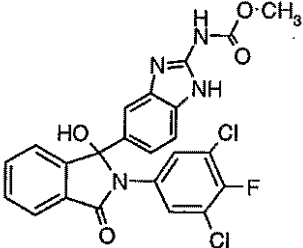
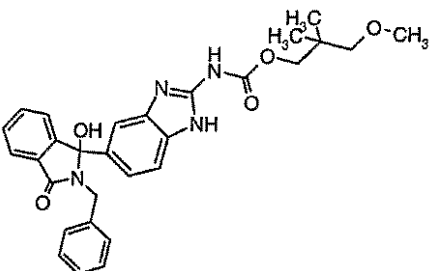
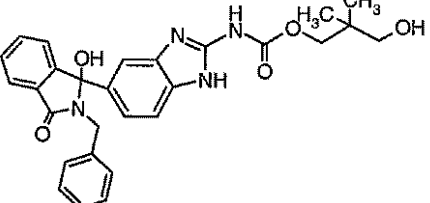
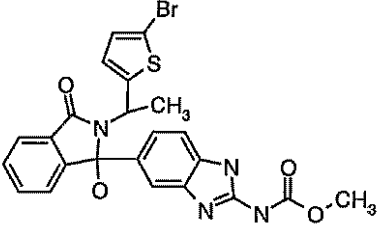
20

30

40

【表 2 - 3】

表 2

化合物名	構造
メチル {5-[2-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
2,2-ジメチル-3-(メチルオキシ) プロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル {5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル (5-{2-[1-(5-ブロモ-2-チエニル)エチル]-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) カルバメート	

10

20

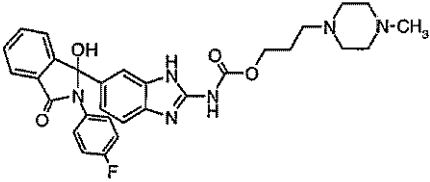
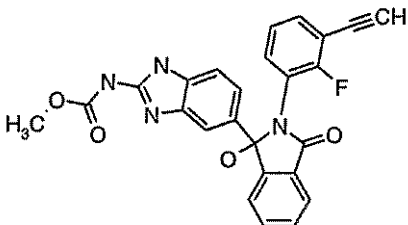
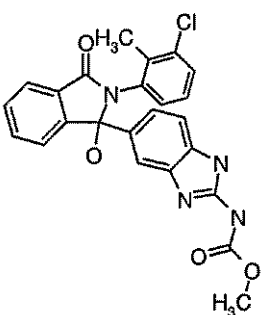
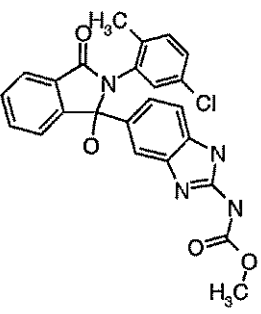
30

40

【0811】

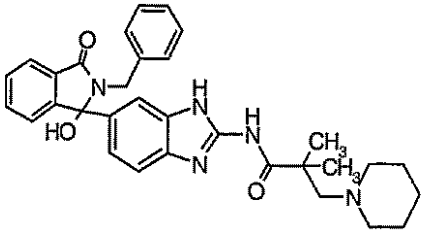
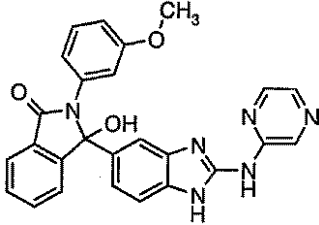
【表 2 - 4】

表 2

化合物名	構造
3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル {6-[2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル {5-[2-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル {5-[2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	
メチル {5-[2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル} カルバメート	

【表 2 - 5】

表 2

化合物名	構造
N-{6-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-2-(フェニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-2,2-ジメチル-3-ピペリジン-1-イルプロパナミド	
3-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]-3-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	

10

20

本発明に関係するいずれの当業者も、本発明を実施し、使用することができるように、本発明、ならびに本発明を実施し、使用する様式および方法を、十分な、明白な、簡潔な、また正確な用語でここに説明した。前述のものは、本発明の好ましい実施形態を説明しているが、特許請求の範囲に記載された本発明の精神または範囲を逸脱することなく、本発明に変更がなされ得ることを理解すべきである。本発明に関する発明の内容を、具体的に指摘し、明確に特許請求するために、本明細書の結論は添付の特許請求の範囲にある。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
		A 6 1 P 1/00	
		A 6 1 P 27/02	

- (72)発明者 アナンド, ニール クマー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, エル カミノ リアル 9
7 7, ナンバー 3 0 3
- (72)発明者 ブレーゼイ, チャールズ エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 8, サンフランシスコ, コーンウォール ストリ
ート 2 0 1, ナンバー 3
- (72)発明者 ボウルズ, オーウェン ジョセフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, マナー ドライブ 4 6 8,
アパートメント シー 1
- (72)発明者 バセニウス, イエルク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ヘルム ドライブ
1 0 4 2
- (72)発明者 コスタンツォ, シモーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロスアルトス, エヌ. エル モンテ アベ
ニュー 2 1 5
- (72)発明者 カーティス, ジェフリー キーモ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 6 0, サンアンセルモ, レッドウッド ロード 3
1 0

- (72)発明者 ドゥベンコ, ラリサ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94121, サンフランシスコ, 46ティーエイチ アベ
ニュー 584
- (72)発明者 ケネディ, アビゲイル アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94579, サンリアンドロ, スウェンソン ストリート
15175
- (72)発明者 デフィナ, スティーブン チャールズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリングゲーム, フロリバンダ 1232
ナンバー6
- (72)発明者 キム, アンジー アイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94401, サンマテオ, ショール ドライブ 928
- (72)発明者 マナロ, ジーンークレア エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94015, デーリー シティ, ウェイクフィールド
アベニュー 11
- (72)発明者 ピート, サバ ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94501, アラメダ, ショアポイント コート 965
, ナンバー305
- (72)発明者 ライス, ケネス ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94941, ミル バレー, オータム レーン 802
- (72)発明者 ツァン, ツェー エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94530, エル セリト, ケント ドライブ 8367
- (72)発明者 ジョシー, アナーガ アビジット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94536, フレモント, イースターデイ ウェイ 36
340

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第2004/103974 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)